

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

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

KARDIOMETABOLISCHE PHÄNOTYPISIERUNG  
BEI FRAUEN MIT ADIPOSITAS – ERGEBNISSE  
DER MUTTER-KIND-KOHORTE PEACHES

DISSERTATION

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Public Health der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Julia Markman

2024

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

gez.:

Dekan/in:

Erstgutachter/in:

Zweitgutachter/in:

*Для Максима.*

## Zusammenfassung

Übergewicht und Adipositas haben das Ausmaß einer globalen Epidemie erreicht. Besonders bei Frauen im gebärfähigen Alter wird ein steigender Trend in der Prävalenz von Adipositas beobachtet, was das Risiko für kardiometabolische Erkrankungen in dieser Gruppe erhöht. Dieser Zustand wird als metabolisch ungesunde Adipositas (*Metabolically unhealthy obesity*, MUO) bezeichnet. Im Gegensatz dazu treten bei der metabolisch gesunden Adipositas (*Metabolically healthy obesity*, MHO) trotz eines hohen Body-Mass-Index (BMI) keine kardiometabolischen Komplikationen auf. Studien deuten darauf hin, dass MHO ein Zwischenstadium vor der Entwicklung eines MUO-Phänotyps ist, wobei unklar bleibt, ob durch diesen Übergang weitere Phänotypen entstehen. Ziel dieser Arbeit ist es, das kardiometabolische Spektrum bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des postpartalen Follow-ups darzustellen. Zudem soll bestimmt werden, welche prä-/peri- und postpartalen Risikofaktoren mit dem Auftreten der ungünstigen Phänotypen bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des postpartalen Follow-ups assoziiert sind und überprüft werden, ob prä-/peripartale Variablen Einfluss auf postpartale Variablen nehmen. Dafür wurden die Daten von 1.072 Müttern mit und ohne Adipositas aus der prospektiven PEACHES-Kohorte (*Programming of Enhanced Adiposity Risk in CHildhood – Early Screening*) analysiert. Die Frauen wurden je nach BMI und Anzahl erfüllter Kriterien des Metabolischen Syndroms in verschiedene kardiometabolische Phänotypen unterteilt. Ein MHO-Phänotyp trat bei 18,1 % der Mütter mit postpartaler Adipositas auf. Das Vorliegen eines Gestationsdiabetes mellitus (Odds Ratio (OR) = 1,96; 95 % Konfidenzintervall (KI): 1,35-2,88) und einer Hypertonie während der Schwangerschaft (OR = 1,81; 95 % KI: 1,24-2,65) stellten bei Frauen mit Adipositas präpartale Risikofaktoren für die Entwicklung eines ungünstigen kardiometabolischen Phänotyps zum Zeitpunkt des maternalen Follow-ups dar. Als postpartale Risikofaktoren wurden ein niedriger/mittlerer sozioökonomischer Status (OR = 1,66; 95 % KI: 1,13-2,45) und eine Gewichtszunahme *post partum* (OR = 1,04; 95 % KI: 1,02-1,06) identifiziert. Zudem zeigte sich, dass prä-/perinatale Variablen mit postpartalen Variablen interagierten und die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen *post partum* beeinflussen. Als wichtigster Effektmodifikator fungierte bei Frauen mit postpartaler Adipositas eine Hypertonie während der Schwangerschaft. Wir schlussfolgern, dass eine gezielte Gesundheitsförderung vor, während und besonders nach der Schwangerschaft entscheidend ist, um späteren kardiometabolischen Komplikationen bei Frauen mit Adipositas entgegenzuwirken. Zukünftige Präventionsmaßnahmen sollten frühzeitig ansetzen, um das Auftreten adipositas-assoziiierter Schwangerschaftskomplikationen zu verhindern, und eine effektive Unterstützung beim Gewichtsmanagement nach der Schwangerschaft bieten.

## Summary

Overweight and obesity have reached epidemic proportions globally. A rising trend in obesity prevalence is observed among women of childbearing age, increasing the risk of obesity-associated cardiometabolic diseases. This condition is referred to as metabolically unhealthy obesity (MUO). In contrast, metabolically healthy obesity (MHO) is characterized by the absence of cardiometabolic complications despite a high body-mass-index (BMI). Studies suggest that MHO may be an intermediate stage before developing a MUO-phenotype. However, it remains unclear if further phenotypes exist due to the transition from MHO to MUO. The aim of this study was to describe the cardiometabolic spectrum in women of childbearing age with obesity several years after delivery. Additionally, we aimed to identify the pre-/peri- and postpartal risk factors associated with the development of adverse phenotypes in women with postpartum obesity and to examine whether pre-/peripartal variables influence postpartal variables. For this purpose, data from 1,072 mothers with and without obesity from the prospective PEACHES cohort (*Programming of Enhanced Adiposity Risk in Childhood – Early Screening*) were analysed. Women were classified into different cardiometabolic phenotypes based on their BMI and the number of criteria for metabolic syndrome met at follow-up visit. An MHO-phenotype was present in 18.1 % of mothers with postpartum obesity. The presence of gestational diabetes mellitus (Odds Ratio (OR) = 1.96; 95 % Confidence Interval (CI): 1.35-2.88) and hypertension during pregnancy (OR = 1.81; 95 % CI: 1.24-2.65) were prepartal risk factors for developing adverse cardiometabolic phenotypes in women with postpartum obesity. Postpartal risk factors included a low/middle socioeconomic status (OR = 1.66; 95 % CI: 1.13-2.45) and postpartum weight gain (OR = 1.04; 95 % CI: 1.02-1.06). Additionally, we observe that pre-/peripartal variables interacted with postpartal variables, influencing the likelihood of developing an unfavourable cardiometabolic phenotype at follow-up with hypertension during pregnancy as the most important effect modifier for women with postpartum obesity. Thus, we concluded that specific health promotion before, during, and especially after pregnancy is crucial to prevent later cardiometabolic complications in women with obesity. Future prevention strategies should start early to prevent obesity-associated pregnancy complications and provide effective weight management support after pregnancy.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ADA</b>	American Diabetes Association
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>DAG</b>	Directed acyclic graph
<b>DDG</b>	Deutsche Diabetes Gesellschaft
<b>DEGS1</b>	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
<b>DGE</b>	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
<b>DGGG</b>	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>DNA</b>	Deoxyribonucleic acid
<b>EAS</b>	European Atherosclerosis Society
<b>EPIC</b>	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>ESH</b>	European Society of Hypertension
<b>FFQ</b>	Food Frequency Questionnaire
<b>GCT</b>	Glucose Challenge Test
<b>GDM</b>	Gestationsdiabetes mellitus
<b>GEDA</b>	Gesundheit in Deutschland aktuell
<b>GWG</b>	Gestational weight gain
<b>HbA1c</b>	Glykiertes Hämoglobin
<b>HDL</b>	High-Density-Lipoprotein
<b>HOMA-IR</b>	Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>IADPSG</b>	International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups
<b>IBE</b>	Institut für Medizinische Informationsverarbeitung Biometrie und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München
<b>IDF</b>	International Diabetes Federation
<b>IL-6</b>	Interleukin-6
<b>Imp</b>	Importanz
<b>IOM</b>	Institute of Medicine
<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>KI</b>	Konfidenzintervall

---

<b>LDL</b>	Low-Density-Lipoprotein
<b>LMU</b>	Ludwig-Maximilians-Universität München
<b>MetS</b>	Metabolisches Syndrom
<b>MHNO</b>	Metabolically healthy non-obesity
<b>MHO</b>	Metabolically healthy obesity
<b>MUNO</b>	Metabolically unhealthy non-obesity
<b>MUO</b>	Metabolically unhealthy obesity
<b>NaF</b>	Natriumfluorid
<b>NAKO</b>	Nationale Kohorte
<b>NAM</b>	National Academy of Medicine
<b>NCEP/ATP III</b>	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
<b>NHANES</b>	National Health and Nutrition Examination Survey
<b>NVS II</b>	Nationale Verzehrsstudie II
<b>OEGGG</b>	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
<b>OGTT</b>	Oraler Glukosetoleranztest
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PEACHES</b>	Programming of Enhanced Adiposity Risk in CHildhood – Early Screening
<b>PHQ</b>	Patient Health Questionnaire
<b>PPWR</b>	Postpartum weight retention
<b>ROS</b>	Reactive oxygen species
<b>RR</b>	Relatives Risiko
<b>SES</b>	Socioeconomic status
<b>SGGG</b>	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
<b>SSW</b>	Schwangerschaftswoche
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
<b>TSH</b>	Thyroidea stimulierendes Hormon
<b>T1DM</b>	Diabetes mellitus Typ 1
<b>T2DM</b>	Diabetes mellitus Typ 2
<b>VLDL</b>	Very-Low-Density-Lipoprotein
<b>WHO</b>	World Health Organization

---

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klassifizierung des Body-Mass-Index für Erwachsene.....	1
Tabelle 2:	Prävalenz von Adipositas bei Frauen in Deutschland .....	3
Tabelle 3:	Klassifizierung der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft nach IOM/NAM-Kriterien .....	5
Tabelle 4:	Diagnose eines Gestationsdiabetes mellitus nach IADPSG-Kriterien .....	6
Tabelle 5:	Kriterien des Metabolischen Syndroms nach IDF-Definition.....	11
Tabelle 6:	Diagnose eines Diabetes mellitus und Prädiabetes nach DDG/ADA-Kriterien.....	12
Tabelle 7:	Kategorisierung einer Hypertonie während der Schwangerschaft nach ESC-Kriterien .....	19
Tabelle 8:	Indikatorlebensmittel des Food Frequency Questionnaire .....	24
Tabelle 9:	Übersicht der prä-/peripartalen und postpartalen Variablen.....	27
Tabelle 10:	Übersicht der kardiometabolischen Phänotypen zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks. ....	28
Tabelle 11:	Vergleich der für die Analyse eingeschlossenen und nicht eingeschlossenen Frauen nach präkonzeptionellem BMI. ....	33
Tabelle 12:	Charakterisierung der Studienpopulation. ....	34
Tabelle 13:	Einfluss prä-/peripartaler Faktoren auf das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Frauen mit und ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks. ....	39
Tabelle 14:	Einfluss postpartaler Faktoren auf das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Frauen mit und ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks. ....	41

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Entstehung des Metabolischen Syndroms .....	10
Abbildung 2:	Zeitstahl der Mutter-Kind-Kohortenstudie PEACHES. ....	16
Abbildung 3:	Flussdiagramm der PEACHES-Studienpopulation für die kardiometabolische Phänotypisierung zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks. ....	31
Abbildung 4:	Häufigkeit erfüllter MetS-Kriterien nach BMI-Gruppe zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks. ....	37
Abbildung 5:	Das Vorkommen kardiometabolische Phänotypen bei Frauen mit und ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks. ....	38
Abbildung 6:	Die wichtigsten mit postpartalen Variablen interagierenden prä-/peripartalen Effektmodifikatoren bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks. ....	43
Abbildung 7:	Die wichtigsten mit postpartalen Variablen interagierenden prä-/peripartalen Effektmodifikatoren bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks. ....	44
Abbildung 8:	Einfluss der Interaktion zwischen einer Hypertonie während der Schwangerschaft und der beim Follow-up erhobenen Familienanamnese für Diabetes mellitus auf das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks. ....	46
Abbildung 9:	Einfluss der Interaktion einer Hypertonie während der Schwangerschaft und dem beim Follow-up erhobenen Ernährungsscore auf das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks.....	47
Abbildung 10:	Einfluss der Interaktion zwischen dem präkonzeptionellen BMI und dem beim Follow-up erhobenen CRP-Wert auf das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks. ....	48
Abbildung 11:	Einfluss der Interaktion zwischen dem präkonzeptionellen BMI und der Parität beim Follow-up auf das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks. ....	49

## Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Summary .....	II
Abkürzungsverzeichnis .....	III
Tabellenverzeichnis .....	1
Abbildungsverzeichnis .....	VI
Inhaltsverzeichnis .....	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Adipositas.....	1
1.1.1 Ernährung.....	2
1.1.2 Körperliche Aktivität .....	2
1.1.3 Alter.....	3
1.1.4 Sozioökonomischer Status .....	3
1.1.5 Psychische Erkrankungen .....	4
1.1.6 Schwangerschaft .....	4
1.1.6.1 Gestationsdiabetes mellitus.....	6
1.1.6.2 Hoher maternaler HbA1c bei Entbindung .....	7
1.1.6.3 Gestationshypertonie.....	8
1.2 Folgeerkrankungen der Adipositas .....	9
1.2.1 Metabolisches Syndrom .....	9
1.2.1.1 Hoher Taillenumfang .....	11
1.2.1.2 Hyperglykämie.....	12
1.2.1.3 Hypertonie.....	12
1.2.1.4 Hypertriglyceridämie .....	13
1.2.1.5 Niedriger High-Density-Lipoprotein-Wert.....	13
1.3 Metabolisch gesunde Adipositas.....	14
1.4 Ziele der Arbeit .....	14
2 Material und Methoden .....	16
2.1 Studiendesign.....	16
2.1.1 Mütter-Gesundheitscheck .....	17
2.2 Prä- und peripartale Variablen .....	18
2.2.1 Präkonzeptioneller Body-Mass-Index.....	18
2.2.2 Gewichtszunahme während der Schwangerschaft .....	18
2.2.3 Gestationsdiabetes mellitus.....	19
2.2.4 Hypertonie während der Schwangerschaft.....	19
2.2.5 Parität bei Entbindung.....	20
2.2.6 Ausschließliches Stillen im ersten Lebensmonat des Kindes .....	20

2.3	Postpartale Variablen .....	20
2.3.1	Body-Mass-Index .....	20
2.3.2	Tailenumfang .....	21
2.3.3	Blutdruck.....	21
2.3.4	Laborchemische Parameter .....	22
2.3.4.1	Glukose .....	22
2.3.4.2	High-Density-Lipoprotein.....	22
2.3.4.3	Triglyceride.....	23
2.3.4.4	C-reaktives Protein.....	23
2.3.5	Gesamtstilldauer.....	23
2.3.6	Sozioökonomischer Status .....	23
2.3.7	Rauchverhalten.....	24
2.3.8	Ernährungsverhalten .....	24
2.3.9	Körperliche Aktivität .....	25
2.3.10	Postpartale Gewichtsretention.....	26
2.3.11	Parität zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks.....	26
2.3.12	Familienanamnese für Diabetes mellitus .....	26
2.3.13	Depression.....	26
2.4	Statistische Analyse .....	27
2.4.1	Definition der Expositionsvariablen .....	27
2.4.2	Definition der Outcomevariablen.....	28
2.4.3	Statistische Modelle .....	29
3	Ergebnisse .....	31
3.1	Studienpopulation .....	31
3.1.1	Vergleich der in die Analyse eingeschlossenen und nicht eingeschlossenen Frauen.....	32
3.1.2	Charakterisierung der Studienpopulation.....	34
3.2	Häufigkeiten erfüllter MetS-Kriterien und kardiometabolischer Phänotypen zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks .....	37
3.3	Einflussfaktoren für das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks .....	39
3.3.1	Prä- und peripartale Einflussfaktoren.....	39
3.3.2	Postpartale Einflussfaktoren.....	40
3.4	Interaktionen zwischen prä-/peripartalen und postpartalen Variablen .....	42
3.4.1	Einfluss der wichtigsten Interaktionen auf das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks .....	45
3.4.2	Einfluss der wichtigsten Interaktionen auf das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks .....	47

---

4	Diskussion.....	50
4.1	Studienpopulation .....	51
4.2	Häufigkeiten erfüllter MetS-Kriterien und kardiometabolischer Phänotypen zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks .....	59
4.3	Einflussfaktoren für das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks .....	62
4.4	Interaktionen zwischen prä-/peripartalen und postpartalen Variablen .....	67
4.5	Stärken und Schwächen der Studie .....	69
4.6	Schlussfolgerung .....	72
	Literaturverzeichnis .....	75
	Anhang .....	88
	S1: Definitionen des Metabolischen Syndroms. ....	88
	S2. Selbstberichtete Hypertoniediagnose innerhalb der Sekundärbefragung. ....	89
	S3. Überprüfung der Probenstabilität von Glukose im NaF-Plasma bei Zwischenlagerung. ....	90
	S4. Überprüfung der Probenstabilität von HDL im Serum bei Zwischenlagerung. ....	91
	S5. Punktwerte des Food Frequency Questionnaire.....	92
	S6. Umkodierung der Lebensmittelgruppen Gemüse, Fast-Food und Knabberartikel.....	93
	S7. Screeningfragebogen für depressiven Störungen (PHQ-D).....	94
	S8. DAG-Model. ....	95
	S9. Flussdiagramm der Eigenerhebung des PEACHES Mütter-Gesundheitschecks für die kardiometabolische Phänotypisierung.....	96
	S10. Verteilung der präkonzeptionellen BMI-Gruppen bei Frauen mit und ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks. ....	97
	S11. Alter bei Entbindung in Abhängigkeit von einer vorangegangenen GDM-Diagnose bei Frauen mit und ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks. ....	98
	S12. Ergebnisse des Depressionsscreenings bei Frauen mit und ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks. ....	99
	S13. Die wichtigsten Interaktionen innerhalb der prä-/peripartalen Variablen und innerhalb der postpartalen Variablen bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks. ....	100
	S14: Die wichtigsten Interaktionen innerhalb der prä-/peripartalen Variablen und innerhalb der postpartalen Variablen bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks. ....	101
	Danksagung .....	102

# 1 Einleitung

## 1.1 Adipositas

Gemäß der *World Health Organization* (WHO) stellt Adipositas eine Erkrankung dar, welche durch ein starkes Übergewicht mit einer über das Normalmaß hinausgehenden Vermehrung der Körperfettmasse gekennzeichnet ist [1]. Anhand des Body-Mass-Index (BMI) wird eine Adipositas ab einem Wert von  $30,0 \text{ kg/m}^2$  definiert und je nach Schweregrad in drei Grade klassifiziert (Tab. 1; [1]).

**Tabelle 1: Klassifizierung des Body-Mass-Index für Erwachsene [1].**

Klassifizierung	Body-Mass-Index ( $\text{kg/m}^2$ )
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5-24,9
Übergewicht	25,0-29,9
Adipositas I. Grad	30,0-34,9
Adipositas II. Grad	35,0-39,9
Adipositas III. Grad	$\geq 40,0$

kg, Kilogramm;  $\text{m}^2$ , Quadratmeter.

Bereits vor zwei Jahrzehnten erklärte die WHO Adipositas zu einer globalen Epidemie [1]. Seitdem ist die Adipositasprävalenz stetig weiter gestiegen, Schätzungen zufolge waren im Jahr 2022 weltweit eine Milliarde Menschen von Adipositas betroffen [2]. Frauen aller Altersklassen weisen häufiger Adipositas auf als Männer, wobei in den letzten Jahrzehnten insbesondere Frauen im jungen gebärfähigen Alter im Mittel stark an Gewicht zugenommen haben [2-5]. Aktuell haben 39,7 % der US-Amerikanerinnen im Alter zwischen 20 und 39 Jahren Adipositas, Prognosen zufolge wird im Jahr 2030 sogar jede zweite US-amerikanische Frau davon betroffen sein [6, 7]. In der deutschen Bevölkerung wurde gemäß den anthropometrischen Messungen der Nationalen Kohorte (NAKO) zwischen 2014 und 2017 der Anteil einer Adipositas bei Frauen auf 21,2 % geschätzt [8]. Auch hierzulande wird bei jüngeren Frauen im Alter zwischen 18 und 29 Jahren ein Trend zur steigenden Prävalenz beobachtet [4].

Eine Adipositas ist das Ergebnis einer langfristigen positiven Energiebilanz, hervorgerufen durch eine Imbalance von Energieaufnahme und Energieverbrauch [9]. Zusätzlich zu Faktoren wie einer epi-/genetischen Prädisposition, Essstörungen (z. B. der Binge-Eating-Störung) oder

endokrinen Erkrankungen gibt es weitere Einflussfaktoren, die die Entwicklung und Aufrechterhaltung einer Adipositas beeinflussen können und im Folgenden näher betrachtet werden [5, 10].

### 1.1.1 Ernährung

Neben der erhöhten Kalorienzufuhr durch die Nahrung scheint die Gesamtqualität der Nahrungsmittel zusätzlich einen Einfluss auf die Adipositasentstehung auszuüben [11-13]. Beobachtungen des *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) mit 10.930 Erwachsenen zeigten, dass ein ungünstiges Ernährungsmuster, gemessen anhand des *Healthy Eating Index*, im Vergleich zu einem günstigen Ernährungsmuster das Risiko für eine Adipositas um 80% erhöhen [11]. In der *Framingham Offspring and Spouse Study* (n=1.265) wurde bei Frauen mit niedriger Ernährungsqualität ein höheres Risiko für Übergewicht oder Adipositas beobachtet (Odds Ratio (OR)=1,76; 95% Konfidenzintervall (KI): 1,16-2,69) [13]. Diese Studienteilnehmerinnen wiesen im Vergleich zu denen mit der höchsten Ernährungsqualität sowohl eine höhere Gesamtfett- und Alkoholzufuhr als auch eine niedrigere Aufnahme von Mikronährstoffen und der Gesamtenergie auf [13]. Weitere Lebensmittel, deren häufiger Verzehr mit einer Steigerung des Adipositasrisikos assoziiert ist, stellen raffinierte Getreideprodukte, hochverarbeitete Lebensmittel, rotes Fleisch, Zucker und zuckerhaltige Erfrischungsgetränke dar [5, 14]. Auf der anderen Seite scheint sich ein hoher Konsum von Obst, Gemüse und Vollkornprodukten protektiv auf die Wahrscheinlichkeit einer Adipositasentwicklung auszuwirken [5, 14].

### 1.1.2 Körperliche Aktivität

Prospektive Studien belegen einen direkten Zusammenhang zwischen der global gestiegenen Adipositasprävalenz und dem zunehmenden Rückgang von körperlicher Aktivität [15, 16]. Diese umfasst die Bewegung durch Arbeit, Haushaltstätigkeiten, Freizeitaktivitäten und zum Zwecke der Fortbewegung und ist besonders in einkommensstarken Ländern in den letzten Jahren stark zurückgegangen [17]. In diesen Regionen werden die WHO-Empfehlungen von mindestens 150 min. moderater oder 75 min. hoher körperlicher Aktivität pro Woche von 41,6% der Frauen und 32,0% der Männer nicht erfüllt [17]. Dies kann zu einem Anstieg des Adipositasrisikos beitragen, wie Beobachtungsstudien verdeutlichen [15, 16]. In einer australischen Erhebung mit Teilnehmern zweier Studienpopulationen wurde ein Relatives Risiko (RR) für die Entwicklung einer Adipositas durch körperliche Inaktivität von durchschnittlich 1,41 (95% KI: 1,03-1,93) und 1,48 (95% KI: 1,14-1,90) ermittelt [15]. Männer und Frauen einer schwedischen

Kohorte, die zu Beobachtungsbeginn ein niedriges Aktivitätslevel aufwiesen, nahmen innerhalb von acht Jahren mehr zu, als diejenigen mit einem hohen Bewegungsniveau [16].

Verglichen zu Menschen mit Normalgewicht, weisen Betroffene einer bereits manifesten Adipositas zudem ein niedrigeres Maß an Bewegung auf [18]. Demzufolge entsteht ein Kreislauf, in dem Bewegungsarmut nicht nur in einer Adipositas mündet, sondern auch zu ihrer Aufrechterhaltung beiträgt.

### 1.1.3 Alter

Die Verbreitung von Adipositas steigt mit zunehmendem Lebensalter an [4, 8, 19]. Dies wird durch Daten von 51.693 Frauen aus der NAKO bestätigt, die einen kontinuierlichen Anstieg der Adipositasprävalenz in den verschiedenen Altersgruppen aufzeigen (Tab. 2; [8]). Zum einen wird dieser Zusammenhang durch eine Abnahme der Muskelmasse begründet, was zu einem herabgesenkten Grundumsatz führt [20]. Zum anderen erhöht sich ab der vierten Lebensdekade zeitgleich der Anteil des Körperfetts um 1,0% pro Jahr [20]. Bei Frauen im mittleren Alter hängt der Anstieg der Körperfettmasse, insbesondere des Abdominalfettes, ebenfalls mit der durch die Menopause verbundenen hormonellen Umstellung zusammen [20].

**Tabelle 2: Prävalenz von Adipositas bei Frauen in Deutschland [8].**

Altersgruppe (Jahre)	Adipositasprävalenz (%)
20-29	9,2
30-39	12,9
40-49	17,4
50-59	22,0
60-69	28,5
≥70	29,3
Gesamt	21,2

### 1.1.4 Sozioökonomischer Status

Der sozioökonomische Status (*Socioeconomic status*, SES), der unterschiedlichen Definitionen unterliegt und anhand von Kriterien wie Bildungsniveau, Beruf oder Einkommens definiert wird, ist eng mit dem Auftreten einer Adipositas assoziiert [21]. Dies wird ebenfalls durch Daten der Studie zur Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA) verdeutlicht, bei der mehr als doppelt so viele Frauen und Männer eine Adipositas in der unteren Bildungsgruppe im Ver-

gleich zur oberen Bildungsgruppe aufwies [4]. Im Gegensatz zu Männern scheint ein niedriger SES bei Frauen einen stärkeren Einfluss auf die Entwicklung einer Adipositas auszuüben [5, 21-23]. Newton et al. beobachteten in ihrer Meta-Analyse bei Frauen mit niedrigem SES ein höheres Adipositasrisiko, jedoch nicht bei Männern [23]. Daten der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) belegen hingegen für beide Geschlechter eine Assoziation zwischen einer Adipositas und einem niedrigen SES, bei Frauen ist die Wahrscheinlichkeit für eine Adipositas mit einem mittlerem OR von 4,39 (95 % KI: 3,15-6,12) jedoch weitaus höher als bei Männern (OR=2,33; 95 % KI: 1,66-3,25) [21]. Ein hoher SES wird dagegen mit einem gesünderen Ernährungsverhalten und mehr Möglichkeiten für körperliche Aktivitäten in Verbindung gebracht, was den inversen Zusammenhang mit dem Auftreten von Adipositas erklärt [22, 23].

### 1.1.5 Psychische Erkrankungen

Eine Adipositas kann zum einen zu der Entstehung psychischer Störungen beitragen und zum anderen durch psychopathologisch bedingte Änderungen im Ess- und Bewegungsverhalten entstehen [24]. Diese bidirektionale Beziehung ist insbesondere bei Depressionen und Adipositas bekannt [25, 26]. In einer Meta-Analyse wurde festgestellt, dass Menschen mit Adipositas im Mittel ein um 40 % höheres Risiko haben, langfristig an Depressionen zu erkranken, während Personen mit Depressionen ein im Durchschnitt um 70 % höheres Risiko für die Entwicklung einer Adipositas haben [26]. Bei Frauen scheint der Zusammenhang zwischen einer Depression und einer Adipositas deutlich ausgeprägter zu sein, was u. a. mit dem Streben nach einem gesellschaftlich vorgegebenen Schlankheitsideal begründet sein könnte [24].

### 1.1.6 Schwangerschaft

Eine Schwangerschaft stellt für Frauen eine besondere physiologische Veränderung dar, die das langfristige Körpergewicht maßgeblich beeinflussen kann. Das Risiko für eine Adipositas steigt zumeist an, wenn eine adäquate Gewichtszunahme während der Schwangerschaft (*Gestational weight gain*, GWG) gemäß den Empfehlungen der *National Academy of Medicine* (NAM), früher bekannt als *Institute of Medicine* (IOM), überschritten wird (Tab. 3; [27, 28]). In einer US-amerikanischen Kohortenstudie wurde bei Frauen mit exzessiver GWG acht Jahre *post partum* ein höherer BMI und Taillenumfang festgestellt verglichen zu Frauen mit adäquater GWG [27]. Unter Berücksichtigung derselbigen Vergleichsgruppe und einem Beobachtungszeitraum von 21 Jahren stellten Mamun et al. bei Frauen mit einer exzessiven GWG sogar ein vierfach erhöhtes Adipositasrisiko fest [29].

Aufgrund der gestationsbedingten Gewichtszunahme übt die Zeit nach der Schwangerschaft ebenfalls einen großen Einfluss auf das langfristige Adipositasrisiko aus [30]. In einer Untersuchung von Endres et al. wogen drei Viertel der 774 Frauen ein Jahr nach der Geburt mehr als vor der Schwangerschaft, wobei sich die Prävalenz einer Adipositas von 29,8 % auf 41,3 % erhöhte [31]. Laut einer Meta-Analyse von Rong et al. steigt nach einer Schwangerschaft mit einer exzessiven Gewichtszunahme das Risiko einer hohen postpartalen Gewichtsretention (*Postpartum weight retention*, PPWR) um das Zweifache an [30]. PPWR beschreibt dabei die Differenz zwischen dem präpartalen Gewicht und dem Gewicht zu einem definierten Zeitpunkt nach der Entbindung [28].

**Tabelle 3: Klassifizierung der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft nach IOM/NAM-Kriterien (modifiziert nach [28]).**

BMI vor Schwangerschaft (kg/m <sup>2</sup> )	Inadäquate GWG (kg)	Adäquate GWG (kg)	Exzessive GWG (kg)
Untergewicht (< 18,5)	< 12,5	12,5-18,0	> 18,0
Normalgewicht (18,5-24,9)	< 11,5	11,5-16,0	> 16,0
Übergewicht (25,0-29,9)	< 7,0	7,0-11,5	> 11,5
Adipositas (≥ 30,0)	< 5,0	5,0-9,0	> 9,0

BMI, Body-Mass-Index; GWG, gestational weight gain; kg, Kilogramm; IOM, Institute of Medicine; m<sup>2</sup>, Quadratmeter; NAM, National Academy of Medicine.

Es konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der Geburten ebenfalls stark mit der langfristigen Gewichtsentwicklung und dem Auftreten einer Adipositas bei der Frau assoziiert ist. In einer populationsbasierten dänischen Kohorte mit n=572.321 wurde festgestellt, dass der BMI durch jede Geburt um durchschnittlich 0,62 Einheiten anstieg. Ergebnisse des *Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe* ergaben, dass bei Frauen mit drei Kindern im Vergleich zu denen mit zwei Kindern der BMI im späteren Lebensverlauf im Mittel um 1,8 kg/m<sup>2</sup> höher war [32]. Neben der Anzahl der ausgetragenen Schwangerschaften scheint auch das dazwischenliegende Zeitintervall eine entscheidende Rolle bei der Gewichtsentwicklung zu spielen [33]. In einer US-amerikanischen Kohorte von 3.422 Frauen zeigte sich nach einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 8,3 Jahren, dass ein Abstand von weniger als zwölf Monaten zwischen den Schwangerschaften mit einem erheblichen Anstieg des Adipositasrisikos verbunden war [33].

Das Auftreten einer Schwangerschaft mit einem präkonzeptionellen BMI über dem Normalgewicht wird weltweit auf bis zu 70 % und in Deutschland auf 43,8 % (davon 18,6 % mit Adipositas) geschätzt [34, 35]. Es wird nicht nur ein zunehmender Trend im Vorkommen von

Schwangerschaften mit Adipositas, sondern folglich auch im Auftreten der damit einhergehenden Schwangerschaftskomplikationen beobachtet [4, 34, 36]. Verglichen zu Frauen mit Normalgewicht steigt die Wahrscheinlichkeit für einen Kaiserschnitt abhängig vom Grad der Adipositas im Mittel um bis zu 200 % und für eine Frühgeburt vor der 32. SSW um bis zu 32 %, [37]. Bei Kindern von Müttern mit Adipositas erhöht sich das Risiko für angeborene Fehlbildungen, einer Makrosomie, einer Schulterdystokie oder einer Totgeburt [36, 37]. Zudem scheint die kindliche Exposition gegenüber einem adipogenen Milieu *in utero* durch epigenetische Prozesse zu einer höheren Anfälligkeit für Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM), Adipositas und dem Metabolischem Syndrom (MetS) im späteren Erwachsenenalter beizutragen [38, 39]. Schwangere mit Adipositas haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko für metabolische Störungen, die im Folgenden näher betrachtet werden [37].

#### 1.1.6.1 Gestationsdiabetes mellitus

Nach Definition der *American Diabetes Association* (ADA) handelt es sich beim Gestationsdiabetes mellitus (GDM) um einen im zweiten oder dritten Schwangerschaftstrimester diagnostizierten Diabetes mellitus (DM), der vor der Schwangerschaft nicht vorlag [40]. Das Screening auf einen GDM wird seit 2012 von den Mutterschaftsrichtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses zwischen der Schwangerschaftswoche (SSW) 24+0 und 27+6 mittels eines 50-g-*Glucose challenge test* (GCT) empfohlen [41]. Wenn dieser Test positiv ausfällt, wird ein 75-g-oGTT durchgeführt [41]. Die Diagnose eines GDM wird gestellt, wenn einer der drei Grenzwerte überschritten wird, die auf den Richtwerten der *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) basieren (Tab. 4; [41, 42]).

**Tabelle 4: Diagnose eines Gestationsdiabetes mellitus nach IADPSG-Kriterien [41, 42].**

Test	Glukosemenge (g)	Messzeitpunkt	Grenzwert (mg/dl)
GCT	50	Nach 1 Stunde	≥135
		Nüchtern	≥92
OGTT	75	Nach 1 Stunde	≥180
		Nach 2 Stunden	≥153

dl, Deziliter; g, Gramm; GCC, Glucose-Challenge-Test; IADPSG; International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups; mg, Milligramm; oGTT, oraler Glukosetoleranztest.

International betrachtet, wird das Vorkommen eines GDM nach IADPSG-Kriterien je nach Weltregion auf 7-27 % geschätzt [43]. Basierend auf den Dokumentationen im Mutterpass waren im Jahr 2021 mehr als 63.000 Frauen in Deutschland von einem GDM betroffen, wobei die altersstandardisierte Prävalenz in allen Altersgruppen im Mittel kontinuierlich von 4,7 % im Jahr 2013 auf 8,5 % im Jahr 2021 anstieg [44].

Der Krankheitsentstehung eines GDM liegt die schwangerschaftsbedingte Zunahme der Insulinresistenz zugrunde [45]. Diese Erhöhung der Insulinresistenz fördert eine gesteigerte Verfügbarkeit von Glukose, um das fetale Wachstum sicherzustellen [45, 46]. Pathophysiologisch ähnelt der GDM einem T2DM, sodass neben einer genetischen Prädisposition und Lebensstilfaktoren wie einem ungünstigen Ernährungsverhalten auch ein maternales Übergewicht eine übergeordnete Rolle bei der Krankheitsentwicklung spielt [45, 46]. Im Vergleich zu Frauen mit Normalgewicht liegt das RR an einem GDM zu erkranken bei Vorliegen einer Adipositas Grad I, II bzw. III im Mittel bei 2,94 (95 % KI: 2,73-3,18), 3,97 (95 % KI: 3,61-4,36) bzw. 5,47 (95 % KI: 4,96-6,04) [37].

Ein GDM wird als potenzieller Prädiktor für die Entwicklung eines manifesten T2DM betrachtet, was sowohl auf eine bereits vorhandene Störung des Glukosestoffwechsels als auch auf eine fortschreitende  $\beta$ -Zell-Dysfunktion zurückzuführen ist [45-47]. In einer Meta-Analyse von Vounzoulaki et al. zeigten Frauen mit GDM ein bis zu zehnfach höheres Risiko für einen manifesten T2DM im Vergleich zu Frauen mit einer normoglykämischen Schwangerschaft [47]. Zudem ist beobachtet worden, dass Kinder von Müttern mit GDM einem höheren Risiko für gesundheitliche Konsequenzen ausgesetzt sind. Neben Komplikationen wie Makrosomie und Hypoglykämie haben die Nachkommen von Müttern mit GDM ein höheres Risiko, im späteren Leben an T2DM und kardiovaskulären Erkrankungen zu erkranken. [46, 48-50]. Eine mögliche Risikosteigerung für späteres Übergewicht beim Kind konnte bislang nicht abschließend bestätigt werden. [48, 50]. Kawasaki et al. bestätigte diesen Zusammenhang für ältere Kinder; in ihrer Meta-Analyse führte eine vorangegangene GDM-Erkrankung der Mutter bei Kindern im Alter von  $\geq 11$  Jahren zu einem erhöhten Risiko für Übergewicht bzw. Adipositas [51].

#### *1.1.6.2 Hoher maternaler HbA1c bei Entbindung*

Der glykierte Hämoglobinwert (HbA1c) spiegelt die Konzentration der Glukose wieder, die in den letzten acht bis zwölf Wochen an Erythrozyten gebunden war [52]. Bei einem DM wird der HbA1c-Wert als bevorzugter Messwert zur Bewertung der langfristigen Blutzuckerkontrolle betrachtet [52, 53]. Zudem wird er zunehmend als Risikomarker für (Prä-)Diabetes und die damit verbundenen Folgeerkrankungen eingesetzt [52].

Eine HbA1c-Bestimmung während der Schwangerschaft hat sich bis heute noch nicht etabliert [54]. Studien von Ensenaer et al. zeigen, dass der HbA1c-Wert bei Entbindung von Frauen mit präkonzeptioneller Adipositas höher war als bei Frauen, die zu Schwangerschaftsbeginn Normalgewicht aufwiesen [55, 56]. Zudem wurde beobachtet, dass etwa ein Drittel der Schwangeren mit Adipositas, die zuvor nach IADPSG-Kriterien negativ auf GDM getestet wurden, bei der Geburt einen erhöhten maternalen HbA1c-Wert ( $\geq 5,7\%$ ) aufwiesen, der wiederum mit einem erhöhten Risiko für kindliche Makrosomie verbunden war [55-57].

Überdies zeigen tierexperimentelle und epidemiologische Untersuchungen, dass eine maternale Hyperglykämie während der Schwangerschaft durch epigenetische Prozesse wie der Methylierung von DNA oder der Modifikationen von Histonen zu einer fetalen Programmierung führen kann [38, 58, 59]. Darunter wird der Prozess verstanden, bei dem sich der kindliche Organismus bereits vor der Geburt an die vorherrschenden Umwelteinflüsse anpasst [38, 50]. Bei einer intrauterinen *Überflusssituation*, wie aufgrund eines maternalen GDM, können langfristige organspezifische Veränderungen wie endotheliale Dysfunktion sowie Störungen der Insulinsekretion und Hypothalamusfunktion auftreten. [38, 39].

#### 1.1.6.3 Gestationshypertonie

Die Gestationshypertonie, welche neben der chronischen Hypertonie und der (Prä-)Eklampsie zu den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen zählt, stellt weltweit einen der häufigsten Ursachen für Müttersterblichkeit dar [60]. Die Prävalenz der Gestationshypertonie wird global auf 13,8 % geschätzt, wobei insbesondere aufgrund des höheren Alters und BMI der Gebärenden ein steigender Trend zu beobachten ist [61-63]. Verglichen zu Frauen mit Normalgewicht, wird das RR für eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung beim Vorliegen einer Adipositas Grad I, II bzw. III im Mittel auf 2,34 (95 % KI: 2,20-2,49), 2,78 (95 % KI: 2,56-3,01) bzw. 3,55 (95 % KI: 3,26-3,86) geschätzt [37].

Gemäß der *European Society of Cardiology* (ESC) und hierzulande gültiger Leitlinien werden Blutdruckwerte  $\geq 140/90$  mmHg ab der 20. SSW bei einer zuvor normotensiven Schwangerschaft als Gestationshypertonie definiert [64, 65]. Das Vorliegen einer Gestationshypertonie erhöht die Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt oder der Entbindung eines Neugeborenen, das für das Schwangerschaftsalter zu klein ist (*Small for gestational age*, SGA) [62]. Zudem haben Frauen mit einer Gestationshypertonie ein höheres Risiko im Laufe des Lebens eine koronare Herzkrankheit (KHK), einen Herzinfarkt, Schlaganfall oder eine chronische Hypertonie zu entwickeln [61].

## 1.2 Folgeerkrankungen der Adipositas

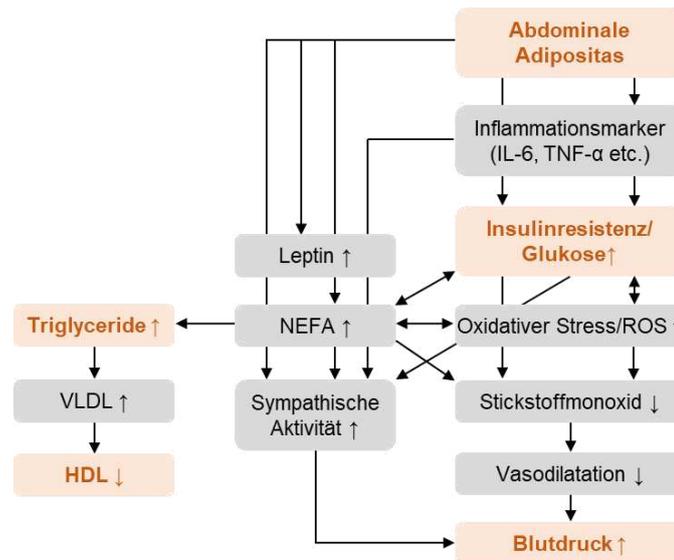
Eine Adipositas führt bei Betroffenen zu einer Risikosteigerung der Morbidität und Mortalität [5, 66]. Liegen Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen oder T2DM vor, wird dieser Zustand als metabolisch ungesunde Adipositas (*Metabolically unhealthy obesity*, MUO) beschrieben [67]. Bei Frauen scheint eine Adipositas, insbesondere im jungen Alter, die Entwicklung kardiometabolischer Erkrankungen stärker zu begünstigen als bei Männern [68-70]. Als ursächlich dafür werden abweichende östrogene Signalwege sowie erhöhte Spiegel von Aldosteron und Androgenen bei Frauen mit Adipositas diskutiert [69]. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede werden in einer retrospektiven Beobachtung von Sun et al. bei 20- bis 39-Jährigen verdeutlicht [70]. Bei einem adipösen BMI lagen die ORs (95 % KI) bei Frauen bzw. Männern für Dyslipidämie im Mittel bei 5,29 (4,3-6,04) bzw. 4,23 (4,01-4,47), für T2DM bei 6,38 (3,86-10,55) bzw. 3,70 (2,97-4,60), für Hypertonie bei 9,36 (7,86-11,13) bzw. 6,19 (5,76-6,64) und für Hyperurikämie bei 6,65 (5,70-7,74) bzw. 3,66 (3,45-3,88) [70].

Überdies kann eine Adipositas das Erkrankungsrisiko für ein MetS um das 25-fache erhöhen [71]. Dieses Krankheitsbild beinhaltet verschiedene Kriterien, die in dieser Arbeit für die kardiometabolische Phänotypisierung der Studienteilnehmerinnen verwendet wurden und daher im weiteren Verlauf eine differenziertere Betrachtung erhalten.

### 1.2.1 Metabolisches Syndrom

Gerald M. Reaven beschrieb im Jahr 1988 als einer der ersten das gleichzeitige Auftreten bestimmter kardiometabolischer Störungen und prägte den Begriff *Syndrome X*, der immer noch als Synonym für das MetS verwendet wird [72]. Heute versteht man unter dem MetS ein Cluster von miteinander zusammenhängenden Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und T2DM (Abb. 1; [73]).

Neben der abdominalen Adipositas wird der Insulinresistenz seit jeher eine Schlüsselrolle bei der Entstehung des MetS zugesprochen [74]. Eine Erklärung für diesen Zusammenhang stellt die durch eine Hyperglykämie bedingte Bildung der reaktiven Sauerstoffspezies (*Reactive oxygen species*, ROS) dar, welche wiederum eine endotheliale Dysfunktion durch ein Herab-senken des vasodilatorischen Stickstoffmonoxids hervorrufen kann (Abb. 1; [75]).



**Abbildung 1: Entstehung des Metabolischen Syndroms (mod. nach [76], [74]).**

Kriterien des Metabolischen Syndroms sind orange gekennzeichnet.

HDL, High-Density-Lipoprotein; IL-6, Interleukin-6; NEFA, non-esterified fatty acid; ROS, reactive oxygen species; TNF- $\alpha$ , Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , VLDL, Very-Low-Density-Lipoprotein.

Es existieren verschiedene Definitionen des Mets, die sich je nach Cut-offs und Risikoparametern voneinander unterscheiden (S1: Definitionen des Metabolischen Syndroms). In dieser Arbeit wird die Definition der *International Diabetes Federation* (IDF) aus dem Jahr 2009 für die Klassifizierung eines Mets verwendet (Tab. 5; [73]). Demzufolge wird die Diagnose gestellt, wenn mindestens drei der folgenden fünf Komponenten vorliegen: Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie, Hypertonie, ein hoher Taillenumfang oder ein niedriger Spiegel des *High-Density-Lipoproteins* (HDL) [73]. Ein Kriterium gilt sowohl bei einer Überschreitung des Grenzwertes als auch bei einer medikamentösen Behandlung zur Besserung des Risikofaktors als erfüllt [73].

Laut einer europäischen populationsbasierten Kohortenstudie ( $n=34.821$ ) wird die Prävalenz des Met nach den Kriterien des *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATP III) bei Erwachsenen in Deutschland im Mittel auf 18,5 % geschätzt [77]. Eine Analyse von Routinedaten der AOK Niedersachsen mit über zwei Millionen Versicherten ergab dagegen für das Jahr 2019 eine MetS-Prävalenz von 25,7 %, wobei hier das Vorhandensein eines MetS nicht auf Basis gängiger Definitionen, sondern anhand übermittelter Diagnosen festgestellt wurde [78]. Im Gegensatz zu Männern, wurden Frauen häufiger mit einem MetS diagnostiziert [78]. Zudem wurde im Vergleich zu 2009 eine Zunahme der Diagnosehäufigkeit um 11,6 % beobachtet [78]. In den USA wurde das Vorkommen eines MetS zwischen den Jahren 2015 und 2016 nach NCEP/ATP III-Definition sogar im Mittel auf 36,9 % geschätzt [79]. Verglichen zu den Jahren 2011 bis 2012 wurde dort insbesondere ein Zuwachs bei jungen

**Tabelle 5: Kriterien des Metabolischen Syndroms nach IDF-Definition [73].**

Risikofaktor	Grenzwerte
Taillenumfang	Männer $\geq 94$ cm; Frauen $\geq 80$ cm <sup>1</sup>
Triglyceride	$\geq 150$ mg/dl <i>oder</i> Medikation
HDL	Frauen bzw. Männer: $< 50$ mg/dl bzw. $< 40$ mg/dl <i>oder</i> Medikation
Blutdruck	$\geq 130$ mmHg sys <i>oder</i> $\geq 85$ mmHg dia <i>oder</i> Medikation
Nüchtern-Glukosewert	$\geq 100$ mg/dl <i>oder</i> Medikation

<sup>1</sup> Grenzwerte für Menschen europäischen Ursprungs [73].

cm, Zentimeter; dia, diastolisch; dl, Deziliter; HDL, High-Density-Lipoprotein; IDF, International Diabetes Federation; mg, Milligramm; mmHg, Millimeter-Quecksilbersäule; sys, systolisch.

Erwachsenen im Alter von 20 bis 39 Jahren festgestellt [79]. Die Risikofaktoren für einen MetS korrelieren mit denen einer Adipositas. Demnach erhöhen ein steigendes Alter, ein niedriger Bildungsgrad und eine hyperkalorische Ernährung die Wahrscheinlichkeit für ein MetS, wohingegen sich körperliche Aktivität protektiv auswirkt [74, 78, 79].

#### 1.2.1.1 Hoher Taillenumfang

Die Messung des Taillenumfangs stellt eine einfache Methode für die Diagnose einer abdominalen Adipositas dar [10, 80]. Eine hohe Abdominalfettmasse korreliert mit dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und T2DM und gilt aus mehreren Gründen als wesentliche Ursache für die Entstehung eines MetS [10, 81]. Zum einen hat das im Bauchraum lokalisierte Viszeralfett eine hohe Lipolyserate und kann zu einem gesteigerten Durchfluss nicht-veresterter freier Fettsäuren (*Non-esterified fatty acids*, NEFAs) zur Leber und dadurch zu einer erhöhten hepatischen Glukoseproduktion beitragen (Abb. 1, [74, 75]). Zum anderen führt ein vergrößertes Viszeralfettdepot zu einer erhöhten Sekretion proinflammatorischer Adipokine wie dem Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin 6 (IL-6) [74, 75, 82].

Die Grenzwerte für einen hohen Taillenumfang als Kriterium des MetS variieren sowohl zwischen verschiedenen Fachgesellschaften als auch je nach Herkunftsregion für Männer und Frauen [73]. In dieser Arbeit werden die Cut-offs der IDF für Menschen europäischen Ursprungs verwendet (Tab. 5; [73]). Das Risiko für adipositas-assoziierte metabolische Komplikationen wird von der WHO als erhöht eingestuft, wenn der Taillenumfang gemäß den IDF-Grenzwerten (Männer  $\geq 94$  cm; Frauen  $\geq 80$  cm) überschritten wird, und als erheblich erhöht klassifiziert, wenn die NCEP/ATP III-Grenzwerte (Männer  $\geq 102$  cm; Frauen  $\geq 88$  cm) überschritten werden [1, 82].

### 1.2.1.2 Hyperglykämie

Liegt eine chronische Hyperglykämie aufgrund eines durch  $\beta$ -Zellzerstörung bedingten absoluten Insulinmangels vor, handelt es sich um einen Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM), wohingegen ein relativer Insulinmangel aufgrund einer Insulinresistenz einen T2DM kennzeichnet [83]. Die Diagnose eines DM wird gemäß den Richtlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und ADA gestellt, wenn der HbA1c-Wert oder einer der Glukose-Grenzwerte im Blutplasmas überschritten wird (Tab. 6; [40, 83]). Dagegen wird ein Prädiabetes durch Glukosewerte gekennzeichnet, die höher sind als normal, jedoch (noch) nicht den Werten eines DM entsprechen (Tab. 6). Der bei der Definition des MetS verwendete Grenzwert der Nüchtern-Glukose von  $\geq 100$  mg/dl entspricht dem Cut-off eines Prädiabetes.

**Tabelle 6: Diagnose eines Diabetes mellitus und Prädiabetes nach DDG/ADA-Kriterien [40, 83].**

	HbA1c (%)		Nüchtern-Glukose (mg/dl)		oGTT-2-h-Glukose (mg/dl)		Gelegenheits-Glukose (mg/dl)
<b>Prädiabetes</b>	5,7-6,4	oder	100-125	oder	140-199		
<b>Diabetes mellitus</b>	$\geq 6,5$	oder	$\geq 126$	oder	$\geq 200$	oder	$\geq 200$

ADA, American Diabetes Association; DDG, Deutsche Diabetes Gesellschaft; dl, Deziliter; h, Stunde; HbA1c, glykiertes Hämoglobin; mg, Milligramm; oGTT, oraler Glukosetoleranztest.

### 1.2.1.3 Hypertonie

Neben der Entwicklung einer Insulinresistenz können die adipositasbedingten vasokonstriktiven und inflammatorischen Prozesse auch zu einer Hypertonie beitragen und somit die Manifestation eines MetS begünstigen (Abb. 1; [75, 76]). Die bei der Diagnose des MetS verwendeten Cut-offs eines systolischen Blutdrucks von  $\geq 135$  mmHg bzw. eines diastolischen Blutdrucks von  $\geq 85$  mmHg entsprechen den Grenzwerten einer arteriellen Hypertonie bei einer Heimblutdruckmessung nach der aktuellen Definition der *International Society of Hypertension* [84]. Ein erhöhter Blutdruck stellt einen signifikanten Risikofaktor für eine KHK, Nieren- und Herzinsuffizienz, Albuminurie, einen ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall dar [84].

Im Jahr 2019 betrug die weltweite Hypertonieprävalenz bei Frauen bzw. Männern im Alter von 30 bis 79 Jahren im Mittel 32 % bzw. 34 % [85]. Bei 5-10 % der hypertensiven Patienten kann eine sekundäre Hypertonie diagnostiziert werden, deren Ursprung in renalen, renovaskulären

oder hormonellen Störungen liegt [84]. Der Großteil ist dagegen von einer primären Hypertonie betroffen, welche häufig in einer familiären Veranlagung, Insulinresistenz oder Adipositas begründet ist [76, 84]. Insbesondere die Adipositas stellt einen bedeutsamen Risikofaktor für einen erhöhten Blutdruck dar. In der *Nurses' Health Study* ( $n=83.882$ ) konnte im Vergleich zu Frauen mit einem BMI  $< 23,0 \text{ kg/m}^2$  das Hazard Ratio (HR) bei Frauen mit Adipositas für das Auftreten einer arteriellen Hypertonie im Mittel auf 4,70 (95 % KI: 4,45-4,96) geschätzt werden [86].

#### 1.2.1.4 Hypertriglyceridämie

Im Rahmen eines MetS wird der Anstieg des Triglyceridspiegels überwiegend mit der vermehrten Freisetzung von NEFAs in Verbindung gebracht (Abb. 1, [74]). Langfristig kann eine Hypertriglyceridämie zu einer Steigerung des Risikos für atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie Herz- und Niereninsuffizienz beitragen [87]. Der zugrundeliegende MetS-Grenzwert der erhöhten Triglyceridwerte von  $\geq 150 \text{ mg/dl}$  entspricht dem der aktuellen Definition einer Hypertriglyceridämie der ESC und der *European Atherosclerosis Society* (EAS) [87]. Zwischen 2018 und 2021 überschritten in einer deutschlandweiten Analyse von über 2 Millionen Blutproben 38,2 % der Männer und 28,0 % der Frauen diesen Cut-off [88].

#### 1.2.1.5 Niedriger High-Density-Lipoprotein-Wert

In Zusammenhang mit einem MetS tritt ein niedriger HDL-Wert häufig sekundär mit einer Hypertriglyceridämie auf [89]. Triglyceride werden im Blut hauptsächlich durch das *Very-Low-Density-Lipoprotein* (VLDL) transportiert [74, 89]. Eine Hypertriglyceridämie führt zu einer erhöhten Produktion von VLDL, was wiederum eine gesteigerte Sekretion hepatischer Lipase nach sich zieht, die notwendig ist, um VLDL in *Low-Density-Lipoprotein* (LDL) umzuwandeln [74, 75]. Gleichzeitig führt die erhöhte Aktivität hepatischer Lipase für den Abbau von HDL, wodurch der HDL-Spiegel herabgesenkt wird (Abb. 1; [74]).

Grundlage der Richtwerte eines niedrigen HDL-Wertes beim MetS sind die Cut-offs für Männer ( $< 40 \text{ mg/dl}$ ) und Frauen ( $< 50 \text{ mg/dl}$ ) nach NCEP/ATP-III-Kriterien (2001) [82]. Werden diese unterschritten, kommt es zu einer Risikosteigerung für KHK (HR = 2,25; 95 % KI: 1,20-4,21) und kardiovaskulären Erkrankungen (HR = 1,93; 95 % KI: 1,11-3,34) [90].

In West- bzw. Ostdeutschland weisen 12,8 % bzw. 10,0 % der Männer und 13,8 % bzw. 14,2 % der Frauen mit MetS einen niedrigen HDL-Wert auf, wodurch er das am seltensten erfüllte Einzelkriterium beim Vorliegen eines MetS darstellt [91]. In den USA haben hingegen 44 %

der Erwachsenen mit MetS einen HDL-Wert unter dem Grenzwert, dort stellt dieser nach einem erhöhten Taillenumfang das zweithäufigste MetS-Kriterium dar [92].

### 1.3 Metabolisch gesunde Adipositas

Die Manifestation von adipositas-assoziierten Folgeerkrankungen variiert stark und lässt sich nicht nur auf den Grad der Adipositas zurückführen [93]. Ein Anteil der Betroffenen mit Adipositas weist trotz des übermäßigen Körperfettanteils keine der zuvor erwähnten kardiometabolischen Risikoparameter auf [9, 93]. In den letzten Jahren hat sich daher das Konzept der metabolisch gesunden Adipositas etabliert (*Metabolically healthy obesity*, MHO), dem bislang noch keine einheitlichen Kriterien zu Grunde liegen [93]. Es existieren über dreißig verschiedene Definitionen für MHO, wobei die meisten übereinstimmen, dass ein BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> und die Abwesenheit von MetS-Kriterien oder anderer kardiometabolischer Risikofaktoren vorliegen sollte [9, 67, 93]. Folglich bedeutet es nicht, dass Menschen mit MHO generell frei von adipositas-assoziierten Begleiterkrankungen sind, da bei ihnen dennoch häufiger Komorbiditäten wie Arthrose, obstruktive Schlafapnoe oder onkologische Erkrankungen auftreten können [93].

Das Auftreten von MHO ist alters- und geschlechtsspezifisch, wobei dieser Phänotyp bei Frauen häufiger vorkommt als bei Männern und mit einer Prävalenz von 18-28 % insbesondere im gebärfähigen Alter beobachtet wird [94-96]. Verglichen zu metabolisch gesunden Frauen mit Normalgewicht weisen Frauen mit MHO ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auf (HR 1,39; 95 % KI 1,15–1,68) [97]. Jedoch legen Beobachtungsstudien nahe, dass der MHO-Phänotyp mit einem geringeren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergeht als der MUO-Phänotyp [93, 97, 98]. Eine Ursache für das günstige metabolische Risikoprofil von MHO liegt in der Verteilung des Körperfetts. Verglichen zu Menschen mit MUO weisen diejenigen mit MHO einen geringeren Viszeral- und Leberfettanteil und dafür mehr peripheres und subkutanes Fettgewebe auf (insbesondere der Beine) [93, 99]. Zudem zeigen Menschen mit MHO einen weniger atherogenen und proinflammatorischen Adipokinstatus im Vergleich zu Menschen mit MUO [93]. Weitere Unterschiede zum MUO-Phänotyp werden in einer besseren Insulinsensitivität und kardiorespiratorischen Fitness vermutet [93, 100].

### 1.4 Ziele der Arbeit

Prospektive Langzeitstudien zeigen, dass der MHO-Phänotyp ein transienter Zustand ist, der im Laufe des Lebens bei einem Großteil der Betroffenen in einen MUO-Phänotyp übergeht [97,

98]. Unklar bleibt jedoch, ob durch einen Übergang der MHO zur MUO zusätzliche Phänotypen entstehen und wie sich das kardiometabolische Spektrum bei Frauen mit Adipositas im gebärfähigen Alter darstellt. Neben dem Alter der Betroffenen scheint es zudem noch andere Faktoren zu geben, die den kardiometabolischen Phänotyp beeinflussen. Bisherige Ergebnisse von Kohortenstudien brachten einen geringen Konsum von Alkohol und Zigaretten sowie eine höhere kardiorespiratorische Fitness mit einer MHO in Verbindung [95, 100, 101]. Bei Frauen scheinen ungünstige Ernährungsmuster (z. B. *Western Diet*) zudem mit einem MUO-Phänotyp assoziiert zu sein, wohingegen eine mediterrane Ernährung und ein Essverhalten reich an Obst, Gemüse und Fisch und wenig Brot, Kartoffeln und süßen Snacks die Wahrscheinlichkeit für eine MHO steigerte [101-103].

Offen bleibt, welche weiteren Risiko- bzw. Schutzfaktoren für die Entstehung der verschiedenen metabolischen Phänotypen bei Frauen im gebärfähigen Alter existieren, insbesondere auch im Hinblick auf fetale Prägungsaspekte innerhalb einer Schwangerschaft. Zudem ist unklar, ob prä-/peripartale bzw. postpartale Faktoren auf die Entstehung der metabolischen Phänotypen bei Frauen mit Adipositas Einfluss nehmen können.

Die laufende prospektive Mutter-Kind-Kohorte PEACHES (*Programming of Enhanced Adiposity Risk in CHildhood – Early Screening*) eignet sich aufgrund des longitudinalen Studiendesigns und der hohen Prävalenz von Frauen mit Adipositas im gebärfähigen Alter besonders, um folgende Ziele zu verfolgen:

1. Erfassung des kardiometabolischen Spektrums von Müttern mit Adipositas im gebärfähigen Alter *post partum* im Vergleich zu Müttern ohne Adipositas.
2. Identifikation prä-/peripartaler und postpartaler Einflussfaktoren, die mit der Entstehung der ungünstigen kardiometabolischen Phänotypen bei Frauen mit Adipositas assoziiert sind.
3. Überprüfung, ob prä-/peripartale Variablen einen Einfluss auf postpartale Variablen hinsichtlich des Auftretens von kardiometabolischen Phänotypen mehrere Jahre *post partum* haben.

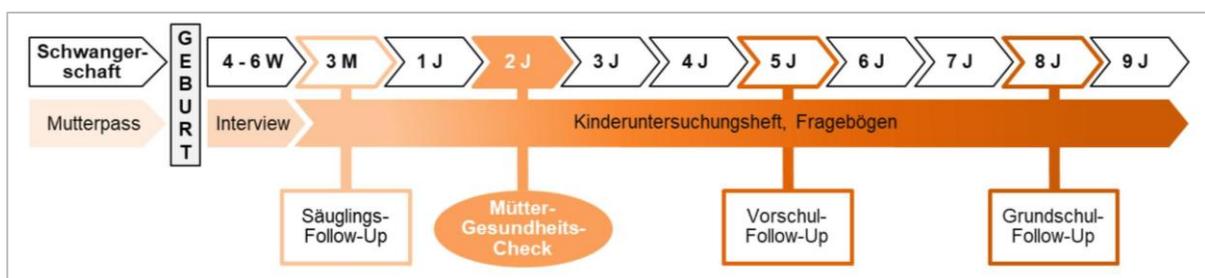
## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Die fortlaufende prospektive Mutter-Kind-Kohortenstudie PEACHES untersucht die Langzeitfolgen einer präkonzeptionellen maternalen Adipositas auf die Entwicklung von Übergewicht und den damit assoziierten metabolischen Erkrankungen bei Mutter und Kind [55, 57, 104]. Das übergeordnete Studienziel stellt die Entwicklung von Indikatoren zur Früherkennung des kindlichen Übergewichtsrisikos und die Etablierung geeigneter Präventionsmaßnahmen dar [57]. Die Studie wurde durch die Ethikkommissionen der Medizinischen Fakultäten der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Studiennummer: 5046) und der Ludwigs-Maximilians-Universität (LMU) München (Projektnummer: 165-10) positiv votiert.

Die aktive Rekrutierung schwangerer Frauen (vier bis sechs Wochen vor dem Entbindungstermin) erfolgte zwischen August 2010 und Dezember 2015 in 23 Frauenkliniken in Bayern, Teilen von Norddeutschland und dem Universitätsklinikum Düsseldorf [57, 104]. Eine schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme wurde von allen Teilnehmerinnen eingeholt. Es wurden volljährige Frauen mit Adipositas ( $\text{BMI} \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ ) und ohne bekannten T1DM oder T2DM mit reifen Neugeborenen ( $\geq 37.$  SSW) in die Studie eingeschlossen [55, 57, 104]. Die Kohorte umfasst als Kontrollgruppe Mütter mit und ohne GDM, die bei Konzeption Normalgewicht hatten, als auch einen geringeren Anteil präkonzeptionell übergewichtiger und einen marginalen Anteil untergewichtiger Mütter [104].

Das longitudinale Studiendesign der PEACHES-Kohortenstudie wird in Abbildung 2 dargestellt. Zum Zeitpunkt der Entbindung wurden durch die Hebamme einer der an der Studie teilnehmenden Entbindungskliniken eine Nabelschnurblutabnahme, eine Blutentnahme zur Bestimmung des HbA1c-Wertes der Mutter und ein Wangenschleimhautabstrich beim Neugeborenen durchgeführt. Vier bis sechs Wochen *post partum* wurde ein standardisiertes ärztliches



**Abbildung 2: Zeitstrahl der Mutter-Kind-Kohortenstudie PEACHES.**

J, Jahr; M, Monat; oGTT, oraler Glukosetoleranztest; PEACHES, Programming of Enhanced Adiposity Risk in CHildhood – Early Screening; W, Wochen.

Telefoninterview mit der Mutter durchgeführt. Dabei wurden unter anderem Fragen zu dem Ernährungsverhalten während der Schwangerschaft, zum Stillverhalten und zum Gesundheitszustand des Kindes gestellt. Drei Monate nach der Geburt, zum Zeitpunkt der vierten Kinder Vorsorgeuntersuchung (U4), fand die erste Follow-up-Untersuchung des Säuglings statt. Dabei wurden ein Wangenschleimhautabstrich und eine Blutuntersuchung durchgeführt sowie anthropometrische Daten erhoben. Zusätzlich wurden Werte des mütterlichen Gewichtsverlaufs und des oGTT aus dem Mutterpass entnommen. Vom ersten bis zum fünften Geburtstag des Kindes wurden jährliche Fragebögen zu seinem Ernährungsverhalten, seiner motorischen und körperlichen Entwicklung sowie zu anthropometrischen und sozioökonomischen Angaben der Eltern erhoben. Im Alter von fünf und acht Jahren wurden im Rahmen zweier weiterer kardiometabolischer Follow-up-Untersuchungen die kindliche Körperzusammensetzung erfasst sowie Stuhl- und Blutuntersuchungen durchgeführt. Ergänzt wurden die longitudinal erhobenen Daten durch Informationen zur Größen- und Gewichtsentwicklung aus dem Kinderuntersuchungsheft.

### **2.1.1 Mütter-Gesundheitscheck**

Die Teilnehmerinnen der PEACHES-Studie wurden zwei Jahre nach der Entbindung zu einem fortlaufend stattfindenden maternalen Follow-up („Mütter-Gesundheitscheck“) zur Erfassung ihrer kardiometabolischen Gesundheit eingeladen [57]. Frauen, die bei der Kontaktaufnahme gegenwärtig schwanger waren, wurden keinem Mutter-Gesundheitscheck unterzogen, sondern nach weiteren zwei Jahren erneut kontaktiert. Neben einer schriftlichen Einwilligung zur Untersuchung wurden die Mütter gebeten, einen Fragebogen auszufüllen. Dieser lieferte Informationen zu ihrem aktuellen Gesundheits- und Ernährungszustand, ihrer Medikation, körperlichen Aktivität und psychischen Gesundheit.

Im nüchternen Zustand wurde eine venöse Blutabnahme durchgeführt, um ein kleines und großes Blutbild sowie die folgenden Parameter zur Beurteilung der kardiometabolischen Gesundheit der Mutter zu erheben: Gesamtcholesterin, HDL, Low-Density-Lipoprotein (LDL), Triglyceride, C-reaktives Protein (CRP), Fibrinogen, Nüchtern glukose, HbA1c und Thyreotropin (Thyroidea stimulierendes Hormon; TSH).

Sowohl bei der Mutter als auch beim Kind wurden ein Wangenschleimhautabstrich entnommen sowie die Körpergröße und das Körpergewicht erfasst. Zusätzlich wurde bei der Mutter der Taillen- und Hüftumfang und die Körperzusammensetzung mittels einer Bioimpedanzanalyse-Waage (Tanita BC-420 MA, Sindelfingen, Deutschland) erhoben. Zur Beurteilung des mütterlichen kardiovaskulären Gesundheitszustandes wurde zudem eine Blutdruckmessung und eine Pulswellenanalyse mittels eines Langzeitblutdruckmonitors (Mobil-O-Graph, I.E.M. GmbH,

Aachen, Deutschland) durchgeführt und mit Hilfe eines Doppler-Ultraschallgerätes (Mindray DP-50, Bensheim, Deutschland) die Intima-Media-Dicke der *Arteria carotis communis* gemessen.

Zudem fand in den Jahren 2020 bis 2021 eine retrospektive Sekundärbefragung bei den Studienteilnehmerinnen statt, die im Rahmen des Mütter-Gesundheitschecks angaben, seit dem Studieneinschluss erneut entbunden zu haben ( $n = 255$ ). Die Frauen wurden gebeten, einen Fragebogen zu Parametern wie Rauchen während der Schwangerschaft oder Stillverhalten auszufüllen und Informationen aus ihrem Mutterpass weiterzuleiten. Für die statistische Analyse dieser Arbeit wurden im Falle mehrerer Entbindungen der Mutter, die prä-/peripartalen Daten der Schwangerschaft berücksichtigt, die zeitlich am nächsten vor dem Mütter-Gesundheitscheck lagen, unabhängig vom Studieneinschluss der Kinder.

## **2.2 Prä- und peripartale Variablen**

### **2.2.1 Präkonzeptioneller Body-Mass-Index**

Erfolgte die erste gynäkologische Vorsorgeuntersuchung bis zur SSW 12 + 6, wurde der präkonzeptionelle BMI anhand der zu diesem Zeitpunkt im Mutterpass dokumentierten Körpergröße und Gewicht berechnet. Wenn die erste Erhebung des Körpergewichtes nach der 13. SSW stattfand, wurde für die Berechnung des BMI das selbstangegebene Gewicht zu Schwangerschaftsbeginn aus dem Mutterpass entnommen [57, 104]. Der präkonzeptionelle BMI wurde aus dem Quotienten aus Körpergewicht und Körpergröße zum Quadrat ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) berechnet und nach den Kategorien der WHO beurteilt [1].

### **2.2.2 Gewichtszunahme während der Schwangerschaft**

Die totale Gewichtszunahme während der Schwangerschaft wurde als Differenz zwischen dem letzten gemessenen Gewicht vor der Entbindung und dem präkonzeptionellen Gewicht definiert [57]. Hier wurde ebenfalls auf das erste in der Schwangerschaft gemessene und im Mutterpass angegebene Gewicht zurückgegriffen, wenn dieses vor der SSW 12 + 6 erhoben wurde. Ansonsten erfolgte eine Berechnung der totalen Gewichtszunahme mittels des selbstangegebenen präkonzeptionellen Gewichts der Frau [57]. Gemäß des präkonzeptionellen BMI wurde die totale Gewichtszunahme während der Schwangerschaft nach IOM/NAM-Kriterien in inadäquat, adäquat und exzessiv klassifiziert (Tab. 3; [28]). Für die statistische Analyse wurde die Variable kategoriell als „exzessiv“ bzw. „nicht-exzessiv“ betrachtet.

### 2.2.3 Gestationsdiabetes mellitus

Die Diagnose eines GDM erfolgte nach IADPSG-Kriterien, wenn mindestens einer der drei Grenzwerte des 75-g-oGTT überschritten wurde (Tab. 4; [42]). Die Blutglukosewerte der Testung wurden entweder aus dem Mutterpass entnommen oder, falls nicht vorliegend, bei der diabetologischen oder gynäkologischen Praxis der Frau erfragt.

### 2.2.4 Hypertonie während der Schwangerschaft

Mit Hilfe der Blutdruckwerte aus dem Mutterpass wurde erhoben, ob während der Schwangerschaft die ESC-Kriterien für eine arterielle Hypertonie, im Sinne einer chronischen Hypertonie oder Gestationshypertonie, erfüllt wurden (Tab. 7; [105]).

**Tabelle 7: Kategorisierung einer Hypertonie während der Schwangerschaft nach ESC-Kriterien [105].**

Kategorie	Kriterien
Normotensiv	1. sBD < 140 mmHg und dBD < 90 mmHg während der gesamten SS <i>oder</i> 2. sBD $\geq$ 140 mmHg und/oder dBD $\geq$ 90 mmHg bei maximal einer Messung vor oder maximal einer Messung nach der SSW 19+6
Gestationshypertonie	1. sBD $\geq$ 140 mmHg und/oder dBD $\geq$ 90 mmHg bei mindestens zwei Messungen nach der SSW 19+6 <i>oder</i> 2. sBD $\geq$ 140 mmHg und/oder dBD $\geq$ 90 mmHg bei mindestens einer Messung vor der SSW 19+6 und bei mindestens zwei Messungen nach SSW 19+6
Chronische Hypertonie	sBD $\geq$ 140 mmHg und/oder dBD $\geq$ 90 mmHg bei mindestens zwei Messungen vor der SSW 19+6

dBD, diastolischer Blutdruck; mmHg, Millimeter-Quecksilbersäule; sBD, systolischer Blutdruck; SS, Schwangerschaft; SSW, Schwangerschaftswoche.

Da uns für die Sekundärerhebung der Frauen, die nach Studieneinschluss erneut entbunden haben, keine Blutdruckwerte aus dem Mutterpass vorlagen, wurde mit Hilfe eines Fragebogens erfasst, ob jemals eine Hypertoniediagnose gestellt wurde. Die Antwortmöglichkeiten umfassten „Nein“, „Ja, die Diagnose besteht aktuell“ und „Ja, die Diagnose bestand früher, aber aktuell nicht mehr“. Bei letzteren beiden Optionen wurde zusätzlich abgefragt, ob die Hypertonie aktuell medikamentös behandelt wird und zu welchem Zeitpunkt vor, während oder nach einer Schwangerschaft die Diagnose gestellt wurde, wobei das Geburtsdatum des Kindes als zeitliche Referenz diente (S2: Selbstberichtete Hypertoniediagnose innerhalb der Sekundärbefragung).

Im Rahmen der statistischen Auswertung lag eine Hypertonie während der Schwangerschaft vor, wenn die Kriterien für eine chronische Hypertonie oder Gestationshypertonie bzw. einer selbstberichteten chronischen Hypertonie oder selbstberichteten Gestationshypertonie erfüllt wurden.

### **2.2.5 Parität bei Entbindung**

Die Parität der Mutter wurde aus dem Mutterpass entnommen und um die Entbindung, die zum Zeitpunkt des Studieneintritts stattfand, aktualisiert. Die dabei erhobenen Daten wurden mit den Angaben aus dem „Fragebogen zu Schwangerschaft und Geburt“ abgeglichen („Um die wievielte ausgetragene Schwangerschaft (Para) handelte es sich bei dieser?“). Wenn es Unstimmigkeiten im Datenabgleich gab, wurde die Parität aus dem Geburtenbogen des Kreissaals herangezogen.

### **2.2.6 Ausschließliches Stillen im ersten Lebensmonat des Kindes**

Das Stillverhalten der Studienteilnehmerinnen wurde im Rahmen der PEACHES-Studie mehrfach erhoben. Für diesen Datensatz wurden die Informationen aus dem „Fragebogen zu Schwangerschaft und Geburt“ verwendet, der das Ernährungsverhalten des Kindes in den ersten sechs Lebenswochen abfragte. Für jede Lebenswoche standen der Mutter folgende Antwortmöglichkeiten zur Auswahl: „voll gestillt (ohne Säuglingsmilch, aber mit Getränken wie Wasser, Tee)“, „teilweise gestillt (mit zusätzlicher Säuglingsmilch oder anderer Nahrung wie z. B. Brei, Gläschenkost)“ oder „gar nicht gestillt“. Wenn für jede der ersten vier Lebenswochen die erste Antwortmöglichkeit gewählt wurde, konnte das Stillverhalten als positiv für „ausschließliches Stillen im ersten Lebensmonat“ kategorisiert werden [57, 106]. Den Frauen, die retrospektiv während der Sekundärbefragung zu ihrer erneuten Schwangerschaft befragt wurden, wurde die gleiche Frage mit denselben Antwortmöglichkeiten gestellt.

## **2.3 Postpartale Variablen**

### **2.3.1 Body-Mass-Index**

Zur Berechnung des BMI im Rahmen des Mütter-Gesundheitschecks wurde die Körpergröße der Studienteilnehmerinnen mit einem Stadiometer (seca 213, seca, Hamburg, Deutschland) gemessen. Dies geschah gemäß den Richtlinien der WHO, wobei die Probandinnen eine aufrechte Körperhaltung mit nach vorne gerichtetem Kopf einnahmen, die Füße zusammengestellt und die Fersen an die Rückwand des Stadiometers anlehnten, während die Knie durchgestreckt

blieben [107]. Die Körpergröße wurde auf eine Nachkommastelle genau drei Mal gemessen, dabei wurde die Probandin nach jeder Messung aufgefordert, einen Schritt vom Stadiometer zurückzutreten und sich dann erneut in dieselbe Körperhaltung und Messposition zu begeben.

Zur Erhebung des Körpergewichts wurde eine Digitalwaage (seca clara 803, seca, Hamburg, Deutschland) verwendet, auf die die Probandinnen dreimal mit einer Messgenauigkeit von 0,1 kg in Unterwäsche bekleidet gewogen wurden. Der BMI wurde anhand der Mittelwerte der Messungen von Körpergewicht und -größe berechnet.

### **2.3.2 Taillenumfang**

Der Taillenumfang wurde beim Mütter-Gesundheitscheck mittels eines ergonomischen Umfangmessbandes (seca 201, seca, Hamburg, Deutschland) nach WHO-Kriterien erhoben [80]. Die Probandin wurde gebeten, sich mit Unterwäsche bekleidet aufrecht mit schulterbreitem Stand und locker zur Seite hängenden Armen zu positionieren. Für die Messung wurde das Umfangmessband an der mittleren Axillarlinie am Mittelpunkt zwischen dem unteren Rand der letzten tastbaren Rippe und der Oberkante des Beckenkamms angelegt, und der Taillenumfang mit einer Genauigkeit von 0,1 cm abgelesen [80]. Die Messung wurde dreimal wiederholt und der Mittelwert aus den Messergebnissen gebildet.

### **2.3.3 Blutdruck**

Der Blutdruck wurde gemäß der Leitlinie der ESC und der *European Society of Hypertension* (ESH) nach einer drei- bis fünfminütigen Ruhepause im Sitzen gemessen, wobei die Frau mit angelehntem Rücken und im rechten Winkel abgestellten Beinen saß [108]. Eine für den Armumfang passende Oberarmmanschette wurde angelegt und der Arm auf ein Kissen abgelegt, sodass sich die Manschette auf Herzhöhe befand [108]. Mittels eines Langzeitblutdruckmonitors (Mobil-O-Graph, I.E.M. GmbH, Aachen, Deutschland) wurde der Blutdruck zunächst mit einem Abstand von 1-2 min. an beiden Armen gemessen. Anschließend wurden zwei weitere Messungen an dem Arm mit den höheren Blutdruckwerten durchgeführt und der Mittelwert der drei Messungen erhoben [108].

## 2.3.4 Laborchemische Parameter

### 2.3.4.1 Glukose

Für die leitliniengerechte Messung der Blutglukose im Rahmen eines 75-g-oGTT wurden die Frauen angewiesen, sich mindestens drei Tage vor der Follow-up-Untersuchung kohlenhydratreich (mit mindestens 150 g Kohlenhydrate pro Tag) zu ernähren und am Untersuchungstag des Mütter-Gesundheitschecks nach zwölfstündiger Nahrungs-, Nikotin- und Alkoholkarenz zu erscheinen [83]. Der oGTT wurde unter der Voraussetzung durchgeführt, dass kein bestehender DM vorlag, was durch eine Testung mit einem Glukometer (StatStrip Xpress, Nova Biomedical, Waltham, Massachusetts, USA) und einem Nüchtern-Glukosewert  $< 126$  mg/dl verifiziert wurde [83].

Zwischen 8:30 und 9:00 Uhr wurde im nüchternen Zustand innerhalb von 5 min. eine Lösung bestehend aus 300 ml Wasser und 75 g Glukose (Dextropur Pulver, Dextro Energy, Krefeld, Deutschland) getrunken. Zur Bestimmung der Blutglukose wurde venöses Vollblut in ein Natriumfluorid (NaF)-Probengefäß (S-Monovette, Sarstedt, Heidelberg, Deutschland) abgenommen, sowohl vor als auch 60 und 120 min. nach dem Trinken der Lösung. Die Analyse erfolgte am Institut für Laboratoriumsmedizin der LMU München mittels enzymatischem UV-Test mit Hexokinase (bis April 2020 mit AU5800/680 [Beckman Coulter, Brea, Kalifornien, USA], ab Mai 2020 mit Cobas 8000 c702 [Roche, Mannheim, Deutschland]).

Am Projektstandort in Düsseldorf fand eine Zwischenlagerung der gewonnenen Proben statt. Dafür wurden diese für 10 min. bei  $2000 \times g$  und  $+20^\circ$  Celsius zentrifugiert und 500  $\mu$ l des Überstands in False bottom tubes (Roche, Mannheim, Deutschland) abgefüllt. Anschließend wurden die False bottom tubes bei  $-20^\circ$  Celsius gelagert und spätestens nach 14 Tagen auf Trockeneis an das Institut für Laboratoriumsmedizin der LMU München versendet, wo die Proben wie beschrieben analysiert wurden (S3: Überprüfung der Probenstabilität von Glukose im NaF-Plasma bei Zwischenlagerung).

### 2.3.4.2 High-Density-Lipoprotein

Während des Mütter-Gesundheitschecks wurde den Frauen im Rahmen der Nüchternblutabnahme ein Serum-Probengefäß (S-Monovette, Sarstedt, Heidelberg, Deutschland) abgenommen. Am Projektstandort in Düsseldorf fand wie beschrieben (Kap. 2.3.4.1) eine Zwischenlagerung der gewonnenen Proben statt (S4: Überprüfung der Probenstabilität von HDL im Serum bei Zwischenlagerung). Um den maternalen HDL zu bestimmen, wurde die Probe an das Institut für Laboratoriumsmedizin der LMU München gesendet und dort mittels enzymatischem

Farbtest analysiert (bis April 2020 mit AU5800 [Beckman Coulter, Brea, Kalifornien, USA], ab Mai 2020 mit Cobas 8000 c702 [Roche, Mannheim, Deutschland]).

#### 2.3.4.3 Triglyceride

Im Serum, das mit dem Serum-Probengefäß (S-Monovette, Sarstedt, Heidelberg, Deutschland) entnommen wurde, wurde ebenfalls die Triglyceridkonzentration bestimmt. Dafür wurden die am Projektstandort in Düsseldorf gewonnen Proben, wie in Kapitel 2.3.4.1 beschrieben, vor dem Versand zwischengelagert. Die Analyse erfolgte mittels enzymatischem Farbtest unter Verwendung von Glycerol-3-Phosphat-Oxidase (bis April 2020 mit AU5800/680 [Beckman Coulter, Brea, Kalifornien, USA], ab Mai 2020 mit Cobas 8000 c702 [Roche, Mannheim, Deutschland]) an der LMU München.

#### 2.3.4.4 C-reaktives Protein

Aus dem gewonnenen Serum-Probengefäß wurde das CRP mittels eines partikelverstärkten immunologischen Trübungstest analysiert (bis April 2020 mit AU5800/680 [Beckman Coulter, Brea, Kalifornien, USA], ab Mai 2020 mit Cobas 8000 c702 [Roche, Mannheim, Deutschland]). Eine Zwischenlagerung der Proben am Projektstandort in Düsseldorf wurde, wie im Kapitel 2.3.4.1 beschrieben, durchgeführt.

### 2.3.5 Gesamtstilldauer

Die Gesamtstilldauer wurde im Fragebogen zum ersten Geburtstag des Kindes als auch im Rahmen der retrospektiven Sekundärbefragung mittels einer Freitextfrage („Ich habe das Stillen im X. Lebensmonat beendet“) erhoben. Die Gesamtstilldauer wurde in die Kategorien „Nichtstillen bzw. bis 2. Lebensmonat“, „bis 3.-5. Lebensmonat“ und „bis 6. Lebensmonat oder länger“ unterteilt. Die Frauen, die angaben das Stillen zum ersten Geburtstag des Kindes nicht beendet zu haben, wurden in letztere Gruppe klassifiziert.

### 2.3.6 Sozioökonomischer Status

Der SES der Mutter und des Vaters des Kindes wurde anhand eines additiven Index definiert, der auf der Erwerbstätigkeit zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks und dem Schulbildungsniveau basiert [104, 109]. Dabei wurde die Information zum Schulabschluss bzw. der Beschäftigungsart aus dem jährlichen Fragebogen zum zweiten bzw. vierten Geburtstag des Kindes entnommen. Der Schulabschluss wurde als „niedrig“ (fehlender Schulabschluss bzw.

< 10 Schulklassen [1 Punkt]), „mittel“ (10 Schulklassen [2 Punkte]) und „hoch“ ( $\geq 10$  Schulklassen [3 Punkte]) eingestuft [109]. Die Art der Erwerbstätigkeit wurde in „nicht erwerbstätig“ (1 Punkt) und „mindestens in Teilzeit erwerbstätig“ (2 Punkte) unterteilt [109]. Die Scores beider Elternteile wurden addiert und der daraus resultierende Gesamtwert als „niedriger/mittlerer“ ( $\leq 8$  Punkte) und „hoher“ ( $> 8$  Punkte) elterlicher SES klassifiziert [104].

### 2.3.7 Rauchverhalten

Das Rauchverhalten der Studienteilnehmerinnen wurde in dem Fragebogen zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks mit der Frage „Rauchen Sie zurzeit – wenn auch nur gelegentlich?“ erhoben. Die Antwortmöglichkeiten „Ja, täglich“ und „Ja, gelegentlich“ kategorisierten die Frauen als Raucherinnen, während „Nein, nicht mehr“ und „Habe noch nie geraucht“ sie als Nichtraucherinnen einstuften [110].

### 2.3.8 Ernährungsverhalten

Die Erhebung und Auswertung des mütterlichen Ernährungsverhaltens basiert auf dem Ernährungsmusterindex des Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) und der DEGS1-Studie [111-113]. Mit Hilfe eines *Food Frequency Questionnaire* (FFQ) wurde die Verzehrhäufigkeit von Indikatorlebensmittel erfragt, deren Konsum allgemein hin als besonders günstig bzw. ungünstig betrachtet wird. Dazu zählen: Obst, Gemüse, Vollkornbrot, Erfrischungsgetränke, Fast-Food, Schokolade und Knabberartikel (Tab. 8; [111]).

**Tabelle 8: Indikatorlebensmittel des Food Frequency Questionnaire [111].**

<b>Erfrischungsgetränke</b>	Zuckerhaltige Erfrischungsgetränke (z. B. Cola, Limonade, Eistee)
<b>Vollkornbrot</b>	Vollkornbrot oder Vollkornbrötchen
<b>Obst</b>	Frisches Obst (z. B. Apfel, Banane)
<b>Gemüse</b>	Gegartes Gemüse
	Rohes Gemüse (z. B. Kopfsalat, Rohkost)
<b>Fast-Food</b>	Hamburger oder Döner Kebab
	Bratwurst oder Currywurst
<b>Schokolade</b>	Schokolade oder Schokoriegel (auch Pralinen)
<b>Knabberartikel</b>	Kartoffelchips
	Salzgebäck oder Cracker (z. B. Salzstangen)

Der Konsum dieser Indikatorlebensmittel innerhalb der letzten vier Wochen wurde mit folgenden Antwortmöglichkeiten erhoben: „Nie“, „1 Mal im Monat“, „2-3 Mal im Monat“, „1-2 Mal pro Woche“, „3-4 Mal pro Woche“, „5-6 Mal pro Woche“, „1 Mal am Tag“, „2 Mal am Tag“, „3 Mal am Tag“, „4-5 Mal am Tag“ und „öfter als 5 Mal am Tag“ [111, 113]. Auf Grundlage von Ernährungsempfehlungen und Expertenkonsens wurde die Verzehrhäufigkeit jeder Lebensmittelgruppe in die Kategorien „günstig“ (2 Punkte), „neutral“ (1 Punkt) und „ungünstig“ (0 Punkte) eingeteilt (S5: Punktwerte des Food Frequency Questionnaire; [111, 112]).

Für die Punktwerteermittlung der Indikatorlebensmittelgruppen mit mehr als einer zugrundeliegenden Frage im FFQ (Gemüse, Fast-Food und Knabberartikel), wurden die Antwortmöglichkeiten umkodiert und die Punkte beider Lebensmittel addiert (S6: Umkodierung der Lebensmittelgruppen Gemüse, Fast-Food und Knabberartikel; [111]). Dabei liegt dem umkodierten Punktwert die maximale Anzahl der Verzehrhäufigkeit im Monat zugrunde, ausgehend davon, dass ein Monat mit 28 Tagen gleichgesetzt wird (z. B. „Nie“=0; „1 Mal am Tag“=28; „3 Mal am Tag“=84) [111].

Durch die Addition der gesamten Punktwerte aller sieben Indikatorlebensmittel wurde ein Index mit einer Skala von 0 bis 14 Punkten erstellt. Vor dem Hintergrund, dass der Median des Ernährungsmusterindex der Frauen mit Normalgewicht der PEACHES-Kohorte bei 11 Punkten lag, wurde dieser Wert als Cut-off für ein günstiges ( $\geq 11$  Punkte) bzw. ungünstiges ( $< 11$  Punkte) Ernährungsverhalten für das gesamte Studienkollektiv verwendet.

### 2.3.9 Körperliche Aktivität

Die körperliche Aktivität wurde anhand des für die Kohortenstudie *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) entwickelten *EPIC Physical Activity Questionnaire* erhoben [114]. Durch die Fragen wurde Rückschluss auf das Ausmaß der körperlichen Aktivität in den Bereichen Beruf, Freizeit und Haushalt in den vergangenen 12 Monaten gegeben. Nach der Selbstzuordnung zu einer Tätigkeitsgruppe („Leichtarbeiterin“, „Mittelschwerarbeiterin“, „Schwerarbeiterin“, „Schwerstarbeiterin“), charakterisiert durch die Intensität von Sitz-, Geh- und Stehtätigkeiten, wurde die durchschnittliche Dauer von Freizeit- und Haushaltsaktivitäten in einer typischen Woche in den Winter- bzw. Sommermonaten erfasst [114]. Anschließend wurden die Freizeit- und Haushaltsaktivitäten als metabolisches Äquivalent verrechnet und der gesamte körperliche Aktivitätsindex unter Berücksichtigung der zuvor selbstzugeordneten Tätigkeitsgruppe klassifiziert [114]. Für die statistische Analyse wurden die Gruppen „aktiv“ und „moderat aktiv“ zu der Kategorie „aktiv“ zusammengefasst, während die Gruppen „inaktiv“ und „moderat inaktiv“ zu der Kategorie „inaktiv“ zusammengeführt wurden.

### 2.3.10 Postpartale Gewichtsretention

Zur Berechnung der postpartalen Gewichtsretention wurde das Gewicht der Frau zu Schwangerschaftsbeginn vom Gewicht zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks subtrahiert [28]. Die Erhebung des präkonzeptionellen Gewichts bzw. des Gewichts zum Follow-up erfolgte gemäß den Beschreibungen in den Kapiteln 2.2.1 bzw. 2.3.1. Für die statistische Analyse wurde die PPWR als kontinuierliche und kategorielle Variable ( $< 5$  kg vs.  $\geq 5$  kg) erfasst.

### 2.3.11 Parität zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks

Als Grundlage zur Bestimmung der Parität zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung diente die Anzahl der Geburten zum Studieneinschluss (Kapitel 2.2.5). Diese Daten wurden durch eine Abfrage während des Mütter-Gesundheitschecks („Haben Sie nach dem PEACHES-Kind erneut entbunden? Falls ja, wann?“) ggf. korrigiert, um die Parität zum Zeitpunkt der maternalen Follow-up-Untersuchung zu ermitteln.

### 2.3.12 Familienanamnese für Diabetes mellitus

Die Familienanamnese für DM wurde als positiv klassifiziert, wenn im Fragebogen zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks die Frage nach einer Diabeteserkrankung (T1DM oder T2DM) der Mutter und/oder des Vaters bejaht wurde [115]. Lag gemäß Selbstauskunft der Studienteilnehmerin bei keinem der Elternteile ein DM vor, wurde die Familienanamnese als negativ bewertet.

### 2.3.13 Depression

Ein Screening auf depressive Störungen wurde mit Hilfe einer Frage aus der deutschen Version des *Patient Health Questionnaire* (PHQ-D) durchgeführt. Dabei wurde erfragt, wie oft sich die Studienteilnehmerinnen im Verlauf der letzten zwei Wochen durch bestimmte Beschwerden beeinträchtigt fühlten, wobei als Antwortmöglichkeiten „überhaupt nicht“, „an einzelnen Tagen“, „an mehr als der Hälfte der Tage“ und „beinahe jeden Tag“ zur Auswahl standen (S7: Screeningfragebogen für depressiven Störungen [PHQ-D]) [116]. Das Screening war positiv für eine *Major Depression*, wenn fünf oder mehr der Fragen mit mindestens „an mehr als der Hälfte der Tage“ beantwortet wurden und unter diesen die Fragen a oder b waren [116]. Die Frage i wurde auch dann mitgezählt, wenn sie mit „an einzelnen Tagen“ beantwortet wurde [116]. Das Kriterium für andere depressive Störungen wurde dahingegen erfüllt, wenn zwei bis vier der Fragen mit mindestens „an mehr als der Hälfte der Tage“ beantwortet wurden. Auch

hier sollte sich unter diesen die Fragen a oder b befinden und wurde die Frage i mitgezählt, wenn sie mit „an einzelnen Tagen“ beantwortet wurde [116].

Für die statistische Auswertung wurde die Feststellung einer *Major Depression* und einer anderen depressiven Störung zu einem positiven Depressionsscreening zusammengefasst.

## 2.4 Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden in pseudonymisierter Form durch das PEACHES-Team der Kinderklinik und Kinderpoliklinik des Dr. von Haunerschen Kinderspital, LMU München, in eine passwortgeschützte Microsoft Access Datenbank eingegeben. Die Eingabe wurde zweimal durch verschiedene Mitarbeiter kontrolliert und auf Plausibilität hin überprüft. Im Rahmen einer Umstrukturierung des Datenbankmanagements wurde die Access Datenbank auf die Cloud des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der LMU München überführt. Die statistischen Analysen wurden in Zusammenarbeit mit dem IBE der LMU München auf der institutseigenen Cloud unter Verwendung des Programms R (Version 4.2.2) durchgeführt. Die Importanz der Interaktionen wurde mit dem R-Paket *diversityForest* (Version 0.4.0) bestimmt. Da es sich um eine explorative und hypothesengenerierende Analyse handelt, wurde keine Fallzahlplanung vorgenommen.

### 2.4.1 Definition der Expositionsvariablen

Die Expositionsvariablen umfassten prä-, peripartale und postpartale Faktoren, bei denen der Einfluss auf das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Frauen mit und ohne Adipositas angenommen wurde (Tab. 9).

**Tabelle 9: Übersicht der prä-/peripartalen und postpartalen Variablen.**

Prä-/peripartale Variablen	Postpartale Variablen
- Alter bei Entbindung <sup>a</sup>	- Alter bei Mütter-Gesundheitscheck
- Parität bei Entbindung <sup>a</sup>	- Parität bei Mütter-Gesundheitscheck
- Präkonzeptioneller BMI	- Zeit zwischen Entbindung und Mütter-Gesundheitscheck
- GDM	- CRP
- Hypertonie während der Schwangerschaft	- Körperliche Aktivität
- Gewichtszunahme während der Schwangerschaft	- Rauchen
- Ausschließliches Stillen im ersten Lebensmonat des Kindes	- Depression
	- Ernährungsscore
	- SES

- Familienanamnese für DM
- Gesamtstilldauer
- Postpartale Gewichtsretention

<sup>a</sup> Die Variablen Alter und Parität bei Entbindung wurden aus den Analysen ausgeschlossen, in denen eine gemeinsame Betrachtung des prä-/peripartalen Modells mit dem postpartalen Modell durchgeführt wurde.

BMI, Body-Mass-Index; CRP, C-reaktives Protein; DM, Diabetes mellitus; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; SES, Socioeconomic status.

## 2.4.2 Definition der Outcomevariablen

Die Frauen wurden anhand ihres BMI zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks in eine Gruppe ohne Adipositas ( $< 30,0 \text{ kg/m}^2$ ) und eine Gruppe mit Adipositas ( $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ ) eingeteilt und mittels ihrer Anzahl der erfüllten MetS-Kriterien nach IDF-Definition in kardiometabolische Phänotypen klassifiziert (Tab. 4; Tab. 10; [73]). Informationen zur aktuellen Medikation, die zur Erfüllung eines MetS-Kriteriums beitragen könnte, wurden beim Mütter-Gesundheitscheck sowohl mündlich („Nehmen Sie zurzeit Medikamente ein?“) als auch schriftlich mithilfe eines Fragebogens erhoben.

**Tabelle 10: Übersicht der kardiometabolischen Phänotypen zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks.**

Anzahl erfüllter MetS-Kriterien	Frauen mit Adipositas		Frauen ohne Adipositas	
	Kardiometab. Phänotyp	Outcome	Kardiometab. Phänotyp	Outcome
0	MHO	Günstig	MHNO	Günstig
1	MUO 1	Günstig	MUNO 1	Ungünstig
2	MUO 2	Ungünstig	MUNO 2	Ungünstig
3	MUO 3	Ungünstig	MUNO 3	Ungünstig
4	MUO 4	Ungünstig	MUNO 4	Ungünstig
5	-	-	MUNO 5	Ungünstig

Der Taillenumfang als MetS-Kriterium wurde für die kardiometabolische Phänotypisierung bei Frauen mit Adipositas (gemäß der MHO-Definition von Lavie et al.) ausgeschlossen und bei Frauen ohne Adipositas eingeschlossen [9].

MetS, Metabolisches Syndrom; MHNO, metabolically healthy non-obesity; MHO, metabolically healthy obesity; MUNO, metabolically unhealthy non-obesity; MUO, metabolically unhealthy obesity.

In Übereinstimmung mit der Definition von MHO nach Lavie et al. wurde das Kriterium des Taillenumfangs bei Frauen mit Adipositas als grundsätzlich erfüllt betrachtet und als solches für die kardiometabolische Phänotypisierung ausgeschlossen [9, 94, 102]. Bei Frauen ohne Adi-

positas wurde dieses MetS-Kriterium berücksichtigt, da der Taillenumfang ein wichtiges Bewertungskriterium der Viszeralfettmasse und somit der kardiometabolischen Gesundheit darstellt [117].

Als dichotome Outcomes wurde ein günstiger bzw. ein ungünstiger kardiometabolischer Phänotyp definiert. Bei Frauen ohne Adipositas galt das Vorhandensein des MHNO-Phänotyps als günstig, wogegen die Phänotypen MUNO I, MUNO II, MUNO III, MUNO IV und MUNO V als ungünstig kategorisiert wurden (Tab. 10). Bei Frauen mit Adipositas wurden aufgrund numerischer Instabilitäten im Analysemodell die Phänotypen MHO und MUO I als kardiometabolisch günstig betrachtet und das Vorliegen eines MUO-II-, MUO-III- und MUO-IV-Phänotyp als ungünstige Outcomes definiert.

### 2.4.3 Statistische Modelle

Auf Basis von Fachliteratur wurde für Frauen beider BMI-Gruppen ein gerichteter azyklischer Graph (*Directed Acyclic Graph*, DAG) erstellt, um die wichtigsten prä-/peripartalen und postpartalen Einflussfaktoren für die kardiometabolischen Phänotypen zu definieren und zu untersuchen (S8: DAG-Modell). Die identifizierten Einflussfaktoren wurden mittels verschiedener Regressionsanalysen näher betrachtet. Neben einer deskriptiven Beschreibung der prä-/peripartalen und postpartalen Variablen, wurden für die Analyse der Daten drei statistische Ansätze verwendet. Für jede Analyse wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha \leq 0,05$  angenommen.

- 1. Analyse:** Für beide Variablengruppen (Tab. 9) wurden separate logistische Regressionsmodelle geschätzt, um den Effekt der ausgewählten Einflussfaktoren auf das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen zu untersuchen.
- 2. Analyse:** In einer zweiten Analyse wurde untersucht, ob prä-/peripartale Variablen mit postpartalen Variablen interagierten. Dafür führten wir eine auf *Random Forest* basierende Variablenimportanzanalyse mit allen potentiellen Interaktionen zwischen und innerhalb der beiden Variablengruppen durch [118]. Es wurden prä-/peripartale Variablen identifiziert, die als Effektmodifikatoren fungierten, indem sie den Einfluss einer postpartalen Variable auf das Outcome veränderten [119]. Dabei wurden zwei Arten von Interaktionen untersucht:
  - a:** Qualitative Interaktionen, bei denen eine Variable A einen positiven oder negativen Effekt auf das Outcome hat, der abgeschwächt wird, wenn Variable B mit A interagiert;

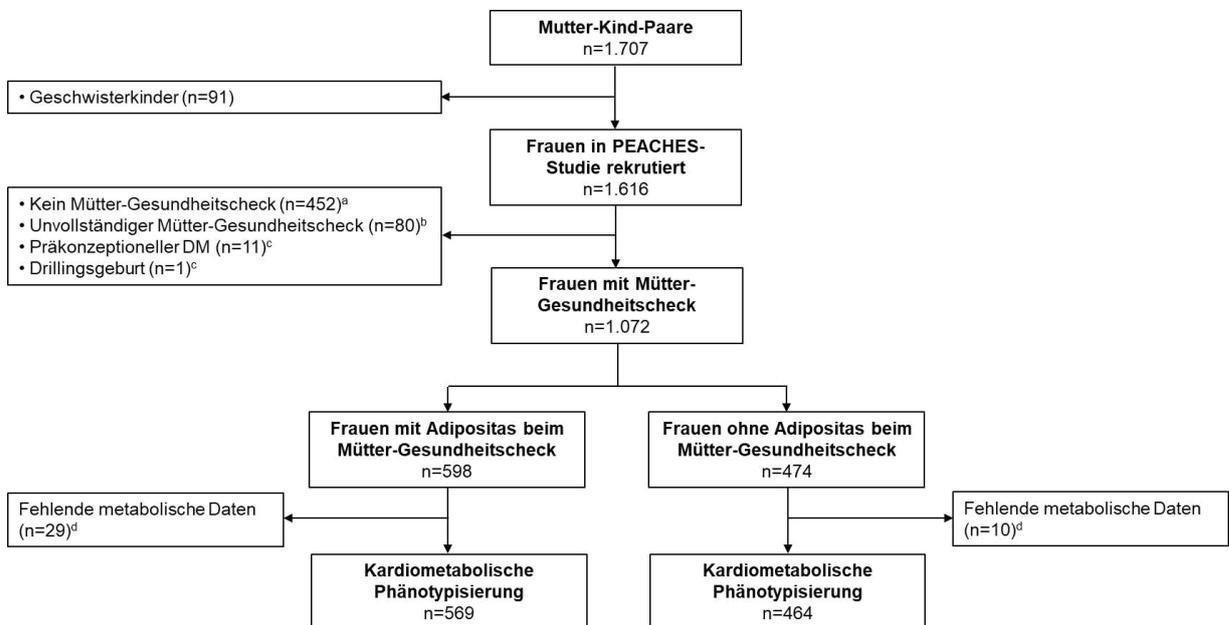
**b:** Quantitative Interaktionen, bei denen Variable A einen positiven oder negativen Effekt auf das Outcome hat, der sich verstärkt, wenn Variable B mit A interagiert.

**3. Analyse:** Basierend auf den Ergebnissen der Variablenimportanzanalyse (2. Analyse) wurde der Fokus auf die qualitative und quantitative Interaktion mit der jeweils höchsten Importanz gelegt. Dafür quantifizierten wir den Einfluss der Effektmodifikatoren aus den identifizierten Interaktionen auf das Auftreten eines ungünstigen kardiometabolischen Phänotyps, indem wir ein logistisches Regressionsmodell mit allen postpartalen Faktoren und den identifizierten Interaktionen verwendeten. Da Effektmodifikatoren ohne ihre Haupteffekte nicht interpretierbar sind, wurden die jeweils wichtigsten prä-/peripartalen Effektmodifikatoren sowohl als Interaktionsterm als auch als Haupteffekt in das Modell aufgenommen. Mittels dieser Regressionsmodelle wurden sowohl ORs als auch die Wahrscheinlichkeiten für die *Effect plots* abgeleitet. Letztere wurden erstellt, um die Effektmodifikatoren leichter zu interpretieren. Dabei wurde das R-Paket *Effects* (Version 4.2.2) verwendet. Die Autoren des Paketes entnahmen die theoretischen Grundlagen zur Erstellung dieser Abbildungen aus folgenden Publikationen [120, 121].

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Studienpopulation

Die PEACHES Mutter-Kind-Kohorte umfasst insgesamt 1.707 Mutter-Kind-Paare. Bei 82 Müttern wurden zusätzlich zu den bei Studieneinschluss geborenen Kindern auch deren Geschwisterkinder (n=91) in die Studie aufgenommen. Zieht man diese von den Mutter-Kind-Paaren ab, ergibt sich eine Gesamtzahl von 1.616 Frauen, die für die Studie rekrutiert wurden. Von diesen Frauen erhielten 452 keine postpartale Follow-up-Untersuchung, da sie diese Untersuchung nicht wahrnehmen wollten oder keine Kontaktaufnahme mehr möglich war (Abb. 3).



**Abbildung 3: Flussdiagramm der PEACHES-Studienpopulation für die kardiometabolische Phänotypisierung zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks.**

<sup>a</sup> Lost to follow-up oder Rücktritt von der Teilnahme am Mütter-Gesundheitscheck; <sup>b</sup> Nur Daten des Fragebogens zum Mütter-Gesundheitscheck vorhanden; <sup>c</sup> Einschlusskriterien für statistische Analyse nicht erfüllt; <sup>d</sup> Fehlende Daten für mindestens eine der folgenden Variablen zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks: systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, Nüchtern-Blutglukose, HDL, Triglyceride oder Taillenumfang.

DM, Diabetes mellitus; HDL, High-Density-Lipoprotein; PEACHES, Programming of Enhanced Adiposity Risk in CHildhood – Early Screening.

Weitere Studienteilnehmerinnen wurden nicht eingeschlossen, wenn sie nur den Fragebogen ausgefüllt und nicht die Untersuchung im Rahmen des Mütter-Gesundheitschecks erhalten haben (n=80). Frauen, bei denen präkonzeptionell ein T1DM oder T2DM (n=11) vorlag, wurden ebenfalls nicht in die Analyse eingeschlossen. Eine Studienteilnehmerin mit einer Drillingsge-

burt wurde ausgeschlossen, da nur IOM/NAM-Empfehlungen zur Gewichtszunahme für Einlings- und Zwillingschwangerschaften existieren und somit keine Beurteilung der GWG möglich war [28]. Ein Flussdiagramm der im Rahmen der Dissertation durchgeführten eigenen Erhebung des Mütter-Gesundheitschecks am Projektstandort Düsseldorf findet sich im Anhang (S9: Flussdiagramm der Eigenerhebung des PEACHES Mütter-Gesundheitschecks für die kardiometabolische Phänotypisierung).

Von den 1.072 Studienteilnehmerinnen, lag bei 598 (55,8 %) zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung eine Adipositas vor (Abb. 3). Die restlichen 474 Frauen (44,2 %) wiesen einen BMI unter  $30,0\text{kg/m}^2$  auf, davon hatten 189 Übergewicht (17,6 %), 273 Normalgewicht (25,4 %) und zwölf Untergewicht (1,1 %). Abzüglich der Studienteilnehmerinnen, die fehlende Werte für die Bestimmung der MetS-Kriterien aufwiesen, war eine kardiometabolische Phänotypisierung für 569 Frauen mit Adipositas und 464 Frauen ohne Adipositas möglich (Abb. 3).

Im Rahmen der statistischen Analyse war eine Auswertung der prä-/peripartalen Variablen bzw. postpartalen Variablen der Studienteilnehmerinnen nur möglich, wenn alle Variablen des jeweiligen prä-/peripartalen bzw. postpartalen Datensatz der Frau vollständig vorlagen (Tab. 9). Die statistische Auswertung war demnach für den prä-/peripartalen Datensatz für 525 Frauen mit Adipositas und 435 Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks möglich. Für die postpartalen Variablen wurde die Auswertung für 560 Frauen mit Adipositas und 446 Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks durchgeführt. Die Unterschiede in den Zahlen der jeweiligen Datensätze ergeben sich daraus, dass bei einigen Frauen Daten zu einer prä-/peripartalen Variable fehlten. Diese Frauen wurden daher nicht in die Analyse des prä-/peripartalen Datensatzes einbezogen, jedoch aufgrund der Vollständigkeit aller postpartalen Variablen im postpartalen Datensatz berücksichtigt.

### **3.1.1 Vergleich der in die Analyse eingeschlossenen und nicht eingeschlossenen Frauen**

Tabelle 11 zeigt den Vergleich relevanter Variablen zwischen Studienteilnehmerinnen, die für die statistische Analyse eingeschlossen ( $n=1.045$ ) und nicht eingeschlossen ( $n=541$ ) wurden. Da bei dem Großteil der nicht eingeschlossenen Frauen ( $n=444$ ; 82 %) der Mütter-Gesundheitscheck aufgrund eines Lost-to-Follow-up oder eines Rücktritts von der Teilnahme am Mütter-Gesundheitscheck nicht durchgeführt wurde, wurde für den Vergleich nach der präkonzeptionellen BMI-Gruppe (und nicht nach dem beim Mütter-Gesundheitscheck erhobenen BMI) stratifiziert. Bei 30 Studienteilnehmerinnen konnte aufgrund fehlender Information zum

präkonzeptionellen Gewicht keine Aussage über den BMI zu Beginn der Schwangerschaft getroffen werden. Von diesen 30 Frauen sind 28 (93 %) im Rahmen der Sekundärbefragung retrospektiv zu ihrer erneuten Schwangerschaft befragt worden.

**Tabelle 11: Vergleich der für die Analyse eingeschlossenen und nicht eingeschlossenen Frauen nach präkonzeptionellem BMI.**

Variablen	Frauen mit präkonzeptioneller Adipositas (n = 900)				Frauen ohne präkonzeptionelle Adipositas (n = 686)			
	Eingeschlossen (n = 580)		Nicht eingeschlossen <sup>a</sup> (n = 320)		Eingeschlossen (n = 465)		Nicht eingeschlossen <sup>a</sup> (n = 221)	
	n		n		n		n	
Präkonzeptioneller BMI, kg/m <sup>2</sup>	580	36,9 (5,2)	320	37,5 (5,5)	465	23,9 (3,8)	221	23,7 (3,4)
Alter bei Entbindung, Jahre	580	<b>33,1 (5,0)</b>	320	<b>31,0 (5,5)</b>	465	<b>34,6 (4,8)</b>	221	<b>31,8 (5,8)</b>
Hypertonie während der Schwangerschaft [positiv]	560	<b>252 (45,0 %)</b>	318	<b>171 (53,8 %)</b>	456	58 (12,7 %)	215	29 (13,5 %)
GDM-Diagnose [positiv]	539	<b>209 (38,8 %)</b>	284	<b>121 (42,6 %)</b>	456	<b>243 (53,3 %)</b>	201	<b>111 (55,2 %)</b>
GWG total, kg	577	10,6 (6,8)	315	10,9 (7,2)	462	13,1 (5,0)	216	13,0 (5,4)
GWG [exzessiv]	577	326 (56,5 %)	315	186 (59,0 %)	462	158 (34,2 %)	216	73 (33,8 %)
Parität bei Entbindung								
- n = 1	580	<b>264 (45,5 %)</b>	320	<b>169 (52,8 %)</b>	465	248 (53,3 %)	221	127 (57,5 %)
- n ≥ 2		<b>316 (54,5 %)</b>		<b>151 (47,2 %)</b>		217 (46,7 %)		94 (42,5 %)
SES [niedrig/mittel] <sup>b</sup>	579	<b>343 (59,2 %)</b>	231	<b>163 (70,6 %)</b>	465	<b>106 (22,8 %)</b>	146	<b>58 (39,5 %)</b>

Daten dargestellt als MW ± SD oder n (%). Fettdruck zeigt p-Wert < 0,05 an. Analysen wurden mittels T-Test für stetige Variablen und Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen durchgeführt.

<sup>a</sup>Frauen wurden nicht in die Analyse eingeschlossen, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien vorlag: keine oder unvollständige Teilnahme am Mütter-Gesundheitscheck, Drillingsgeburt, präkonzeptioneller DM; <sup>b</sup> Elterlicher SES nach Böhm et al. (2007) basierend auf den Informationen zur Beschäftigungsart (vor Mutterschutz bei der Mutter) und zum Schulabschluss aus dem Fragebogen zu Schwangerschaft und Geburt bzw. aus dem jährlichen Fragebogen zum zweiten Geburtstag des Kindes wurde als „niedrig/mittel“ (≤ 8 Punkte) und „hoch“ (> 8 Punkte) klassifiziert [104, 109].

BMI, Body-Mass-Index, DM, Diabetes mellitus; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; GWG, Gestational weight gain; kg, Kilogramm; MW, Mittelwert; m<sup>2</sup>, Quadratmeter; SD, Standardabweichung (Standard deviation); SES, Socioeconomic status.

In beiden BMI-Gruppen waren die Frauen, die nicht in die statistische Analyse eingeschlossen wurden, jünger bei der Entbindung als diejenigen, die Einschluss in die Analyse fanden. Zudem zeigten sich bei Frauen sowohl mit als auch ohne präkonzeptionelle Adipositas Unterschiede

im Auftreten eines GDM, wobei dieser häufiger bei den nicht in die Analyse eingeschlossenen Frauen diagnostiziert wurde. Ein niedriger/mittlerer SES trat ebenfalls häufiger bei den nicht eingeschlossenen Frauen auf, sowohl in der Gruppe ohne präkonzeptionelle Adipositas als auch mit präkonzeptioneller Adipositas. Zusätzlich waren die nicht in die Analyse eingeschlossenen Frauen mit einer präkonzeptioneller Adipositas verglichen zu den eingeschlossenen Frauen häufiger erstgebärend und von einer arteriellen Hypertonie während der Schwangerschaft betroffen. In beiden BMI-Gruppen unterschieden sich die Frauen, die Einschluss in die Analyse fanden, nicht von denen, die nicht eingeschlossen wurden, hinsichtlich ihres präkonzeptionellen BMI, der totalen Gewichtszunahme während der Schwangerschaft und dem Anteil der Studienteilnehmerinnen mit exzessiver Gewichtszunahme während der Schwangerschaft.

### 3.1.2 Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 12 gibt eine Übersicht über die prä-/peripartalen und postpartalen Merkmale der Studienpopulation (n=1.072) stratifiziert nach Müttern mit einem BMI <30,0 kg/m<sup>2</sup> und ≥30,0 kg/m<sup>2</sup> zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks.

**Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation.**

Variablen	Frauen <u>mit</u> Adipositas zum Zeitpunkt Mütter- Gesundheitscheck (n = 598)		Frauen <u>ohne</u> Adipositas zum Zeitpunkt Mütter- Gesundheitscheck (n = 474)	
	n		n	
<b>Prä-/peripartale Variablen</b>				
Alter bei Entbindung, Jahre	598	<b>33,2 (5,0)</b>	474	<b>34,7 (4,8)</b>
Präkonzeptioneller BMI, kg/m <sup>2</sup>	588	<b>36,5 (5,5)</b>	458	<b>24,2 (4,0)</b>
Hypertonie während der Schwangerschaft [positiv]	578	<b>258 (44,6 %)</b>	464	<b>53 (11,4 %)</b>
GDM-Diagnose [positiv]	556	<b>227 (40,8 %)</b>	466	<b>231 (49,6 %)</b>
HbA1c bei Entbindung [≥5,7 %]	455	<b>160 (35,2 %)</b>	295	<b>67 (22,7 %)</b>
GWG total, kg	585	<b>10,9 (6,9)</b>	454	<b>12,8 (4,9)</b>
GWG [exzessiv]	585	<b>330 (56,4 %)</b>	454	<b>154 (33,9 %)</b>
Ausschließliches Stillen im 1. Lebensmonat des Kindes [ja] <sup>a</sup>	597	<b>257 (43,0 %)</b>	473	<b>326 (68,9 %)</b>
Geburtsmodus [Kaiserschnitt]	598	<b>288 (48,2 %)</b>	472	<b>147 (31,1 %)</b>
Parität bei Entbindung:				
- n=1	598	280 (46,8 %)	474	250 (52,7 %)
- n≥2		318 (53,2 %)		224 (47,3 %)

<b>Mütter-Gesundheitscheck:</b>				
<b>Expositionsvariablen</b>	<i>n</i>		<i>n</i>	
Alter bei Mütter-Gesundheitscheck, Jahre	598	<b>37,1 (5,2)</b>	474	<b>38,6 (4,7)</b>
Zeit zwischen Entbindung und Mütter-Gesundheitscheck, Jahre	598	3,9 (1,5)	474	3,9 (1,5)
Gesamte Stilldauer				
- 0 Monate (Nichtstillen)	580	<b>95 (16,4 %)</b>	472	<b>24 (5,1 %)</b>
- bis 2. Lebensmonat		<b>120 (20,7 %)</b>		<b>42 (8,9 %)</b>
- bis 3.-5. Lebensmonat		<b>109 (18,8 %)</b>		<b>53 (11,2 %)</b>
- bis 6. Lebensmonat oder länger		<b>256 (44,1 %)</b>		<b>353 (74,8 %)</b>
Parität bei Mütter-Gesundheitscheck:				
- n=1	598	<b>171 (28,6 %)</b>	474	<b>109 (23,0 %)</b>
- n≥2		<b>427 (71,4 %)</b>		<b>365 (77,0 %)</b>
PPWR, kg	583	<b>3,9 (10,3)</b>	455	<b>-1,5 (7,3)</b>
PPWR [≥5 kg]	583	<b>252 (43,2 %)</b>	455	<b>58 (12,7 %)</b>
Körperliche Aktivität [aktiv]	597	526 (88,3 %)	473	413 (87,7 %)
Depression [positiv]	597	<b>78 (13,1 %)</b>	472	<b>28 (5,9 %)</b>
Familienanamnese für DM [positiv]	595	<b>227 (38,2 %)</b>	473	<b>127 (26,8 %)</b>
Ernährungsscore, Punkte	597	<b>10 (2)</b>	473	<b>11 (2)</b>
SES				
- niedrig	597	<b>95 (15,9 %)</b>	474	<b>15 (3,2 %)</b>
- mittel		<b>251 (42,0 %)</b>		<b>98 (20,7 %)</b>
- hoch		<b>251 (42,0 %)</b>		<b>361 (76,2 %)</b>
Rauchen [ja]	597	143 (24,0 %)	473	92 (19,5 %)
CRP, mg/dl	596	<b>0,7 (0,8)</b>	470	<b>0,2 (0,3)</b>
<b>Mütter-Gesundheitscheck:</b>				
<b>Outcomevariablen</b>	<i>n</i>		<i>n</i>	
BMI, kg/m <sup>2</sup>	598	<b>38,6 (6,1)</b>	474	<b>23,9 (3,1)</b>
Taillenumfang, cm	598	<b>109,7 (12,2)</b>	474	<b>80,3 (8,0)</b>
HDL, mg/dl	596	<b>49,4 (10,3)</b>	470	<b>60,6 (13,6)</b>
Triglyceride, mg/dl	596	<b>122,2 (66,3)</b>	470	<b>86,8 (45,3)</b>
Sys Blutdruck, mmHg	572	<b>127,5 (12,9)</b>	469	<b>115,9 (9,7)</b>
Dia Blutdruck, mmHg	572	<b>80,7 (9,4)</b>	469	<b>75,5 (8,0)</b>
Nüchtern-Glukose, mg/dl	595	<b>92,3 (17,0)</b>	469	<b>89,1 (14,4)</b>

Daten dargestellt als MW(SD) oder n (%). Fettdruck zeigt p-Wert < 0,05 an.

<sup>a</sup> Ausschließliches Stillen: Säugling erhält ausschließlich Muttermilch, ohne zusätzliche Flüssigkeiten oder Beikost [122, 123].

BMI, Body-Mass-Index; cm, Zentimeter; CRP, C-reaktives Protein; dl, Deziliter; Dia, Diastolisch; DM, Diabetes mellitus; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; GWG, Gestational weight gain; HbA1c, glykiertes Hämoglobin; HDL, High-Density-Lipoprotein; kg, Kilogramm; mg, Milligramm; mmHg, Millimeter-Quecksilbersäule; MW, Mittelwert; m<sup>2</sup>, Quadratmeter; PPWR, Postpartum weight retention; SD, Standardabweichung (Standard deviation); SES, Socioeconomic status; Sys, Systolisch.

Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks waren bei der Entbindung im Durchschnitt jünger als Frauen ohne Adipositas. Zudem war bei Frauen mit Adipositas zum

Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks der mittlere präkonzeptionelle BMI höher als bei Frauen ohne Adipositas. Eine detaillierte Übersicht der präkonzeptionellen BMI-Gruppen findet sich im Anhang (S10. Verteilung der präkonzeptionellen BMI-Gruppen bei Frauen mit und ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks). Deutliche Unterschiede gab es ebenfalls in dem Vorkommen von Schwangerschaftskomplikationen, wobei bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks häufiger ein GDM und bei Frauen mit Adipositas häufiger ein HbA1c-Wert  $\geq 5,7\%$  bei Entbindung und dreimal häufiger eine arterielle Hypertonie während der Schwangerschaft diagnostiziert wurde. Im Anhang findet sich dazu die Altersstruktur bei Entbindung in Abhängigkeit einer vorangegangenen GDM-Erkrankung (S11: Alter bei Entbindung in Abhängigkeit von einer vorangegangenen GDM-Diagnose bei Frauen mit und ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks). Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks nahmen im Mittel weniger in der Schwangerschaft zu, zeigten aber häufiger ein höheres Vorkommen einer exzessiven Gewichtszunahme als Frauen ohne Adipositas. Zudem berichteten Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks um ein Drittel seltener ihr Kind im ersten Lebensmonat ausschließlich gestillt zu haben. Ebenfalls war die Rate an Kaiserschnittgeburten bei Frauen mit Adipositas beim Mütter-Gesundheitscheck um die Hälfte höher als bei Frauen ohne Adipositas.

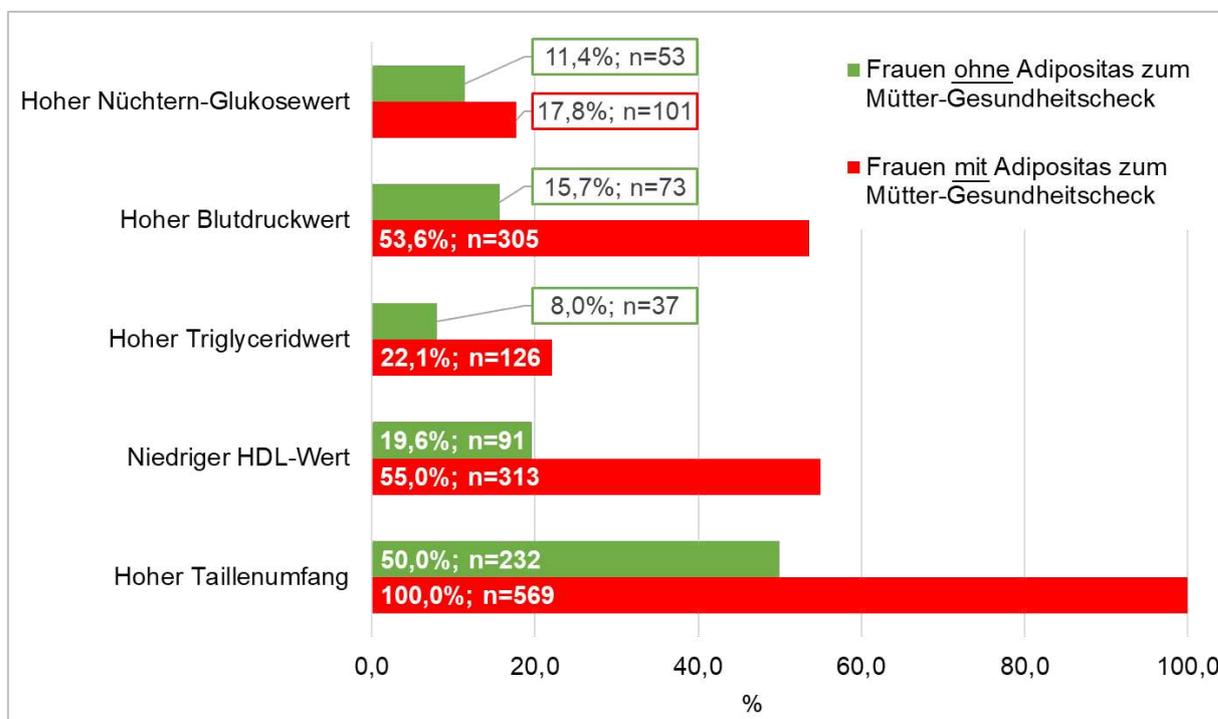
Auch beim Mütter-Gesundheitscheck waren Frauen, die zu diesem Zeitpunkt eine Adipositas aufwiesen, im Mittel jünger als Frauen, die zu diesem Zeitpunkt keine Adipositas hatten. Ferner hörten Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks ihr Kind nach einer kürzeren Dauer auf zu stillen. Zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks war der Anteil der Erstgebärenden bei den Frauen, die zu diesem Zeitpunkt eine Adipositas aufwiesen, höher und der Anteil der Zweit- oder Mehrgebärenden niedriger als bei Frauen, die zu diesem Zeitpunkt keine Adipositas aufwiesen. Weiter war bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks die PPWR im Mittel höher und der Anteil der Frauen mit einer PPWR  $\geq 5$  kg mehr als doppelt so hoch als bei Frauen ohne Adipositas. Ebenfalls war in der Gruppe der Frauen mit Adipositas der Anteil der Studienteilnehmerinnen mit einer positiven Familienanamnese auf eine Diabeteserkrankung um ein Drittel höher und mit einem positivem Screening auf Depressionen doppelt so hoch als in der Gruppe der Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks. Weitere Ergebnisse des Depressionsscreenings finden sich im Anhang (S12. Ergebnisse des Depressionsscreenings bei Frauen mit und ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks). Frauen ohne Adipositas zeigten dahingegen im Mittel höhere Werte im Ernährungsscore und fast doppelt so häufig einen hohen SES als Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks.

Im Rahmen der maternalen Follow-up-Untersuchung hatten Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks im Durchschnitt höhere CRP-Werte und unterschieden sich zudem bezüglich ihres mittleren BMI und der MetS-Parameter des deutlich von den Frauen ohne Adipositas. Folglich war bei ihnen im Mittel der Taillenumfang, die Triglyceride, die Nüchtern-Glukose, der systolische und diastolische Blutdruck höher und der HDL niedriger als bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks.

### 3.2 Häufigkeiten erfüllter MetS-Kriterien und kardiometabolischer Phänotypen zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks

Abbildung 4 zeigt das Vorkommen erfüllter MetS-Kriterien nach BMI-Gruppe zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks. Ein Taillenumfang  $\geq 80$  cm stellte das am häufigsten erfüllte MetS-Kriterium dar, das von 100,0% (n=569) der Frauen mit Adipositas und 50,0% (n=232) der Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks erfüllt wurde. Dahinter folgt das Kriterium des niedrigen HDL-Wertes von  $< 50$  mg/dl, welches von Frauen mit Adipositas fast dreimal so häufig erreicht wurde wie von Frauen ohne Adipositas. Bei 22,1% (n=126) der Frauen mit Adipositas und 8,0% (n=37) der Frauen ohne Adipositas wurde im Rahmen des Mütter-Gesundheitschecks ein Triglyceridwert  $\geq 150$  mg/dl festgestellt.

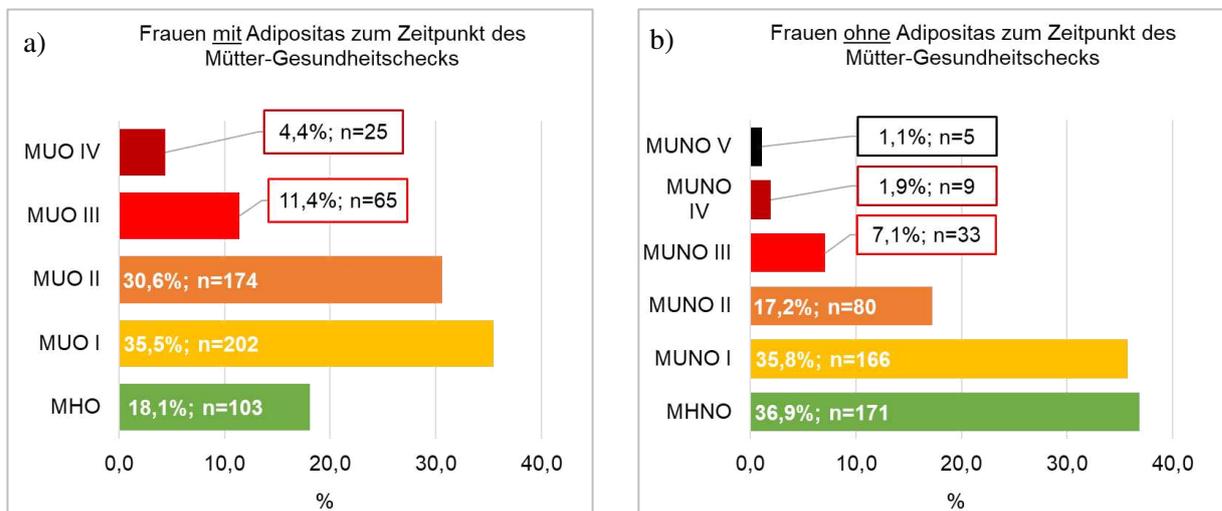
**Abbildung 4: Häufigkeit erfüllter MetS-Kriterien nach BMI-Gruppe zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks.**



BMI, Body-Mass-Index; HDL, High-Density-Lipoprotein; MetS, Metabolisches Syndrom.

Ein hoher systolischer ( $\geq 130$  mmHg) und/oder diastolischer ( $\geq 85$  mmHg) Blutdruckwert bzw. eine medikamentöse Behandlung mit Antihypertensiva wurde mehr als dreimal so oft bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks erfasst als bei Frauen ohne Adipositas. Ein Nüchtern-Glukosewert  $\geq 100$  mg/dl bzw. eine Behandlung mit Insulin oder oralen Antidiabetika wurde von 17,9 % (n=102) der Frauen mit und 11,4 % (n=53) der Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks erfüllt.

Die Verteilung der verschiedenen kardiometabolischen Phänotypen findet sich in Abbildung 5. Innerhalb der Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks erfüllten 18,1 % (n=103), abgesehen vom mit dem BMI einhergehenden erhöhten Taillenumfang, kein weiteres MetS-Kriterium und entsprachen somit der Gruppe der MHO. Mehr als ein Drittel der Frauen mit Adipositas (n=202; 35,5 %) erfüllte ein weiteres Kriterium des MetS und bildete den MUO-I-Phänotyp. Bei 30,6 % (n=174) der Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks lagen zwei weitere MetS-Kriterien vor, wodurch sie dem MUO-II-Phänotyp zuzuordnen waren. Dem kardiometabolischen Phänotyp MUO III gehörten 11,4 % (n=65) an, wohingegen 4,4 % (n=25) der Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks alle Kriterien des MetS erfüllten und dem Phänotyp MUO IV zugeordnet wurden.



**Abbildung 5: Das Vorkommen kardiometabolische Phänotypen bei Frauen mit und ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks.**

a) Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks; b) Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks. Der Taillenumfang als MetS-Kriterium wurde für die kardiometabolische Phänotypisierung bei Frauen mit Adipositas (gemäß der MHO-Definition von Lavie et al.) ausgeschlossen und bei Frauen ohne Adipositas eingeschlossen [9].

MHNO, Metabolically healthy non-obesity; MHO, Metabolically healthy obesity; MUNO, Metabolically unhealthy non-obesity; MUO, Metabolically unhealthy obesity.

Der am häufigsten vorkommende Phänotyp bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks war der MHNO, bei dem keines der MetS-Kriterien erfüllt wurde und dem mehr als ein Drittel der Frauen (36,9 %; n=171) entsprachen. Bei 35,8 % (n=166) lag ein MetS-Kriterium und bei 17,2 % (n=80) der Frauen ohne Adipositas lagen zwei MetS-Kriterien vor, wodurch sie dem MUNO I- bzw. MUNO II-Phänotyp zugeordnet wurden. Weitere 7,1 % (n=33) der Frauen ohne Adipositas erfüllten drei MetS-Kriterien und entsprachen dem MUNO-III-Phänotyp. Jeweils 1,9 % (n=9) und 1,1 % (n=5) Frauen erfüllten vier bzw. alle fünf Kriterien des MetS und galten somit als MUNO IV bzw. MUNO V.

### 3.3 Einflussfaktoren für das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks

#### 3.3.1 Prä- und peripartale Einflussfaktoren

Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse, mit welcher der Einfluss prä-/peripartaler Faktoren auf das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Frauen mit und ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks untersucht wurde.

**Tabelle 13: Einfluss prä-/peripartaler Faktoren auf das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Frauen mit und ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks.**

Prä-/peripartale Faktoren	Frauen <u>mit</u> Adipositas zum Zeitpunkt Mütter-Gesundheitscheck <sup>a</sup> (n = 525)		Frauen <u>ohne</u> Adipositas Zeitpunkt Mütter-Gesundheitscheck <sup>b</sup> (n = 435)	
	OR *	95 % KI	OR *	95 % KI
Präkonzeptioneller BMI, kg/m <sup>2c</sup>				
- $\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$			6,06	3,55-10,79
Präkonzeptioneller BMI, kg/m <sup>2d</sup>				
- 30,0-34,9 kg/m <sup>2</sup>	0,87	0,44-1,73		
- 35,0-39,9 kg/m <sup>2</sup>	1,14	0,57-2,32		
- $\geq 40,0 \text{ kg/m}^2$	1,62	0,78-3,40		
Hypertonie während der Schwangerschaft [positiv]	1,81	1,24-2,65	1,93	0,89-4,54
GDM-Diagnose [positiv]	1,96	1,35-2,88	1,40	0,90-2,17

GWG [exzessiv]	1,06	0,72-1,55	1,02	0,62-1,69
Alter bei Entbindung, Jahre	1,01	0,97-1,05	1,00	0,95-1,05
Parität bei Entbindung [Anzahl Geburten $n \geq 2$ ]	0,84	0,58-1,22	1,29	0,83-2,02
Ausschließliches Stillen im 1. Lebensmonat des Kindes [ja] <sup>e</sup>	1,17	0,81-1,71	0,82	0,51-1,32

Der Taillenumfang als MetS-Kriterium wurde für die kardiometabolische Phänotypisierung bei Frauen mit Adipositas (gemäß der MHO-Definition von Lavie et al.) ausgeschlossen und bei Frauen ohne Adipositas eingeschlossen [9].

\* Adjustiert für präkonzeptionellen BMI, Hypertonie während der Schwangerschaft, GDM-Diagnose, GWG, Alter bei Entbindung, Parität bei Entbindung, ausschließliches Stillen im 1. Lebensmonat des Kindes.

<sup>a</sup> Ungünstige kardiometabolische Phänotypen bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks: MUO II, III oder IV; <sup>b</sup> Ungünstige kardiometabolische Phänotypen bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks: MUNO I, II, III, IV oder V; <sup>c</sup> Vergleichsgruppe bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks: präkonzeptioneller BMI  $< 25,0 \text{ kg/m}^2$ ; <sup>d</sup> Vergleichsgruppe bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks: präkonzeptioneller BMI  $< 30,0 \text{ kg/m}^2$ ; <sup>e</sup> Ausschließliches Stillen: Säugling erhält ausschließlich Muttermilch, ohne zusätzliche Flüssigkeiten oder Beikost [122, 123].

BMI, Body-Mass-Index; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; GWG, Gestational weight gain; kg, Kilogramm; KI, Konfidenzintervall; MHNO, Metabolically healthy non-obesity; MHO, Metabolically healthy obesity; MUNO, Metabolically unhealthy non-obesity; MUO, Metabolically unhealthy obesity;  $\text{m}^2$ , Quadratmeter; OR, Odds Ratio.

Das Vorliegen eines GDM bzw. einer Hypertonie während der Schwangerschaft führte bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks zu einer Steigerung der Wahrscheinlichkeit für einen ungünstigen kardiometabolischen Phänotyp um durchschnittlich 96 % (OR = 1,96; 95 % KI: 1,35-2,88) bzw. 81 % (OR = 1,81; 95 % KI: 1,24-2,65). Im Gegensatz dazu war bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks ein präkonzeptioneller BMI  $\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$  im Mittel mit einer sechsfachen (OR = 6,06; 95 % KI: 3,55-10,79) Erhöhung des Risikos verbunden, einen ungünstigen kardiometabolischen Phänotyp zu entwickeln, verglichen zu Frauen mit einem präkonzeptionellen BMI  $< 25,0 \text{ kg/m}^2$ .

In beiden BMI-Gruppen zeigten die übrigen prä- und peripartalen Variablen keinen Einfluss auf einen ungünstigen kardiometabolischen Phänotyp zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks.

### 3.3.2 Postpartale Einflussfaktoren

In Tabelle 14 sind die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse dargestellt, die den Einfluss postpartaler Faktoren auf das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Frauen mit und ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks untersuchte.

**Tabelle 14: Einfluss postpartaler Faktoren auf das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Frauen mit und ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks.**

Postpartale Faktoren	Frauen <u>mit</u> Adipositas zum Zeitpunkt Mütter- Gesundheitscheck <sup>a</sup> (n = 560)		Frauen <u>ohne</u> Adipositas zum Zeitpunkt Mütter- Gesundheitscheck <sup>b</sup> (n = 446)	
	OR*	95 % KI	OR*	95 % KI
Zeit zwischen Geburt bis Mütter- Gesundheitscheck, Jahre	1,00	0,88-1,14	0,97	0,84-1,12
Alter bei Follow-up, Jahre	1,02	0,98-1,06	1,00	0,95-1,05
Gesamtstilldauer (einschließlich Nichtstillen) <sup>c</sup>				
- Nichtstillen bzw. bis 2. Lebensmonat	0,69	0,45-1,05	1,69	0,89-3,32
- bis 3.-5. Lebensmonat	1,09	0,67-1,78	1,19	0,62-2,35
Parität bei Follow-up [Anzahl Geburten n ≥ 2]	0,76	0,50-1,13	1,20	0,92-1,57
Körperliche Aktivität [inaktiv]	0,72	0,41-1,26	1,04	0,57-1,95
Depression [positiv]	1,05	0,63-1,77	1,41	0,59-3,61
Ernährungsscore [ungünstig]	0,84	0,58-1,20	1,02	0,67-1,54
SES [niedrig/mittel]	1,66	1,13-2,45	1,50	0,87-2,63
Familienanamnese für DM [positiv]	1,31	0,91-1,90	1,89	1,16-3,12
Rauchen [ja]	1,08	0,69-1,68	1,30	0,75-2,30
PPWR, kg	1,04	1,02-1,06	1,01	0,98-1,04
CRP [> 0,5 mg/dl]	1,03	0,71-1,49	3,68	1,19-16,11

Der Taillenumfang als MetS-Kriterium wurde für die kardiometabolische Phänotypisierung bei Frauen mit Adipositas (gemäß der MHO-Definition von Lavie et al.) ausgeschlossen und bei Frauen ohne Adipositas eingeschlossen [9].

\* Adjustiert für Zeit zwischen Geburt bis Mütter-Gesundheitscheck, Alter bei Follow-up, Gesamtstilldauer, Parität bei Follow-up, körperliche Aktivität, Depression, Ernährungsscore, SES, Familienanamnese für DM, Rauchen, PPWR, CRP.

<sup>a</sup> Ungünstige kardiometabolische Phänotypen bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks: MUO II, III oder IV; <sup>b</sup> Ungünstige kardiometabolische Phänotypen bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks: MUNO I, II, III, IV oder V; <sup>c</sup> Vergleichsgruppe: Gesamtstilldauer „bis 6. Lebensmonat oder länger“.

CRP, C-reaktives Protein; dl, Deziliter; DM, Diabetes mellitus; kg, Kilogramm; KI, Konfidenzintervall; mg, Milligramm; MHNO, Metabolically healthy non-obesity; MHO, Metabolically healthy obesity; MUNO, Metabolically unhealthy non-obesity; MUO, Metabolically unhealthy obesity; OR, Odds Ratio; PPWR, Postpartum weight retention; SES, Socioeconomic status.

Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks und einem niedrigen/mittleren SES hatten im Mittel eine um 66 % (OR = 1,66; 95 % KI: 1,13-2,45) höhere Wahrscheinlichkeit für einen ungünstigen kardiometabolischen Phänotyp. Zudem war jedes zusätzliche Kilogramm, das seit der Schwangerschaft zugenommen wurde, mit einer durchschnittlich um 4 % höheren Wahrscheinlichkeit (OR = 1,04; 95 % KI: 1,02-1,06) für einen MUO-II-, MUO-III- oder MUO-IV-Phänotyp verbunden.

Für Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für einen ungünstigen Phänotyp beim Vorliegen einer positiven Familienanamnese für DM im Mittel um 89 % (OR = 1,89; 95 % KI: 1,16-3,12; p-Wert = 0,011). Darüber hinaus war eine CRP-Konzentration > 0,5 mg/dl mit einer im Durchschnitt fast vierfachen Erhöhung der Wahrscheinlichkeit (OR = 3,68; 95 % KI: 1,19-16,11) verbunden, einen ungünstigen Phänotyp zu haben.

Für beide BMI-Gruppen stellten die übrigen postpartalen Variablen keine Einflussfaktoren für ungünstige kardiometabolische Phänotypen zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks dar.

### **3.4 Interaktionen zwischen prä-/peripartalen und postpartalen Variablen**

Im zweiten Analysemodell führten wir eine auf *Random Forest* basierende Variablenimportanzanalyse durch. Ziel war es, die zehn wichtigsten qualitativen und quantitativen Interaktionen mit der höchsten Importanz zu identifizieren wobei diese Interaktionen innerhalb der prä-/peripartalen Variablen, innerhalb der postpartalen Variablen sowie zwischen prä-/peripartalen und postpartalen Variablen umfassten (Tab. 9; [118]). Dabei versteht man unter qualitativer Interaktionen, solche, bei denen eine Variable A einen positiven oder negativen Effekt auf das Outcome hat, der abgeschwächt wird, wenn Variable B mit A interagiert. Quantitative Interaktionen sind dagegen solche, bei denen Variable A einen positiven oder negativen Effekt auf das Outcome hat, der sich verstärkt, wenn Variable B mit A interagiert.

Ein besonderes Augenmerk der Analyse lag auf den Interaktionen zwischen den beiden Variablengruppen, um die wesentlichen prä-/peripartalen Effektmodifikatoren auf die postpartalen Variablen zu bestimmen (Tab. 9). Es ist zu betonen, dass aufgrund des longitudinalen Designs

prä-/peripartale Variablen Einfluss auf postpartale Variablen nehmen können, jedoch nicht umgekehrt. Da die Importanz einen relativen Wert darstellt, ist ihre Interpretation zudem nur im Kontext der jeweiligen qualitativen oder quantitativen Interaktionen möglich. Das bedeutet, dass Importanzwerte qualitativer Interaktionen nicht mit denen quantitativer Interaktionen verglichen werden können.

Für Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks gab es innerhalb der Interaktionen mit der höchsten Importanz jeweils fünf quantitative (Abb. 6a) und fünf qualitative (Abb. 6b) Interaktionen zwischen prä-/peripartalen und postpartalen Variablen. Davon interagierte die Variable *Hypertonie während der Schwangerschaft* dreimal qualitativ und viermal quantitativ und war somit der wichtigste mit postpartalen Variablen interagierende prä-/peripartaler Effektmodifikator.



**Abbildung 6: Die wichtigsten mit postpartalen Variablen interagierenden prä-/peripartalen Effektmodifikatoren bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks.**

a) Qualitative Interaktionen: Variable A hat einen positiven oder negativen Effekt auf das Outcome, der abgeschwächt wird, wenn Variable B mit A interagiert; b) Quantitative Interaktionen: Variable A hat einen positiven oder negativen Effekt auf das Outcome, der sich verstärkt, wenn Variable B mit A interagiert. Prä-/peripartale

Effektmodifikatoren sind fett und postpartale (zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks erhobene) Variablen sind nicht fett gedruckt. Ein Multiplikationszeichen trennt die miteinander interagierenden Variablen.

DM, Diabetes mellitus; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; Imp, Importanz; PPWR, Postpartum weight retention.

Die anderen Interaktionen bestanden aus drei quantitativen Interaktionen innerhalb der prä-/peripartalen Variablen als auch fünf qualitativen und zwei quantitativen Interaktionen innerhalb der postpartalen Variablen (S13: Die wichtigsten Interaktionen innerhalb der prä-/peripartalen Variablen und innerhalb der postpartalen Variablen bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks).

Die Ergebnisse der qualitativen (Abb. 7a) und quantitativen Interaktionen (Abb. 7b) für Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks ergaben, dass innerhalb der zehn wichtigsten Interaktionen sechs qualitative und acht quantitative Interaktionen zwischen prä-/peripartalen und postpartalen Variablen stattfanden. Am häufigsten interagierte die prä-/peripartale Variable *präkonzeptioneller BMI* mit postpartalen Variablen und kann somit als wichtigster Effektmodifikator für Frauen ohne Adipositas verstanden werden.

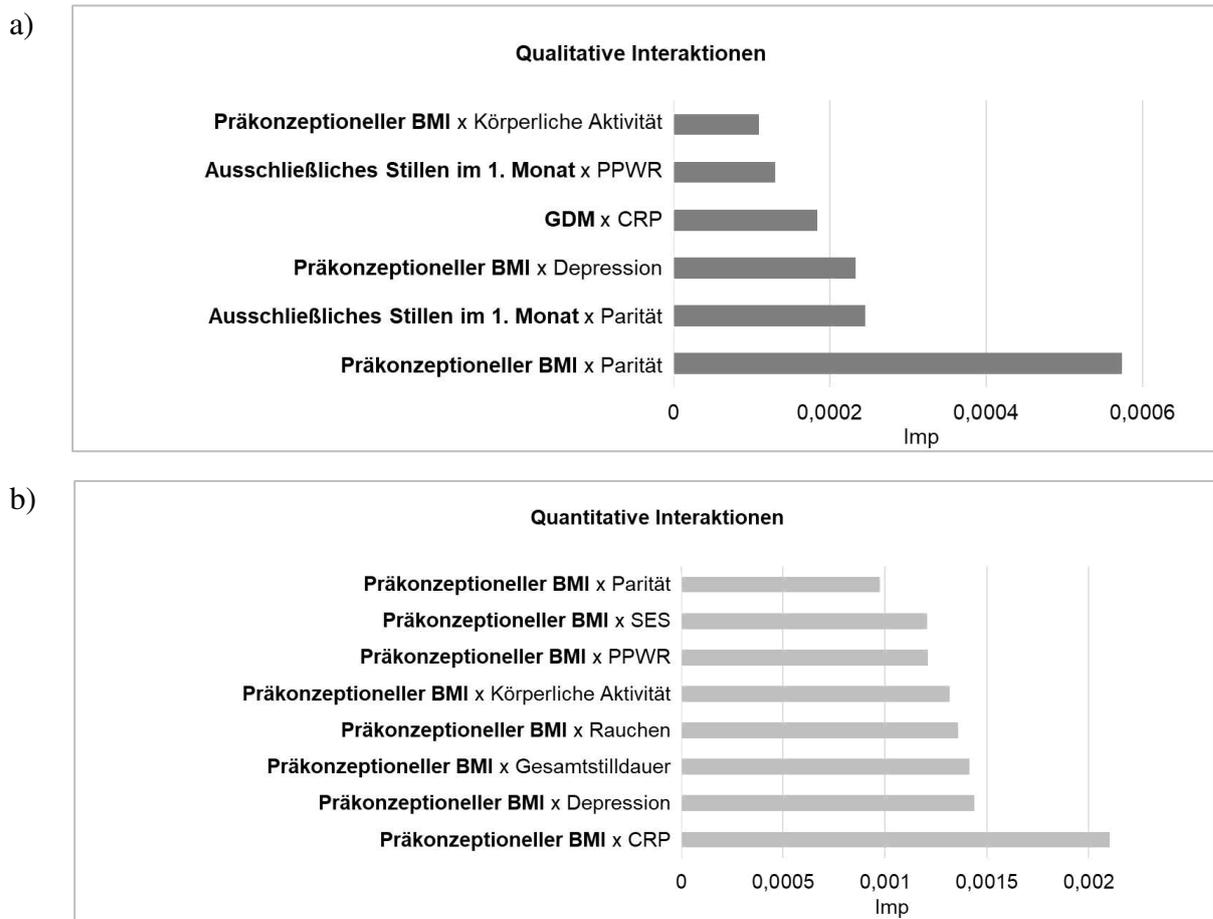


Abbildung 7: Die wichtigsten mit postpartalen Variablen interagierenden prä-/peripartalen Effektmodifikatoren bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks.

a) Qualitative Interaktionen: Variable A hat einen positiven oder negativen Effekt auf das Outcome, der abgeschwächt wird, wenn Variable B mit A interagiert; b) Quantitative Interaktionen: Variable A hat einen positiven oder negativen Effekt auf das Outcome, der sich verstärkt, wenn Variable B mit A interagiert. Prä-/peripartale Effektmodifikatoren sind fett und postpartale (zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks erhobene) Variablen sind nicht fett gedruckt. Ein Multiplikationszeichen trennt die miteinander interagierenden Variablen.

BMI, Body-Mass-Index; CRP, C-reaktives Protein; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; imp, Importanz; PPWR, Postpartum weight retention; SES, Socio-economic status.

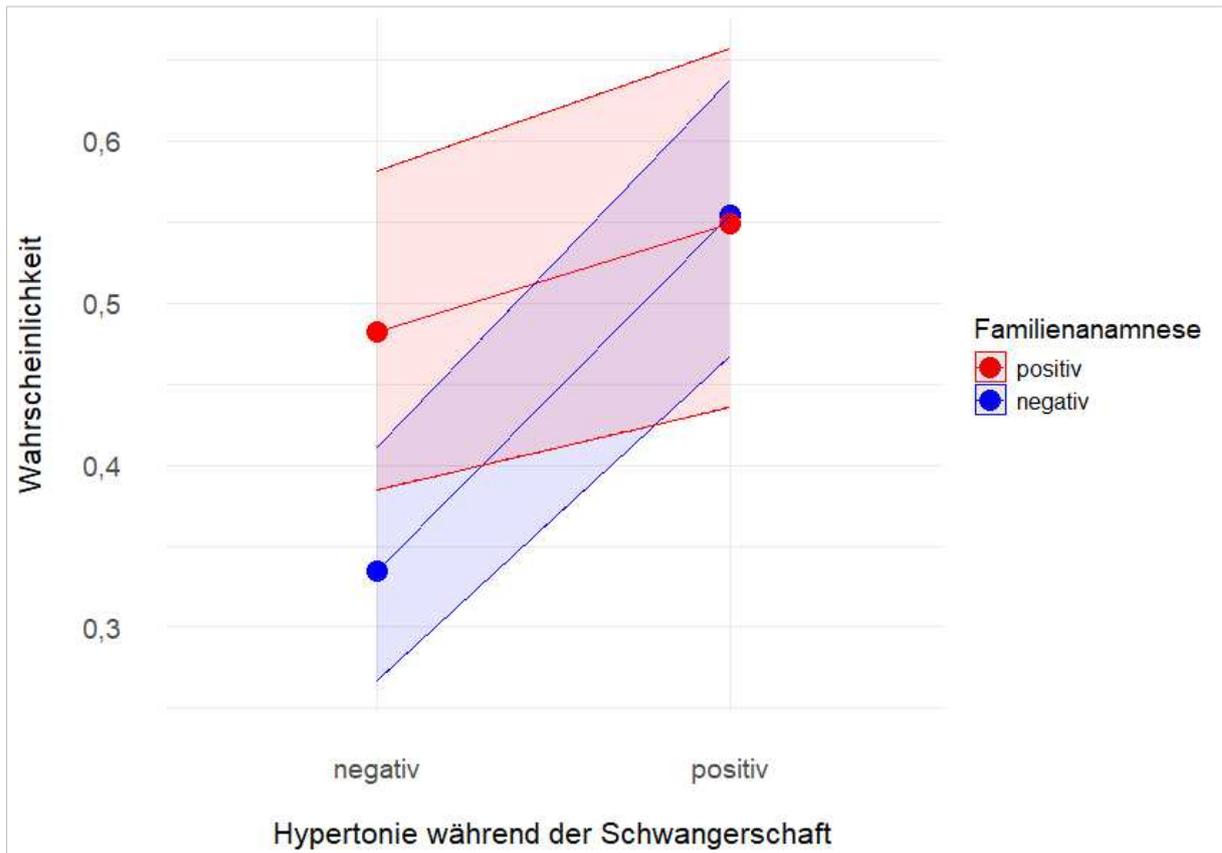
Insgesamt war die Variable dreimal an qualitativen Interaktionen und achtmal an quantitativen Interaktionen beteiligt. Die weiteren Interaktionen mit der höchsten Importanz bestanden aus vier qualitativen Interaktionen innerhalb der postpartalen Variablen und zwei quantitativen Interaktionen innerhalb der prä-/peripartalen Variablen (S14: Die wichtigsten Interaktionen innerhalb der prä-/peripartalen Variablen und innerhalb der postpartalen Variablen bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks).

### **3.4.1 Einfluss der wichtigsten Interaktionen auf das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks**

Basierend auf den Ergebnissen der Variablenimportanzanalyse wurde in der dritten Analyse der Fokus auf die qualitative und quantitative Interaktion mit der jeweils höchsten Importanz gelegt. Bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks war es die qualitative Interaktion *Hypertonie in der Schwangerschaft* × *Ernährungsscore* (Abb. 6a) und die quantitative Interaktion *Hypertonie in der Schwangerschaft* × *Familienanamnese DM* (Abb. 6b). Bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks war es die qualitative Interaktion *präkonzeptioneller BMI* × *Parität (bei Follow-up)* (Abb. 7a) und die quantitative Interaktion *präkonzeptioneller BMI* × *CRP* (Abb. 7b). Dafür wurde der Effektmodifikator, der am häufigsten an Interaktionen beteiligt war, zusammen mit den postpartalen Variablen in ein Modell integriert. Die Interaktionsmodelle werden im Folgenden als *Effect Plots* dargestellt.

Abbildung 8 veranschaulicht den Einfluss der Interaktion zwischen einer Hypertonie während der Schwangerschaft und einer beim maternalen Follow-up negativ erhobenen Familienanamnese auf einen DM auf die Wahrscheinlichkeit, bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks einen ungünstigen kardiometabolischen Phänotyp einige Jahre *post partum* zu entwickeln. Wenn sowohl die Familienanamnese auf einen DM als auch die Diagnose einer Hypertonie während der Schwangerschaft negativ war, lag die Wahrscheinlichkeit, einen MUO-II-, MUO-III- oder MUO-IV-Phänotyp zu entwickeln, bei 34 %. Im Falle einer negativen Familienanamnese auf einen DM und einer positiven Diagnose einer Hypertonie

während der Schwangerschaft stieg die Wahrscheinlichkeit auf 55 % an. Bei den Frauen, die mindestens ein an DM erkranktes Elternteil und eine Normtension während der Schwangerschaft aufwiesen, lag die Wahrscheinlichkeit bei 48 % einen ungünstigen kardiometabolischen Phänotyp zu entwickeln und stieg bei gleicher Familienanamnese im Falle einer positiven Hypertoniediagnose auf 55 % an.

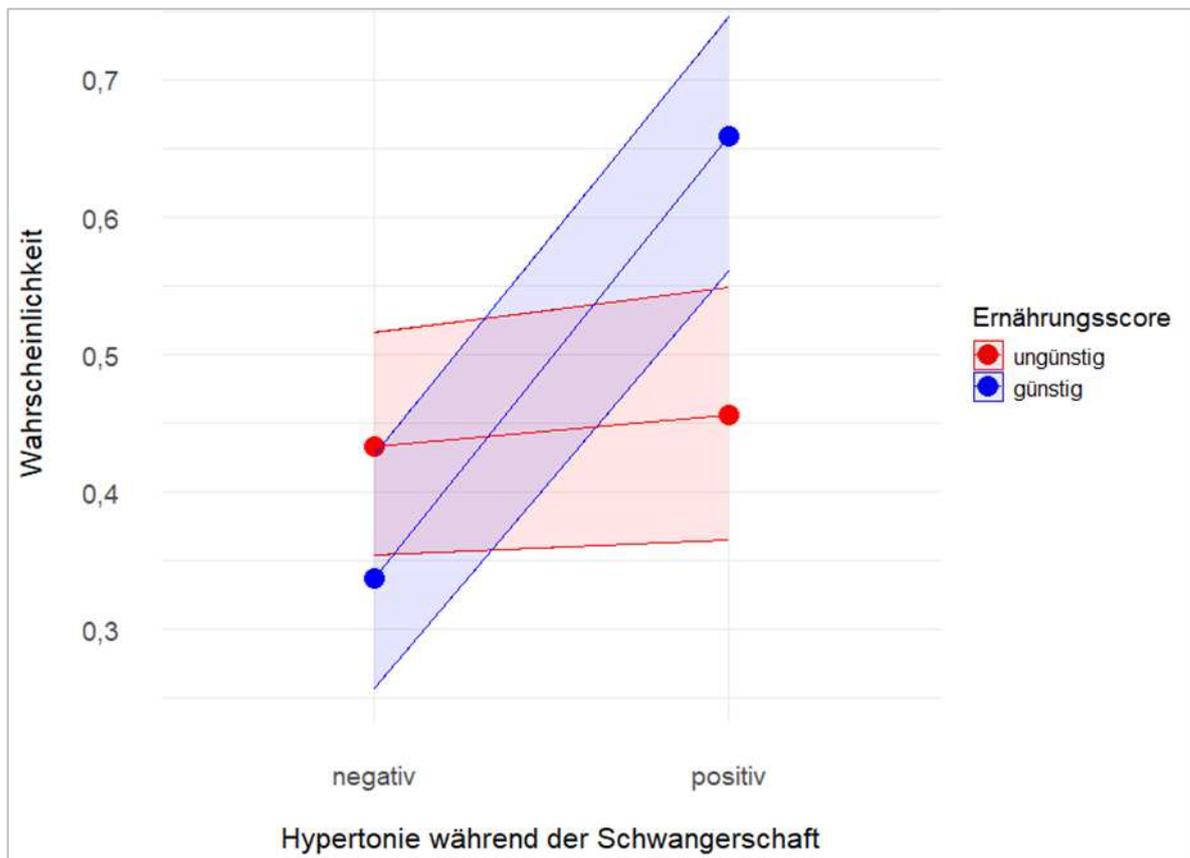


**Abbildung 8: Einfluss der Interaktion zwischen einer Hypertonie während der Schwangerschaft und der beim Follow-up erhobenen Familienanamnese für Diabetes mellitus auf das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks.**

Schattierung stellt das 95 % Konfidenzintervall der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines ungünstigen kardiometabolischen Phänotyps (MUO II, III oder IV) zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks dar.

Der Einfluss der Interaktion zwischen einer Hypertonie während der Schwangerschaft und dem beim maternalen Follow-up erhobenen Ernährungsscore auf das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks ist in Abbildung 9 dargestellt. Bei einer normotensiven Schwangerschaft und einem günstigen Ernährungsscore zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung betrug die Wahrscheinlichkeit für einen MUO-II-, MUO-III- oder MUO-IV-Phänotyp 34 %. Eine positive Hypertoniediagnose bei einem günstigen Ernährungsverhalten erhöhte die Wahrscheinlichkeit auf

66 %. Wenn während der Schwangerschaft keine Hypertonie diagnostiziert wurde und das Ernährungsverhalten zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks als ungünstig eingestuft wurde, war bei 43 % der Frauen ein ungünstiger kardiometabolischer Phänotyp zu erwarten. Diese Wahrscheinlichkeit stieg auf 46 %, wenn eine positive Hypertoniediagnose während der Schwangerschaft und ein ungünstiger Ernährungsscore beim maternalen Follow-up vorlag.



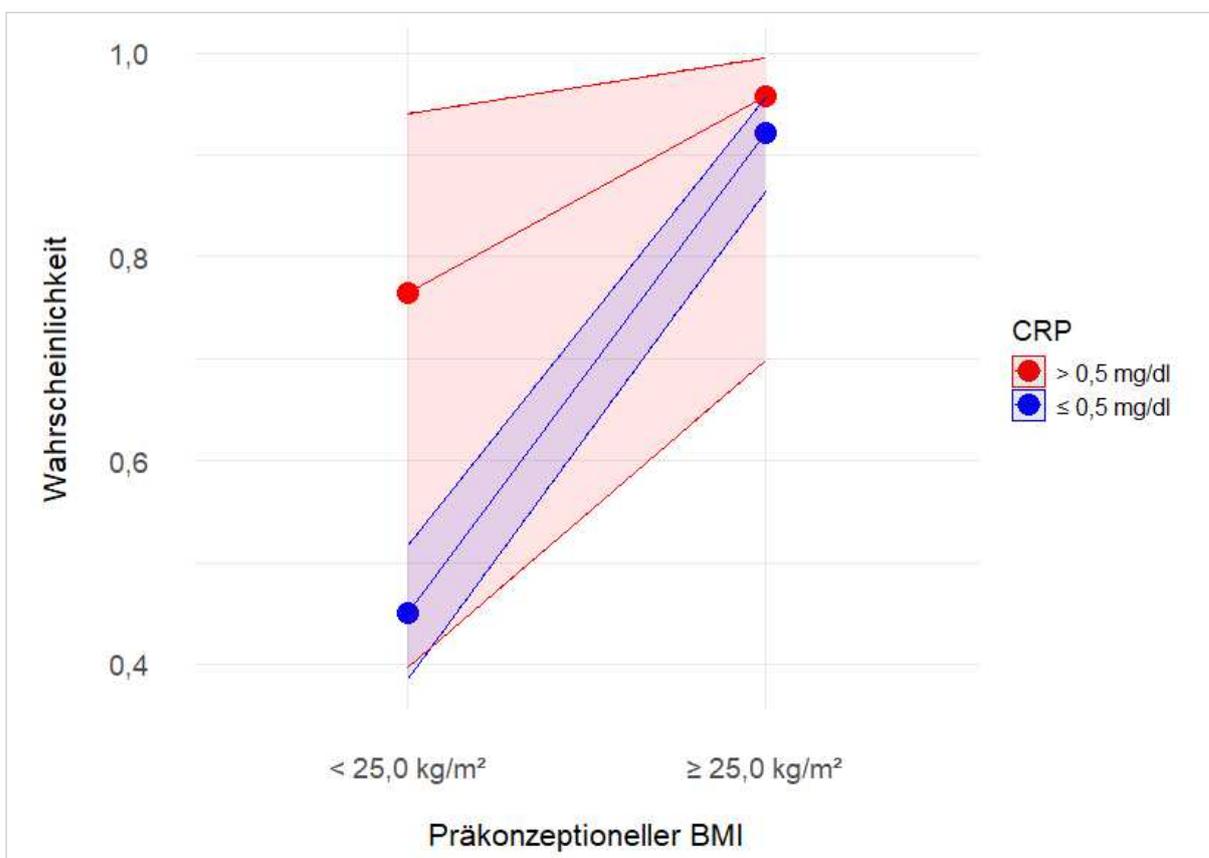
**Abbildung 9: Einfluss der Interaktion einer Hypertonie während der Schwangerschaft und dem beim Follow-up erhobenen Ernährungsscore auf das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks.**

Schattierung stellt das 95 % Konfidenzintervall der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines ungünstigen kardiometabolischen Phänotyps (MUO II, III oder IV) zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks dar.

### 3.4.2 Einfluss der wichtigsten Interaktionen auf das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks

Abbildung 10 beschreibt den Einfluss der Interaktion zwischen dem präkonzeptionellen BMI und dem beim maternalen Follow-up erhobenen CRP-Wert auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt

des Mütter-Gesundheitschecks. Die Wahrscheinlichkeit für einen MUNO-Phänotyp beim Vorliegen eines präkonzeptionellen BMI  $<25,0\text{kg/m}^2$  und einem CRP-Wert  $\leq 0,5\text{mg/dl}$  lag bei 45 %, bei gleichem CRP-Wert und einem BMI  $\geq 25,0\text{kg/m}^2$  erhöhte sie sich auf 92 %. Lag zu Beginn der Schwangerschaft ein Normal- oder Untergewicht vor und bei der maternalen Follow-up-Untersuchung ein CRP-Wert  $> 0,5\text{mg/dl}$ , hatten Frauen ohne Adipositas eine Wahrscheinlichkeit von 76 % für einen ungünstigen kardiometabolischen Phänotyp beim Mütter-Gesundheitscheck. Die Wahrscheinlichkeit stieg auf 96 %, wenn der präkonzeptionelle BMI  $\geq 25,0\text{kg/m}^2$  und der CRP-Wert bei  $> 0,5\text{mg/dl}$  lag.



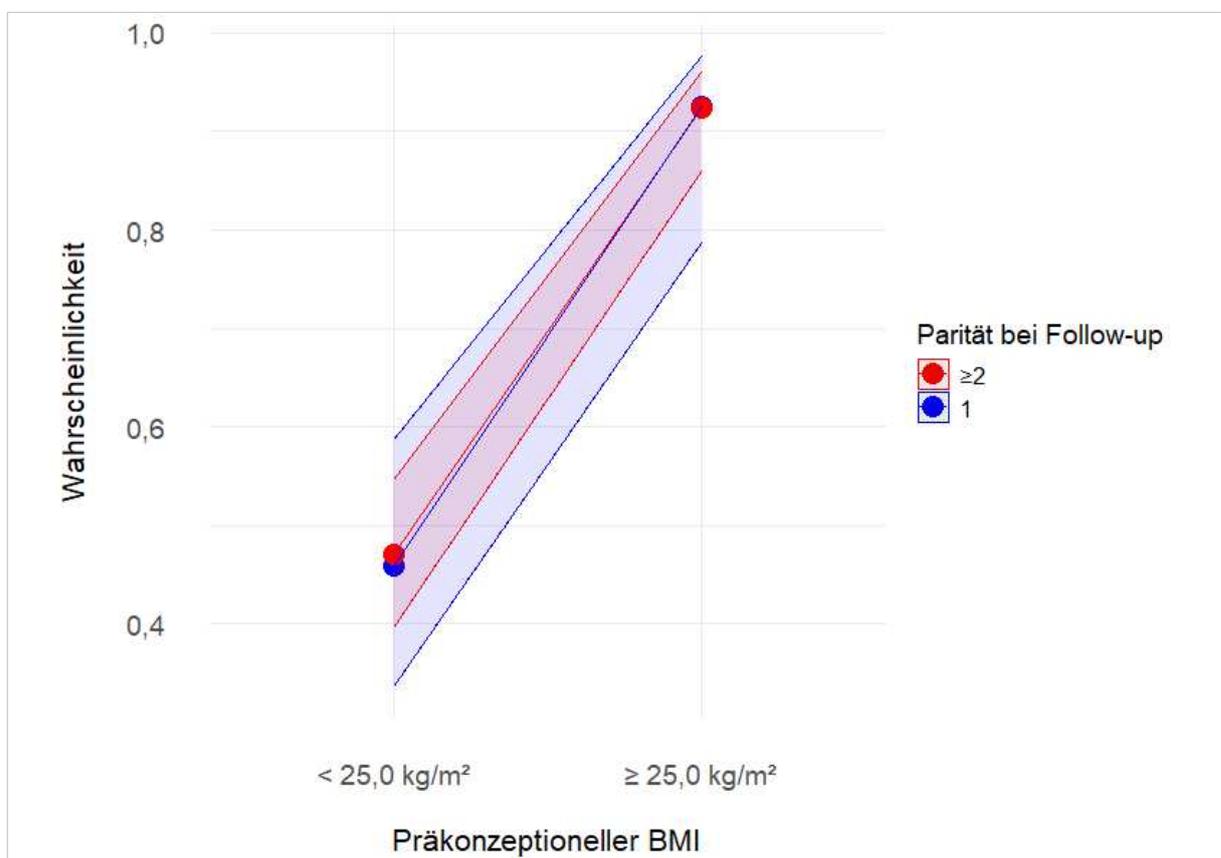
**Abbildung 10: Einfluss der Interaktion zwischen dem präkonzeptionellen BMI und dem beim Follow-up erhobenen CRP-Wert auf das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks.**

Schattierung stellt das 95 % Konfidenzintervall der Wahrscheinlichkeit für das Auftretens eines ungünstigen kardiometabolischen Phänotyps (MUNO I, II, III, IV oder V) zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks dar.

BMI, Body-Mass-Index; CRP, C-reaktives Protein; dl, Deziliter; kg, Kilogramm; m<sup>2</sup>, Quadratmeter; mg; Milligramm.

Der Einfluss der Interaktion zwischen dem präkonzeptionellen BMI und der Parität bei Follow-up auf die Wahrscheinlichkeit, bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesund-

heitschecks einen ungünstigen kardiometabolischen Phänotyp zu entwickeln, wird in Abbildung 11 verdeutlicht. Im Falle eines BMI  $<25,0\text{ kg/m}^2$  zu Beginn der Schwangerschaft und einer Entbindung zum Zeitpunkt der maternalen Follow-up-Untersuchung lag die Wahrscheinlichkeit, einen MUNO-Phänotyp zu entwickeln, bei 46 %. Die Wahrscheinlichkeit stieg bei gleicher Parität auf 93 % an, wenn der BMI zu Schwangerschaftsbeginn  $\geq 25,0\text{ kg/m}^2$  war. Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks, die präkonzeptionell Unter- oder Normalgewicht aufwiesen, hatten bei einer Parität  $\geq 2$  eine 47 %-ige Wahrscheinlichkeit für einen ungünstigen kardiometabolischen Phänotyp. Die Wahrscheinlichkeit erhöhte sich auf 93 %, wenn der BMI vor der Konzeption  $\geq 25,0\text{ kg/m}^2$  und die Parität bei Follow-up  $\geq 2$  war.



**Abbildung 11: Einfluss der Interaktion zwischen dem präkonzeptionellen BMI und der Parität beim Follow-up auf das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks.**

Schattierung stellt das 95 % Konfidenzintervall der Wahrscheinlichkeit für das Auftretens eines ungünstigen kardiometabolischen Phänotyps (MUNO I, II, III, IV oder V) zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks dar.

BMI, Body-Mass-Index; kg, Kilogramm; m<sup>2</sup>, Quadratmeter.

## 4 Diskussion

In die vorliegende Arbeit flossen Daten von 1.072 Frauen ein, die im Rahmen der prospektiven Mutter-Kind-Kohortenstudie PEACHES erhoben wurden. Die Frauen wurden je nach BMI und Anzahl erfüllter MetS-Kriterien einige Jahre *post partum* phänotypisiert und der Einfluss von prä-/peripartalen und postpartalen Faktoren auf das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks untersucht. Das Vorliegen eines GDM, einer Hypertonie während der Schwangerschaft, eines niedrigen/mittleren SES und eines Anstiegs des postpartalen Gewichts stellten bei Frauen mit Adipositas Risikofaktoren für einen ungünstigen kardiometabolischen Phänotyp zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks dar. Bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks waren ein präkonzeptioneller BMI  $\geq 25,0$  kg/m<sup>2</sup>, ein CRP-Wert  $> 0,5$  mg/dl und eine positive Familienanamnese für eine Diabeteserkrankung mit einem ungünstigen Outcome assoziiert. Zudem stellten wir fest, dass spezifische prä- und peripartale Variablen als Effektmodifikatoren mit postpartalen Variablen interagierten und dadurch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines ungünstigen kardiometabolischen Phänotyps zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks beeinflussten. Bei Müttern mit Adipositas fungierte das Vorhandensein einer Hypertonie in der Schwangerschaft und bei Müttern ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks ein präkonzeptionelles Übergewicht als wichtigste Effektmodifikatoren auf die Wahrscheinlichkeit, ungünstige kardiometabolische Outcomes zu entwickeln.

Dies ist unseres Wissens nach die erste Studie, die den Einfluss von prä-/peri- und postpartalen Risikofaktoren auf die Entstehung kardiometabolisch ungesunder Phänotypen bei Frauen im gebärfähigen Alter *post partum* untersucht. Unsere Ergebnisse verdeutlichen, dass eine gezielte Gesundheitsförderung vor, während und insbesondere nach der Schwangerschaft entscheidend ist, um späteren kardiometabolische Komplikationen bei Frauen mit Adipositas entgegenzuwirken. Zudem unterstreichen sie die Bedeutung eines vorteilhaften Gesundheits- und Gewichtsstatus bereits vor der Konzeption für die spätere Gesundheit der Mutter. Da eine maternale *Überflusssituation*, ausgelöst durch einen GDM oder einen hohen präkonzeptionellen BMI, Auswirkungen auf eine fetale Programmierung haben kann, sollten die Ergebnisse auch im Kontext präventiver Maßnahmen für die langfristige kindliche Gesundheit betrachtet werden.

In der folgenden Diskussion wird der Fokus auf die Ergebnisse der statistischen Analyse von Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks gelegt.

#### 4.1 Studienpopulation

Obwohl ein höheres Alter mit einem vermehrten Auftreten ungünstiger Schwangerschaftsoutcomes assoziiert ist, sind die in unserer Analyse eingeschlossenen älteren Frauen mit Adipositas seltener von Schwangerschaftskomplikationen betroffen als die nicht in die Analyse eingeschlossenen Frauen [61, 124]. Ein möglicher Erklärungsgrund hierfür kann in dem höheren Anteil an eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen mit einem hohen SES liegen. Der Zusammenhang zwischen ungünstigen Schwangerschaftsoutcomes, dem maternalen SES und dem Alter bei Entbindung wurde ebenfalls bei Frauen der US-amerikanischen *Healthcare Cost and Utilization Project Nationwide Inpatient Sample*, einer US-amerikanischen Datenbank zur stationären Gesundheitsversorgung, gezeigt [125]. Das häufigere Auftreten von Zweitgebärenden innerhalb der Gruppe der eingeschlossenen Frauen mit präkonzeptioneller Adipositas lässt sich durch ihr Alter bei Entbindung erklären, welches im Vergleich zu den eingeschlossenen Müttern im Mittel 2,1 Jahre höher war. Ein hoher SES, hier anhand der Höhe des Haushaltseinkommens definiert, trat häufiger bei älteren Frauen auf und reduzierte das Risiko für eine Schwangerschaftshypertonie bzw. einen GDM um durchschnittlich 13 % bzw. 9 % [125]. Als Gründe dafür werden ein besserer Zugang zu präpartaler Versorgung und öffentlichen Gesundheitsprogrammen, ein höheres Gesundheitswissen und ein damit einhergehender gesundheitsbewusster Lebensstil bei Frauen mit einem hohen SES diskutiert [125]. Dagegen wurde ein höherer Anteil an Schwangerschaftskomplikationen und niedrigem SES bei den nicht in die Analyse eingeschlossenen Frauen auch in der Kohortenstudie *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* beobachtet [126]. Ein wesentlicher Faktor dafür kann im eingeschränkten Zugang zu präpartalen Gesundheitsdiensten liegen, zu denen medizinische Untersuchungen, Ernährungs- und Lebensstilberatungen zählen [126, 127]. Zudem erschweren die begrenzten zeitlichen und mobilen Ressourcen, die mit einem niedrigen SES einhergehen, die Teilnahme an wissenschaftlichen Studien [127].

Bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks war sowohl der mittlere präkonzeptionelle BMI ( $36,5 \text{ kg/m}^2$ ) als auch der durchschnittliche BMI beim maternalen Follow-up ( $38,6 \text{ kg/m}^2$ ) laut Klassifikation nach WHO einer Adipositas Grad II zuzuordnen [1]. Das entspricht einem Schweregrad, der mit einem wesentlichen Risiko für Schwangerschaftskomplikationen und kardiometabolischen Komorbiditäten einhergeht [1, 5, 37]. Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks nahmen durchschnittlich 10,9 kg während der Schwangerschaft zu, was im Mittel oberhalb der für ihre BMI-Klasse geltenden Empfehlungen der IOM/NAM liegt [28]. Mehr als die Hälfte der Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks (56,4 %) nahmen im Verlauf ihrer Schwangerschaft

exzessiv an Gewicht zu. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem von Devlieger et al., welche eine exzessive GWG bei durchschnittlich 52,9 % der Mütter mit Adipositas beobachteten [128]. Dabei stellt eine präkonzeptionelle Adipositas einen bedeutsamen Risikofaktor für eine exzessive GWG dar, wie auch eine Untersuchung von Krukowski et al. bei anspruchsberechtigten Frauen des US-amerikanischen Militärgesundheitssystems (n=48.391) feststellte. Hierbei war das Risiko für eine Gewichtszunahme oberhalb der IOM/NAM-Empfehlungen bei Frauen mit präkonzeptionellem BMI  $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$  im Mittel 41 % (OR = 1,41; 95 % KI: 1,28-1,56) höher als bei Frauen mit präkonzeptionellem Normalgewicht [129]. Eine exzessive Gewichtszunahme während der Schwangerschaft kann nicht nur das Langzeitrisiko für Adipositas, T2DM oder Hypertonie bei der Mutter erhöhen, sondern auch das spätere Übergewichtsrisiko des Kindes negativ beeinflussen [29, 104, 106].

Bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks wurde im Mittel nach 3,9 Jahren eine durchschnittliche PPWR von 3,9 kg beobachtet, wobei fast jede Zweite eine PPWR  $\geq 5$  kg aufwies. Dies kann zum einen darin begründet sein, dass 92,2 % der Frauen mit Adipositas beim Mütter-Gesundheitscheck bereits zu Schwangerschaftsbeginn einen BMI  $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$  aufwiesen, was einen wesentlichen Einflussfaktor für eine postpartale Gewichtszunahme darstellen kann (S10. Verteilung der präkonzeptionellen BMI-Gruppen bei Frauen mit und ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks; [31, 129]). Dies zeigte u. a. eine Untersuchung von Endres et al. (n=447) [31]. Verglichen zu Frauen mit präkonzeptionellem Normalgewicht war die Wahrscheinlichkeit für eine PPWR  $\geq 9,1$  kg ein Jahr *post partum* bei Frauen mit Adipositas um das fast Vierfache höher [31]. Auch Krukowski et al. beobachtete diesen Zusammenhang, verglichen zu Frauen mit präkonzeptionellem Normalgewicht war beim Vorliegen einer präkonzeptionellen Adipositas ein im Mittel um 14 % (OR = 1,14; 95 % KI: 1,05-1,23) höheres Risiko einer PPWR  $\geq 4,5$  kg ein Jahr *post partum* zu verzeichnen [129].

Eine weitere Erklärung für die hohe postpartale Gewichtsretention kann die als exzessiv klassifizierte Gewichtszunahme während der Schwangerschaft darstellen, die bei den Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks in mehr als der Hälfte der Fälle beobachtet wurde. Zwei Meta-Analysen haben gezeigt, dass Frauen mit einer exzessiven Gewichtszunahme während der Schwangerschaft im Zeitraum von drei bzw. zwei bis vier Jahren *post partum* durchschnittlich 3,06 kg bzw. 2,89 kg mehr wogen als Frauen mit einer adäquaten Gewichtszunahme [130, 131]. Auch ein niedriger SES, der häufiger bei den Studienteilnehmerinnen mit Adipositas beobachtet wurde, wird mit einer Risikosteigerung für eine hohe PPWR in Verbindung gebracht [31].

Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks sind in unserer Analyse bei Entbindung im Durchschnitt 1,5 Jahre jünger als Frauen ohne Adipositas. Ein inverser Zusammenhang zwischen dem Alter bei der ersten Entbindung und dem BMI bei Entbindung wurde auch in der *UK Biobank-Study* beobachtet [132]. Ein jährlicher Anstieg des Alters bei der ersten Entbindung war im Durchschnitt mit einem um  $0,16 \text{ kg/m}^2$  niedrigeren BMI verbunden, wobei dieser Effekt bei Frauen mit niedrigerem SES stärker war im Vergleich zu Frauen mit einem höherem SES [132]. Laut dem Statistischem Bundesamt liegt das durchschnittliche Alter bei Entbindung mit 31,7 Jahren unter dem in unserer Kohorte beobachteten maternalen Durchschnittsalter von 33,2 bzw. 34,7 Jahren bei Frauen mit bzw. ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks [133]. Ein Erklärungsgrund hierfür kann in dem gezielten Rekrutieren von Frauen mit einem GDM liegen, der wiederum mit einem höheren maternalen Alter assoziiert ist [124]. Demnach waren Frauen mit bzw. ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks und vorangegangener GDM-Erkrankung bei ihrer Entbindung im Durchschnitt 1,2 bzw. 0,5 Jahre älter als Frauen derselben BMI-Kategorie ohne GDM (S11. Alter bei Entbindung in Abhängigkeit von einer vorangegangenen GDM-Diagnose bei Frauen mit und ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks).

Das Vorkommen eines niedrigen SES bei Frauen mit Adipositas ähnelt mit 15,9 % den Beobachtungen der KiGGS Welle 2 (20,1 %) [134]. Ein hoher SES kommt dagegen in unserer Kohorte häufiger vor als in der KiGGS Welle 2 (42,0 % bei PEACHES vs. 20,0 % bei KiGGS), während ein mittlerer SES seltener auftritt (42,0 % bei PEACHES vs. 60,0 % bei KiGGS) [134]. Die Verteilung der SES-Kategorien bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks weicht noch stärker von der der Vergleichsstudie ab [134]. Auch hier könnte das gezielte Rekrutieren von Frauen mit einem GDM zu diesem Ergebnis beigetragen haben, da ein höheres maternales Alter, das damit einhergeht, oft mit einem höheren SES verbunden ist [135]. Ein weiterer Grund für diese Diskrepanz kann in der variablen Definition des SES und der unterschiedlichen Bildung der Grenzwerte für die jeweiligen SES-Kategorien liegen.

Weniger als die Hälfte der Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks stillten ihr Kind im ersten Lebensmonat ausschließlich. Dieses Ergebnis als auch das vergleichsweise frühe Beenden von jeglichem Stillen bei Müttern mit Adipositas deckt sich mit den Daten aus anderen Beobachtungsstudien. Demnach stillen Mütter mit Übergewicht und Adipositas verglichen zu Müttern mit Normalgewicht ihre Kinder im Durchschnitt insgesamt seltener und gehen für einen kürzeren Zeitraum exklusivem und jeglichem Stillen nach [136-139]. Keyes et al. berichteten von einer dosisabhängigen Verkürzung der Stilldauer, pro BMI-

Einheit verringere sich die Zeit des ausschließlichen Stillens im Mittel um 1,5 Tage und des jeglichen Stillens um durchschnittlich 3,6 Tage [136]. Als Gründe dafür werden physiologische Faktoren wie eine größere Oberweite und ein dadurch erschwertes Finden geeigneter Stillpositionen als auch eine verspätete zweite Phase der Laktogenese, dem sogenannten „Milchein-schuss“, genannt [137, 138]. Dies wurde in einer Untersuchung von Perez et al. an  $n=224$  ebenfalls bestätigt, verglichen zu Frauen ohne Adipositas klagten Frauen mit Adipositas im Mittel zu 50 % häufiger über Stillprobleme an den ersten beiden Lebenstagen [137]. Hinzu kommt, dass Frauen mit Adipositas häufiger ihre Milchproduktion als unzureichend empfinden und daher ein Zufüttern mit Formulanahrung eher als notwendig erachten [137, 138]. Verglichen zu Müttern mit Normalgewicht berichten Mütter mit Adipositas häufiger über eine negative Selbstwahrnehmung des eigenen Körpers und über ein Schamgefühl vor anderen zu stillen, wodurch die Stilldauer und -initiierung ungünstig beeinträchtigt wird [138]. Das häufige Auftreten eines Kaiserschnitts bei jeder zweiten Frau mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks kann ebenfalls mit einem negativen Einfluss auf die Stillinitiierung in Verbindung gebracht werden. Gemäß einer Meta-Analyse von Zhao et al. ist die Wahrscheinlichkeit für ein frühes Anlegen des Kindes nach einer Kaiserschnittgeburt im Mittel um 47 % geringer als nach einer vaginalen Entbindung [140]. Ein Grund dafür ist, dass die ersten postnatalen Stunden maßgeblich zu einem gelungenen Start in die Stillzeit beitragen, die postoperative Versorgung aber zu Unterbrechungen dieser Mutter-Kind-Interaktion führen kann [140]. Ergebnisse anderer Studien haben zudem einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen SES und einer verkürzten Stilldauer festgestellt, der auch hier bei den in unsere Analyse eingeschlossenen Frauen mit Adipositas aufgrund ihrer häufigeren Zugehörigkeit zu einem niedrigen/mittleren SES diskutiert werden kann [139].

Ein Bluthochdruck während der Schwangerschaft, zu dem in der vorliegenden Analyse sowohl eine chronische Hypertonie als auch eine Gestationshypertonie gezählt werden, wurde bei fast jeder zweiten Mutter mit Adipositas diagnostiziert. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit dem einer finnischen populationsbasierten Studie mit  $n=48.963$  Frauen, wo eine Gestationshypertonie oder chronische Hypertonie bei durchschnittlich 15,9 % der Frauen mit einem BMI  $<30,0 \text{ kg/m}^2$  und bei 57,0 % der Frauen mit einem BMI  $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$  beobachtet wurde [141]. Das Vorliegen einer Adipositas erhöht das Risiko an einer Hypertonie während der Schwangerschaft zu erkranken um ein Vielfaches [37, 60-62]. Liegt zudem eine exzessive Gewichtszunahme während der Schwangerschaft vor, wie bei den Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks in mehr als der Hälfte der Fälle, steigt das Risiko einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung sogar um durchschnittlich 79 % [142]. Zudem stellt ein

höheres maternales Alter einen weiteren Risikofaktor für eine Hypertonie während der Schwangerschaft dar [60, 61]. Durch das im Vergleich zu Müttern ohne Adipositas jüngere Alter der Mütter mit Adipositas lässt sich schlussfolgern, dass unsere Ergebnisse hinsichtlich der Prävalenz von Bluthochdruck in der Schwangerschaft und weiteren kardiovaskulären Risikoparametern möglicherweise noch höher ausfallen würden, wenn sie in einer gleichaltrigen Gruppe von Frauen mit Adipositas untersucht würden.

Weiter wiesen mehr als ein Drittel der Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks bei Entbindung einen  $\text{HbA1c} \geq 5,7\%$  auf. In einer vorangegangenen Analyse unserer Arbeitsgruppe wurde bei den GDM-negativen Frauen mit Adipositas und  $\text{HbA1c}$ -Wert  $\geq 5,7\%$  bei Entbindung im Vergleich zu den normoglykämischen ( $\text{HbA1c} < 5,7\%$ ) GDM-negativen Frauen mit Adipositas eine höhere Konzentration von inflammatorischen und glykämischen Markern als auch ein höheres (Prä-)Diabetesrisiko ( $\text{RR} = 4,01$ ;  $95\%$  KI:  $1,97-8,17$ ) einige Jahre *post partum* festgestellt [55]. Insbesondere eine Hyperglykämie in der Spätschwangerschaft kann zu einer Überproduktion von Insulin führen, wodurch das kindliche Wachstum angeregt wird [39]. Dies stellten Gomes et al. in der PEACHES-Kohorte bei dem Nachwuchs der GDM-negativen Frauen mit Adipositas und hohem  $\text{HbA1c}$ -Wert bei Geburt fest, welcher häufiger eine Makrosomie und höhere BMI-Werte in der frühen Kindheit aufwies, verglichen zu den Kinder von Müttern mit normoglykämischem  $\text{HbA1c}$  bei Entbindung [57].

Betrachtet man das Vorkommen eines GDM bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks ( $40,8\%$ ), entspricht dieses Ergebnis dem von Li et al., wenn das Durchschnittsalter der Frauen von über 30 Jahren und ihr BMI berücksichtigt werden [143]. Das Auftreten einer vorangegangenen GDM-Diagnose von Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks ist im Mittel seltener und die Häufigkeit eines  $\text{HbA1c}$ -Wertes bei Entbindung  $\geq 5,7\%$  im Mittel höher als bei Frauen ohne Adipositas. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Gruppe von Frauen ohne Adipositas beim Mütter-Gesundheitscheck auch Frauen mit Normalgewicht und einem vorangegangenen GDM einschließt, die gezielt als eine der Kontrollgruppen rekrutiert wurden [57, 104].

Zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks wiesen mehr Mütter ohne Adipositas zwei oder mehr Geburten auf, während Mütter mit Adipositas im Durchschnitt etwas häufiger nur ein Kind hatten als Frauen ohne Adipositas. Eine mögliche Erklärung für diese Entwicklung in der Paritätscharakteristik unserer Analyse könnte die eingeschränkte Fertilität bei den Studienteilnehmerinnen mit Adipositas und Kinderwunsch darstellen [36]. Da eine Adipositas mit einem

höheren Risiko für ovulatorische Dysfunktionen und spontane Fehlgeburten einhergeht, benötigen Frauen dieser BMI-Gruppe häufig länger, um schwanger zu werden [36]. Gemäß einer aktuellen Meta-Analyse ist die Wahrscheinlichkeit, länger als zwölf Monate nicht schwanger werden zu können, bei Frauen mit Adipositas im Mittel 44 % (OR = 1,44; 95 % KI: 1,20-1,72) höher als bei Frauen mit Normalgewicht [144]. Zudem scheint die metabolische Gesundheit der Frau eine Rolle bei der Fruchtbarkeit zu spielen, wie Grieger et al. in ihrer retrospektiven Kohortenstudie mit n = 5.519 Frauen beobachteten [145]. Frauen mit MetS benötigten unabhängig von ihrem BMI im Vergleich zu Frauen ohne MetS mehr Zeit, um schwanger zu werden und wiesen zudem ein durchschnittlich um 62 % höheres Risiko für eine Unfruchtbarkeit auf [145]. Bei Frauen mit Adipositas waren insbesondere die Kriterien der niedrigen HDL-Konzentration und der hohen Triglyceridwerte mit einem erhöhten Risiko verbunden, länger als zwölf Monate nicht schwanger werden zu können [145].

Der Zusammenhang zwischen einer Adipositas und psychischen Erkrankungen, insbesondere Depressionen, wird seit langem beobachtet [25]. Auch in der PEACHES-Population wiesen im Vergleich zu Frauen ohne Adipositas mehr als doppelt so viele Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks ein positives Screening für eine *Major Depression* oder einer anderen depressiven Störung auf. Analysiert man die Häufigkeit einer *Major Depression* in der PEACHES-Kohorte im Einzelnen, ist diese bei Frauen mit Adipositas sogar fast dreimal höher als bei Frauen ohne Adipositas (S12: Ergebnisse des Depressionsscreenings bei Frauen mit und ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks). Das Vorkommen liegt dabei über dem einer vergleichbaren deutschen Kohorte von Frauen mit Adipositas (n = 2.309), in welcher die Prävalenz im Mittel auf 3,2 % geschätzt wurde [146]. Ein möglicher Erklärungsgrund für das höhere Auftreten eines positiven Depressionsscreenings bei den Studienteilnehmerinnen mit Adipositas aus unserer Kohorte kann in dem überdurchschnittlich hohen Vorkommen eines GDM begründet sein, welches das Risiko für eine Depression nach der Entbindung im Mittel um 59 % erhöht [147].

Mehr als ein Drittel der Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks wiesen zudem eine positive Familienanamnese für eine Diabeteserkrankung auf. Der Zusammenhang zwischen dem Vorkommen einer positiven familiären Diabetesanamnese und der Höhe des BMI wurde in anderen Studien bestätigt [148-150]. Vergleicht man unsere Ergebnisse mit denen der NHANES-Erhebung, wiesen dort 37,5 % der erwachsenen Studienteilnehmer mit Adipositas eine positive Familienanamnese für DM auf [150]. Im Gegensatz zu unserer Studie wurde in dieser Erhebung eine positive Familienanamnese auch durch diabeteskranke Geschwister begründet [150]. Bei gleicher Definition ist mit einer weitaus höheren Rate von

Frauen mit positiver Familienanamnese für einen Diabetes mellitus zu rechnen, insbesondere durch das hohe Vorkommen eines GDM in unserer Kohorte. Gemäß einer prospektiven Untersuchung von Monod et al. ist das Risiko für einen GDM bei schwangeren Frauen mit einem an T2DM erkrankten Familienmitglied ersten Grades im Mittel um 91 % höher im Vergleich zu Frauen mit negativer Familienhistorie [151]. Bereits in der Frühschwangerschaft bestand hier bei Frauen mit positiver Familienanamnese für einen T2DM eine höhere Insulinresistenz und ein höherer HbA1c-Wert [151].

Der Ernährungsscore beider BMI-Gruppen lag mit durchschnittlich 10 Punkten bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks im Bereich eines als ungünstig klassifizierten Ernährungsverhaltens. Da der auf KiGGS- und DEGS1-Erhebungen basierende Ernährungsscore eigens für den PEACHES Mütter-Gesundheitscheck entwickelt wurde, fehlt es an Literatur, um die Ergebnisse mit denen anderer Populationen vergleichen zu können. Beobachtungen aus der Nationalen Verzehrsstudie II (NVS II) deuten jedoch darauf hin, dass die deutsche Bevölkerung die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) im Allgemeinen weitestgehend nicht einhält. Betrachtet man den durchschnittlichen Verzehr der für den Ernährungsscore erhobenen Lebensmittelgruppen, erkennt man, dass obgleich Frauen ein günstigeres Ernährungsverhalten aufwiesen als Männer, ihr Gemüsekonsum bei der Hälfte und ihre Verzehrmenge von Getreide- und Kartoffelprodukten bei Dreiviertel der DGE-Empfehlung liegen [152]. Die Zufuhrempfehlungen für Obst (> 250 g/Tag) werden dahingegen gemäß NVS II von Frauen im Durchschnitt erfüllt [152]. Der Umstand, dass Frauen mit Adipositas ein ungünstigeres Ernährungsverhalten aufweisen als Frauen ohne Adipositas, kann durch Beobachtungen der NHANES-Erhebung belegt werden. Verglichen zu der Kontrollgruppe mit Normalgewicht wiesen Studienteilnehmer mit Adipositas den höchsten Fast-Food-Verzehr (gemessen am prozentualen Anteil der täglichen Gesamtkalorien) auf [153]. Ebenfalls wurden zuckerhaltige Erfrischungsgetränke mehr von Erwachsenen mit Adipositas konsumiert, wohingegen die tägliche Zufuhr von Schokolade zu keinen Unterschieden innerhalb der BMI-Gruppen führte [154, 155].

Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks zeigten im Durchschnitt einen niedrigeren HDL-Wert und höhere Werte in den anderen MetS-relevanten Kriterien. Verglichen zu Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks waren in dieser Gruppe im Mittel die Triglyceride um 34 %, der Taillenumfang um 31 %, der systolische Blutdruck um 10 %, der diastolische Blutdruck um 7 % und die Nüchtern-Glukose um 4 % höher, während der HDL-Wert um 20 % niedriger lag. Zurückzuführen sind die Ergebnisse insbesondere auf das Vorkommen einer abdominalen Adipositas, die definitionsgemäß bei allen

Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks vorhanden war. Diese stellt eine Schlüsselrolle bei der Entstehung eines MetS dar, da aus dem Viszeralfett vermehrt proinflammatorische Zytokine und Adipokine freigesetzt werden, die die kaskadenartige Entwicklung weiterer MetS-Faktoren begünstigen (Abb. 1; [73, 74]). Daten des *China National Nutrition and Health Survey* (n=98.042) unterstreichen diesen Zusammenhang [71]. Während Frauen mit Übergewicht (BMI 24,0-27,9 kg/m<sup>2</sup>) im Mittel ein fünffach höheres Erkrankungsrisiko für ein MetS im Vergleich zu Frauen mit Normalgewicht aufwiesen, war das Risiko bei Frauen mit einer Adipositas (BMI  $\geq$  28,0 kg/m<sup>2</sup>) sogar um das 20-fache erhöht [71]. In anderen Studien wurde zudem bestätigt, dass die Höhe des BMI mit der Höhe der MetS-Parametern korreliert [156]. Unsere Analysen deuten jedoch darauf hin, dass Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks höhere Werte in den MetS-relevanten Kriterien bzw. niedrigere HDL-Werte aufzeigten als Frauen mit vergleichbarer BMI- und Altersstruktur aus anderen Kohorten. Betrachtet man Studienteilnehmerinnen im Alter von 30 bis 39 Jahren und einem BMI  $\geq$  30,0 kg/m<sup>2</sup> (n=1.323) der *Dutch Lifelines Cohort Study*, wiesen diese im Durchschnitt einen um 5,6 % niedrigeren Taillenumfang, einen um 3,4 % höheren HDL-Wert, einen um 3,6 % niedrigeren systolischen und um 10,6 % niedrigeren diastolischen Blutdruckwert, einen um 2,6 % niedrigeren Nüchtern-Glukosewert und sogar einen um 38,1 % niedrigeren Triglyceridwert auf als Frauen mit Adipositas unserer Analyse [156]. Der etwas geringere Taillenumfang der niederländischen Frauen deutet darauf hin, dass neben Unterschieden in der Altersstruktur auch ein höherer Durchschnitts-BMI der Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks zur Differenz im metabolischen Risikoprofil beigetragen hat. Ein weiterer Erklärungsansatz für das vergleichsweise ungünstigere metabolische Profil in unserer Analyse könnte die Tatsache einer vorangegangenen Schwangerschaft wenige Jahre *post partum* als auch die überdurchschnittlich hohe Prävalenz an GDM-Erkrankungen in unserer Studienpopulation darstellen. Gemäß einer Meta-Analyse von Tranidou et al. zeigten Frauen mit einem vorangegangenen GDM ein im Mittel fast vierfach (OR=3,45; 95 % KI: 2,80-4,25) höheres Risiko für ein MetS im Vergleich zu Frauen ohne diese Diagnose [157]. Das Risiko stieg dabei weiter an, wenn zusätzlich eine Adipositas vorlag [157].

Ein weiterer metabolischer Risikofaktor, der mit einem MetS und der systemischen Inflammation bei Adipositas in Verbindung gebracht wird, ist das CRP. Der Inflammationsmarker ist bei Frauen im Durchschnitt höher als bei Männern und steigt mit wachsendem Alter, BMI und Anzahl erfüllter MetS-Kriterien [158, 159]. Bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks lag der durchschnittliche CRP-Wert von 0,7 mg/dl im Hochrisikobere-

reich für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ( $>0,3$  mg/dl) [160]. Yang et al. beschrieben eine positive lineare Assoziation zwischen dem Serumspiegel von CRP und kardiovaskulären Erkrankungen, Schlaganfall bzw. koronarer Herzkrankheit, mit einem erhöhten Risiko um durchschnittlich 18 %, 7 % bzw. 12 % pro 1-mg/l-Anstieg des CRP-Spiegels [161]. In der EPIC-Studie wurde zudem beobachtet, dass ein günstiger kardiometabolischer Phänotyp die Höhe des CRP-Wertes positiv beeinflussen kann [159]. Hier war das KHK-Risiko bei Personen mit MHO-Phänotyp und einem CRP  $<0,2$  mg/dl vergleichbar mit dem von metabolisch gesunden Personen ohne abdominale Adipositas [159].

Die Rate einer als aktiv klassifizierten körperlichen Aktivität lag in unserer Kohorte mit 88,3 % bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks höher als in einer Vergleichsstudie [162]. Unter Verwendung desselben Fragebogens kam die EPIC-Studie auf insgesamt 39,8 % körperlich aktiver Frauen, wobei das niedrigere Ergebnis mit dem höheren Durchschnittsalter von 52,1 Jahren in dieser Erhebung assoziiert sein kann [162]. Eine weitere Ursache für die höhere Rate an körperlich aktiven Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks kann in einem *overreporting* der körperlichen Aktivität liegen. Vorherige Studien zeigten bereits auf, dass Menschen mit Adipositas im Vergleich zu Menschen ohne Adipositas häufiger zu einer Überschätzung der mittels Fragebogen erhobener körperlichen Aktivität neigten [163, 164]. Dies könnte unter anderem durch eine Fehleinschätzung der Intensität der körperlichen Aktivität aufgrund mangelnder kardiorespiratorischer Fitness begründet sein, insbesondere wenn, wie in unserer Erhebung, eine Frage zu Anstrengungsanzeichen enthalten ist („Haben Sie von den eben genannten Tätigkeiten (...) eine oder mehrere so intensiv ausgeführt, dass Sie ins Schwitzen oder außer Atem kamen?“) [164].

#### **4.2 Häufigkeiten erfüllter MetS-Kriterien und kardiometabolischer Phänotypen zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks**

Die Ergebnisse bezüglich der Verteilung der MetS-Kriterien und kardiometabolischer Phänotypen innerhalb der PEACHES-Kohorte liefern wichtige Einsichten über die Heterogenität der metabolischen Gesundheit bei Müttern mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks. In dem Großteil der wissenschaftlichen Literatur, die den Themenkomplex der metabolischen Gesundheit bei Menschen mit Adipositas untersucht, werden die Phänotypen in MHO und MUO unterteilt [9, 95, 102, 165]. Vor dem Hintergrund, dass der MHO-Phänotyp ein transienter Zustand ist, der in einen MUO-Phänotyp übergehen kann, stellten wir im Rahmen dieser Arbeit ein kardiometabolisches Spektrum bei Frauen mit Adipositas im gebärfähigen

gen Alter dar, welches über diese beiden Phänotypen hinausgeht. Bislang liegen uns keine Erhebungen vor, in denen das kardiometabolische Spektrum anhand der MetS-Kriterien mit insgesamt fünf Phänotypen klassifiziert wurde. Die Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse bezüglich der kardiometabolischen Phänotypen von Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks ist daher nur eingeschränkt möglich. Dies wird durch die Existenz unterschiedlicher MetS-Definitionen weiter erschwert [73, 82]. Deshalb konzentrieren wir uns im Folgenden auf den Vergleich mit anderen Studien, die die Verbreitung des MetS nach IDF-Kriterien und des MHO-Phänotyps, basierend auf der Definition von Lavie et al., untersucht haben [9].

Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks wiesen dieselbe Reihenfolge der Häufigkeiten erfüllter MetS-Kriterien auf, wie Frauen mit Adipositas im Alter von 30 bis 39 Jahren ( $n = 1.323$ ) der *Dutch Lifelines Cohort* [156]. In beiden Kohorten galt für Frauen der erhöhte Taillenumfang als das am häufigsten erfüllte Kriterium, gefolgt von einem niedrigen HDL-Wert, hohen Blutdruckwerten, hohen Triglycidwerten und einem erhöhten Nüchternblutzuckerwert [156]. Mit Ausnahme des Taillenumfangs, der in der niederländischen Erhebung mit  $\geq 88,0$  cm nach NCEP/ATP-III-Definition (2005) höher war als in unserer, basierten die anderen MetS-Parameter auf denselben Cut-offs. Die Häufigkeit der erfüllten MetS-Kriterien war bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks höher als bei den Frauen aus der niederländischen Erhebung. Folglich wurde im Durchschnitt das Kriterium der erhöhten Blutdruckwerte um 22,7 %, ein niedriger HDL-Wert um 9,1 %, erhöhte Triglycidwerte um 8,9 %, höhere Nüchternblutzuckerwerte um 7,7 % und ein erhöhter Taillenumfang um 3,9 % mehr von Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks erfüllt [156]. Mögliche Ursachen für die höhere Häufigkeit erfüllter MetS-Kriterien unserer Kohorte könnten in einem höheren Durchschnittsalter und -BMI als auch in dem gezieltem Rekrutieren von Frauen mit GDM liegen [71, 156, 157, 166]. Der Zusammenhang zwischen einem GDM und dem Auftreten eines MetS nach durchschnittlich 3,7 Jahren *post partum* wurde in einer finnischen Kohortenstudie bei Frauen mit Adipositas ( $\text{BMI} \geq 27,0 \text{ kg/m}^2$ ) untersucht [166]. Dabei war bei Frauen mit einem vorangegangenen GDM das Auftreten von drei oder mehr MetS-Kriterien nach NCEP/ATP-III-Definition (2001) fast 40 % häufiger zu verzeichnen, als bei Frauen ohne GDM [166].

Betrachtet man die Prävalenz des MHO-Phänotyp von 18,1 % bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks, ist diese geringer als in vergleichbaren Erhebungen [94, 102]. So beobachteten Leone et al. in ihrer Population von  $n = 2.115$  Frauen mit Adipositas eine MHO-Prävalenz von 21,2 % [102]. Verglichen zu den Ergebnissen unserer Analyse war

dort ein höheres Durchschnittsalter von 49 Jahren und ein niedrigerer durchschnittlicher BMI von  $33,3 \text{ kg/m}^2$  zu verzeichnen [102]. Zu einem ähnlichen Ergebnis führte auch die deutschlandweite KORA-Studie, in der die MHO-Prävalenz bei Frauen mit Adipositas auf 21,8 % geschätzt wurde [94]. In dieser Erhebung lag das Durchschnittsalter von Männern und Frauen mit Adipositas mit 59,6 Jahren als auch der Cut-off für einen erhöhten Nüchternblutzuckerwert mit  $110 \text{ mg/dl}$  höher als in unserer Analyse [94].

Neben einem MHO- und MUO-Phänotyp wurde in einer weiteren Erhebung der *Dutch Lifelines Cohort Study* mit  $n=5.828$  Frauen mit Adipositas auch ein *intermediate*-Phänotyp klassifiziert, der durch das Vorliegen von einem MetS-Kriterium bestimmt wurde und sich mit dem MUO-I-Phänotyp aus unserer Definition vergleichen lässt [101]. Trotz des höheren Durchschnittsalters der niederländischen Frauen, das je nach kardiometabolischem Phänotyp bei 44,9 bis 50,6 Jahren lag, fiel das dortige Phänotypenspektrum günstiger aus als in unserer Kohorte [101]. Sowohl das Vorkommen des MHO- als auch des *intermediate*-Phänotyp lag mit 24,4 % bzw. 40,3 % über unserem, wohingegen die MUO-Prävalenz von 35,3 % geringer ausfiel als bei den Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks (46,4 %; MUO II, III und IV zusammengefasst) [101]. Auch in der NHANES-Erhebung wurde im Beobachtungszeitraum zwischen 2015 und 2018 mit 16,0 % eine niedrigere MHO-Prävalenz verzeichnet als unserer Kohorte [165]. Im Gegensatz zu unserer Analyse lag hierbei nicht nur ein höheres Durchschnittsalter von 46,8 Jahren bei Männern und Frauen vor, sondern auch eine abweichende Adipositasdefinition ( $\text{BMI} \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$  oder Taillenumfang von  $\geq 88,0 \text{ cm}$  bei Frauen) [165].

Fast jede zweite Frau mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks erfüllte drei oder mehr kardiometabolische Risikofaktoren und war somit von einem MetS betroffen. Damit lag die Prävalenz eines MetS in unserer Analyse höher, als in einer italienischen Kohorte, wo diese bei 18- bis unter 40-jährigen Frauen derselben BMI-Gruppe ( $n=134$ ) im Mittel auf 35,1 % geschätzt wurde [167]. In der *Dutch Lifelines Cohort Study* war, unter Berücksichtigung eines höheren Cut-offs für den Taillenumfang, die MetS-Prävalenz für Frauen mit Adipositas im Alter von 30 bis 39 Jahren mit durchschnittlich 25,5 % ebenfalls niedriger als die der Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks [156]. Jedoch legte keine der hier erwähnten Vergleichspopulationen ihren Fokus auf die Rekrutierung von Frauen mit GDM oder auf die Erhebung der MetS-Parametern wenige Jahre *post partum*, was die Vergleichbarkeit mit unseren Ergebnissen wesentlich einschränkt [101, 156, 165, 167].

Berücksichtigt man das Auftreten eines MetS nach einer vorangegangenen GDM-Diagnose erscheint die MetS-Prävalenz der Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks dennoch höher als in vergleichbaren Erhebungen. So wurde das Vorkommen eines MetS nach einer GDM-Erkrankung in zwei Kohorten von Frauen mit Adipositas auf 23,1 % bzw. 23,8 % geschätzt, wobei die Grenzwerte des Taillenumfangs höher ( $> 88$  cm bzw.  $\geq 88$  cm) und die der Adipositas niedriger ( $\geq 27,0$  kg/m<sup>2</sup> bzw.  $\geq 25,0$  kg/m<sup>2</sup>) waren als in unserer Analyse [166, 168]. Demnach scheinen noch weitere Risikofaktoren zu existieren, die bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks eine vergleichsweise hohe Prävalenz ungünstiger kardiometabolischer Risikofaktoren begünstigen. Zu deren Aufklärung sind weitere Untersuchungen innerhalb der PEACHES-Studienpopulation erforderlich.

#### **4.3 Einflussfaktoren für das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks**

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Vorliegen eines GDM bzw. einer Hypertonie während der Schwangerschaft das Risiko für das spätere Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks im Mittel um 96 % bzw. 81 % erhöht. Diese Beobachtungen werden durch die einer schwedischen Kohortenstudie von Petursdottir Maack et al. gestützt, welche  $n = 547$  schwangere Frauen mit Adipositas untersuchte [169]. Fast jede zweite Frau mit MUO (45,9 %) entwickelte dort im Verlauf ihrer Schwangerschaft mindestens eine adipositas-assoziierte Schwangerschaftskomplikation, zu denen, neben einem GDM oder einer Gestationshypertonie, u. a. eine Präeklampsie, eine Frühgeburt oder peripartale Blutungen zählten [169]. Im Vergleich zu Frauen mit MHO erhöhte sich das Risiko für eine solche Schwangerschaftserkrankung beim Vorliegen eines MUO-Phänotyps, auch nach Adjustierung für BMI, Parität und Rauchen, um durchschnittlich 49 % (aOR = 1,49; 95 % KI: 1,03-2,15) [169]. In dieser Studie wurde der MHO-Phänotyp durch die Abwesenheit von metabolischen Risikofaktoren definiert, jedoch unterschieden sich diese in Teilen von unseren MetS-Kriterien (z. B. Glukosemessung im Kapillarblut im nicht-nüchternen Zustand) [169]. In einer Kohorte von schwangeren Frauen ( $n = 5.535$ ) stellten Lei et al. eine Korrelation zwischen ungünstigen Schwangerschaftsoutcomes und der Anzahl metabolischer Risikofaktoren fest [170]. Verglichen zu Frauen, die keine MetS-Kriterien erfüllten, stieg das Auftreten eines GDM beim Vorliegen von drei oder mehr MetS-Kriterien im Durchschnitt auf das fast Dreifache an (OR = 2,92; 95 % KI: 2,23-3,83) [170]. Hierbei basierten die Cut-offs des MetS jedoch nicht auf der IDF-Definition.

Die Studien von Petursdottir Maack et al. und Lei et al. untersuchten die Assoziation zwischen Schwangerschaftskomplikationen und einem ungünstigen kardiometabolischen Phänotyp bei schwangeren Studienteilnehmerinnen [169, 170]. Unsere Ergebnisse vervollständigen das Bild, dass ein GDM und eine Gestationshypertonie auch über die Schwangerschaft hinaus einen langfristigen Risikofaktor für die Entwicklung eines ungünstigen kardiometabolischen Phänotyps bei Frauen mit Adipositas darstellen kann. Dies belegen auch andere longitudinale Beobachtungen, wie die einer australischen Kohorte ( $n=247$ ; 89,5 % Adipositasprävalenz) [171]. Dort lag das MetS-Vorkommen bereits sechs Monate *post partum* bei Müttern mit einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung im Mittel höher (37,1 %) als bei Müttern ohne Hypertonie während der Schwangerschaft (29,7 %) [171]. Daten einer koreanischen Krankenversicherungsdatenbank ( $n=4.723.541$  Geburten) zeigten ebenfalls auf, dass das Auftreten eines MetS (definiert nach NCEP/ATP-III-Kriterien [2001]) bei Frauen mit vorangegangenen hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen im Mittel höher ist (37,1 %), als das von Frauen mit normotensiven Schwangerschaften (20,3 %) [172]. Zusätzlich wurde im Mittel eine kürzere Zeitspanne bis zur Entwicklung eines MetS in der Gruppe mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen beobachtet verglichen zur normotensiven Gruppe (6,6 Jahre vs. 8,2 Jahre) [172].

Unsere Ergebnisse betonen die Relevanz eines GDM und einer Hypertonie während der Schwangerschaft als potenzielle Risikofaktoren für langfristige Gesundheitsfolgen sowie die Notwendigkeit ihrer frühzeitigen Erfassung und Prävention bei Frauen mit Adipositas. Zukünftige Interventionen sollten präpartal und während der Schwangerschaft effektiv sein, insbesondere beim Vorliegen adipositas-assoziiierter Schwangerschaftskomplikationen, um das spätere Auftreten eines ungünstigen metabolischen Phänotyps zu verhindern oder zu verzögern. Die Ergebnisse unterstreichen auch die Bedeutung eines vorteilhaften Gesundheits- und Gewichtsstatus bereits vor der Konzeption. Selbst bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks erhöhte ein präkonzeptioneller BMI im übergewichtigen Bereich (25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>) das Risiko für einen ungünstigen kardiometabolischen Phänotyp *post partum* im Mittel um das Sechsfache (OR = 6,06; 95 % KI: 3,55-10,79), eine Beobachtung, die zuvor schon in einer anderen Studie gemacht wurde [173]. Dabei sollten unsere Ergebnisse auch im Kontext einer fetalen Fehlprogrammierung Betrachtung finden, da eine maternale *Überflusssituation*, ausgelöst durch einen GDM oder einen hohen präkonzeptionellen BMI, langfristige Auswirkungen auf den kindliche Gesundheitsstatus nehmen kann [38, 174]. Dies wird von einer Studie von Flanagan et al. bei Frauen mit Adipositas ( $n=22$ ) gestützt, die den Einfluss eines ungünstigen kardiometabolischen Phänotyps während der Schwangerschaft auf das spätere Überge-

wichtersrisiko des Kindes untersuchte [175]. Obwohl sie vergleichbare Zunahmen des Gesamtgewichts und der Fettmasse bei den Schwangeren feststellten, beobachteten sie dennoch Unterschiede in der Gewichtsentwicklung der Säuglinge [175]. Folglich wiesen Säuglinge von Müttern mit einem MUO-Phänotyp im Vergleich zu denen mit MHO im Durchschnitt 620,8 g mehr Körpergewicht, 0,27 kg mehr Fettmasse und 5,8 % mehr Körperfettanteil auf [175]. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass sowohl eine maternale Adipositas als auch die kardiometabolische Gesundheit zu einem späteren Übergewicht des Kindes beitragen können.

Unsere Analysen ergaben, dass ein niedriger/mittlerer SES bzw. jedes seit Beginn der Schwangerschaft zugenommene Kilogramm postpartale Risikofaktoren darstellen, die die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks um durchschnittlich 66 % bzw. 4 % erhöhen. Vorherige Studien bestätigten die Assoziation zwischen einem MUO-Phänotyp und einem niedrigen SES bzw. Bildungs- und Einkommensniveau. In der *Dutch Lifelines Cohort Study* (n=9.270) und der *Tehran Lipid and Glucose Study* (n=6.758) wurde ein höherer Bildungsgrad häufiger bei Frauen mit MHO im Vergleich zu Frauen mit MUO beobachtet, wobei sich die Definitionen der Phänotypen von unseren unterschieden [101, 176]. In beiden Kohorten bestand dieser Zusammenhang nur bei den weiblichen Studienteilnehmerinnen [101, 176]. Truthmann et al. beobachteten in der DEGS1-Studie bei Frauen mit Adipositas (n=855) ebenfalls eine Assoziation zwischen einem niedrigen Bildungsniveau und einem ungünstigen kardiometabolischen Phänotyp, gekennzeichnet durch das Auftreten eines MetS nach NCEP/ATP-III-Definition (2001) [177]. Ein niedriger Bildungsgrad lag bei Frauen mit MUO bzw. MHO im Durchschnitt bei 59,0 % bzw. 45,1 % vor [177]. Weiter wurde sowohl in einer englischen Biobankstudie (n=381.363) als auch in der *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (n=5.005) verglichen zum MHO-Phänotyp ein niedrigerer SES und Bildungsgrad beim MUO-Phänotyp festgestellt [98, 178]. Dabei wurde in ersterer Erhebung der CRP- und HbA1c-Wert der Studienteilnehmer zur Definition der metabolischen Gesundheit hinzugezogen [178]. Das Auftreten eines hohen SES war in einer englisch-schottischen populationsbasierten Erhebung (n=22.203) ebenfalls im Mittel häufiger in der MHO- als in der MUO-Gruppe zu verzeichnen (38,9 % vs. 32,8 %) [179]. In der *Jerusalem Perinatal Study* (n=1.366) wurde der perinatal erhobene SES der Eltern mit dem späteren Auftreten eines MHO- bzw. MUO-Phänotyp des Kindes im Erwachsenenalter in Verbindung gebracht [180]. Verglichen zu metabolisch gesunden Personen mit Normalgewicht wies die MHO- und MUO-Gruppe im Durchschnitt häufiger einen niedrigeren elterlichen SES auf [180]. Dahingegen wurden in einer italienischen Erhebung bei n=2.115 Frauen mit Adipositas keine Unterschiede im Bildungsniveau von metabolisch gesunden und ungesunden

Studienteilnehmerinnen festgestellt [102]. Auch in der EPIC-Studie (n=17.733) wurde keine Differenz im Bildungsgrad zwischen Personen mit MHO und MUO beobachtet [181].

Es ist gut belegt, dass ein niedriger SES bei Frauen einen stärkeren Einfluss auf die Entwicklung einer Adipositas auszuüben scheint als bei Männern [21-23]. Dies könnte teilweise auf die kulturellen Erwartungen eines schlanken weiblichen Idealbilds zurückzuführen sein [22, 23]. Unsere Beobachtung, dass ein niedriger/mittlerer SES mit einem erhöhten Risiko für ungünstige kardiometabolische Phänotypen zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks einhergeht, könnte darauf zurückzuführen sein, dass Frauen mit niedrigem SES möglicherweise einen erschweren Zugang zu gesundheitsfördernden Ressourcen wie einer ausgewogenen Ernährung, regelmäßiger Bewegung und medizinischer Versorgung haben im Vergleich zu Frauen mit hohem SES. Es erscheint auf gesundheitspolitischer Ebene daher von Bedeutung, den Zugang zu Bildung, Beschäftigung und Gesundheitsversorgung zu verbessern und die Barrieren abzubauen, die Frauen mit Adipositas und niedrigem SES in ihrem Gesundheitsverhalten beeinträchtigen.

Ein weiterer postpartaler Risikofaktor für einen ungünstigen kardiometabolischen Phänotyp zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks ist in eine postpartale Gewichtszunahme seit Beginn der Schwangerschaft, wobei jedes zugenommene Kilogramm mit einer durchschnittlichen Risikoerhöhung um 4 % einhergeht. Zu einem ähnlichen Resultat gelangte die *Riyadh Mother and Baby Multicenter Cohort Study*, in welcher die MetS-Prävalenz nach NCEP/ATP-III-Definition (2001) bei n=115 Frauen zwölf Monate *post partum* erhoben wurde [182]. Hier stieg das Vorkommen eines MetS mit zunehmender PPWR und betraf in der Gruppe mit der höchsten PPWR ( $\geq 7,0$  kg) im Mittel jede vierte Frau (24,4 %) [182]. Eine vorangegangene GDM-Erkrankung kann zu einer weiteren Erhöhung der MetS-Prävalenz beitragen. So wurde ein MetS nach IDF-Kriterien in einer retrospektiven Beobachtung von n=105 Frauen mit einer GDM-Diagnose und einem präkonzeptionellen BMI  $\geq 28,0$  kg/m<sup>2</sup> ein bis 5 Jahre nach der Entbindung bei 41,4 %, 45,5 % bzw. 78,3 % der Mütter mit einer postpartalen Gewichtsreduktion ( $\geq 3,0$  kg), einer Gewichtsstabilisierung ( $< 3,0$  kg Gewichtsverlust bis  $< 3,0$  kg Gewichtszunahme) bzw. einer Gewichtszunahme ( $\geq 7,0$  kg) beobachtet [183]. Vergleicht man Frauen mit einer postpartalen Gewichtszunahme mit Frauen, die seit Beginn der Schwangerschaft an Gewicht verloren haben, zeigen sich neben Unterschieden in der MetS-Prävalenz auch Unterschiede in der zeitlichen Entwicklung metabolischer Risikofaktoren. Eine aktuelle prospektive Beobachtungsstudie untersuchte die MetS-Prävalenz nach IDF-Definition bei n=171 Frauen mit vorangegangene GDM sechs Wochen und sechs Monate *post partum* [184]. Frauen mit einer postpartalen Gewichtszunahme  $> 2,0$  kg waren im Durchschnitt häufiger von einem MetS betroffen, wobei

innerhalb der beiden Zeitpunkte eine Zunahme in der mittleren Prävalenz von 30,4 % auf 44,6 % zu beobachten war [184]. Dahingegen verzeichnete man bei Frauen mit einer postpartalen Gewichtsreduktion von < 2,0 kg Verbesserungen der metabolischen Gesundheit, welche durch verbesserte MetS-Parameter und einem Absinken der mittleren MetS-Rate von 36,7 % nach sechs Wochen auf 16,7 % nach sechs Monaten gekennzeichnet waren [184].

Eine hohe PPWR gilt einerseits als bedeutsamer Risikofaktor für die Entstehung einer Adipositas nach der Schwangerschaft, tritt andererseits aber auch häufiger bei Frauen mit einer präkonzeptionellen Adipositas auf [31, 129]. Da eine exzessive Gewichtszunahme während der Schwangerschaft maßgeblich zu einer hohen PPWR beiträgt, ist eine angemessene Gewichtskontrolle während dieser Zeit, insbesondere bei Frauen mit Adipositas, von entscheidender Bedeutung, um das Risiko für einen ungünstigen kardiometabolischen Phänotypen zu verringern [130, 131]. Zukünftige Bemühungen sollten verstärkt auf ärztliche Interventionsangebote ausgerichtet sein, um Frauen mit Adipositas dabei zu unterstützen, das nach der Schwangerschaft zugenommene Gewicht zu reduzieren und so ihre kardiometabolische Gesundheit zu verbessern.

Bei Müttern ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks war ein CRP-Wert > 0,5 mg/dl mit einem fast vierfach erhöhten Risiko für einen ungünstigen kardiometabolischen Phänotyp verbunden. Diese Assoziation wurde von einer früheren Studie (n=2.047) bestätigt, in der ein CRP-Wert unter dem Median, verglichen zu einem CRP-Wert über dem Median, die Wahrscheinlichkeit für einen MHNO-Phänotyp (definiert nach Wildman et al.) im Mittel um 59 % (OR = 1,59; 95 % KI: 1,18-2,13) erhöhte [185]. Zudem führte eine positive Familienanamnese für einen DM zu einer Risikoerhöhung um durchschnittlich 89 % für einen MUNO-Phänotyp zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks. Dieser Zusammenhang wurde auch in der *Korea National Health and Nutrition Survey* (n=2.059) beobachtet, wo ein MetS nach NCEP/ATP-III-Kriterien (2005) häufiger bei Personen mit Normal- und Übergewicht auftrat, wenn eine positive Familienhistorie für einen DM vorlag, im Vergleich zu denen ohne Familienhistorie [148]. Es wird geschlussfolgert, dass die Vielzahl an komplexen genetischen Faktoren, die mit einer positiven Familienhistorie für einen DM einhergehen, bei Frauen ohne Adipositas einen stärkeren Einfluss auf die metabolischen Prozesse haben, die zum Auftreten eines ungünstigen kardiometabolischen Phänotyps führen.

#### **4.4 Interaktionen zwischen prä-/peripartalen und postpartalen Variablen**

Unsere Analysen ergaben, dass die Interaktion zwischen einer Hypertonie während der Schwangerschaft und einer Familienanamnese für einen DM das Auftreten ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks beeinflusst. War mindestens ein Elternteil diabeteskrank, zeigten Frauen im Mittel eine 48 %-ige Wahrscheinlichkeit für einen ungünstigen kardiometabolischen Phänotyp, selbst wenn sie während der Schwangerschaft normotensiv waren. Frauen mit Hypertonie während der Schwangerschaft hatten dagegen im Durchschnitt eine 55 %-ige Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines solchen Phänotyps zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks, unabhängig davon, ob eine familiäre Diabetesanamnese vorlag. Dies deutet zum einen auf eine mögliche Sättigung des Risikos hin und zum anderen auf das Fehlen einer zusätzlichen synergetischen Wirkung beider Faktoren.

Der Zusammenhang beider Risikofaktoren liegt in ihrer ähnlichen Pathogenese. Frauen mit einer positiven Familienanamnese für einen DM teilen den genetischen Hintergrund mit ihrem erkrankten Elternteil [149]. Dadurch unterliegen sie bereits Jahre vor dem Auftreten einer Hyperglykämie metabolischen Veränderungen, die zum Teil den pathophysiologischen Mechanismen einer Hypertonie entsprechen [149]. Diese umfassen eine endotheliale Dysfunktion aufgrund einer erhöhten ROS-Bildung und sind Teil der Kaskade, die zur langfristigen Manifestation eines MetS beiträgt (Abb. 1; [74, 75]). Die Assoziation zwischen einer positiven Familienhistorie für eine Diabeteserkrankung und dem Auftreten einer Hypertonie während der Schwangerschaft wurde in einer israelischen Kohortenstudie mit  $n = 339$  schwangeren Frauen bestätigt [149]. Dort war die Inzidenz einer präkonzeptionellen Hypertonie sowie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen wie Präeklampsie und Gestationshypertonie im Mittel höher bei Frauen mit einem an DM erkrankten Verwandten ersten Grades im Vergleich zu Frauen ohne eine solche Vorbelastung [149].

Zudem ergaben unsere Analysen, dass eine Interaktion zwischen einer Hypertonie während der Schwangerschaft und dem postpartal erhobenen Ernährungsscore die Wahrscheinlichkeit für einen ungünstigen kardiometabolischen Phänotyp bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks beeinflusst. Bei einem günstigen Ernährungsscore verdoppelte sich die Wahrscheinlichkeit für einen solchen Phänotyp von 34 % bei normotensiven Frauen auf 66 % bei Frauen mit Hypertonie während der Schwangerschaft. Frauen mit einem niedrigen Ernährungsscore zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks zeigten nur eine moderate Zunahme der Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines ungünstigen kardiometabolischen

Phänotyps, wenn während der Schwangerschaft eine Hypertonie vorlag, im Vergleich zu normotensiven Frauen mit ungünstigem Ernährungsverhalten. Dies zeigt, dass schlechte Ernährungsgewohnheiten das Risiko für einen ungünstigen Phänotyp erhöhen, jedoch nicht in dem Ausmaß wie eine Hypertonie während der Schwangerschaft, die als bedeutender Risikofaktor fungiert, selbst wenn andere gesundheitsfördernde Verhaltensweisen vorhanden sind.

Da der Ernährungsscore nicht während der Schwangerschaft erhoben wurde, lassen sich keine Aussagen über den Einfluss der prä-/peripartalen Ernährungsqualität auf das Risiko einer Hypertonie während der Schwangerschaft treffen. Dies belegt eine prospektive Untersuchung, bei der lediglich ein Drittel der 625 Frauen seit ihrer Schwangerschaft bis zu sechs Jahre *post partum* im gleichen Quartil der Ernährungsqualität blieben [186]. Aufgrund der Ergebnisse dieser Analyse wird vermutet, dass Frauen mit diagnostizierter Hypertonie vor bzw. während der Schwangerschaft eine intensivere medizinische Betreuung in Form von z. B. regelmäßigen ärztlichen Besuchen oder einer antihypertensiven Medikation erhalten haben. Diese umfassendere medizinische Behandlung könnte wiederum zu einer besseren kardiometabolischen Gesundheit beigetragen haben, wohingegen keine Verbesserungen im ungünstigen Ernährungsverhalten vorgenommen wurden. Die Aussagekraft des Ernährungsscores wird zudem dadurch eingeschränkt, dass nur die Häufigkeit des Verzehrs ausgewählter Lebensmittelgruppen berücksichtigt wurde. Der Konsum zusätzlicher hyperkalorischer Nahrungsmittel (z. B. Fruchtsäfte, Gummibonbons) und insbesondere die Verzehrmenge der jeweiligen Lebensmittelgruppen wurden dagegen nicht erfasst. Limitierend kommt hinzu, dass Menschen mit einer Adipositas die Mengen ihrer aufgenommenen Nahrung häufiger unterschätzen als Menschen ohne Adipositas, wobei dieser Zusammenhang insbesondere bei Frauen ausgeprägter zu sein scheint [187].

Zusammenfassend wird durch unsere Ergebnisse die Rolle einer Hypertonie während der Schwangerschaft als eigenständiger präpartaler Risikofaktor hervorgehoben, der das Risiko für einen ungünstigen kardiometabolischen Phänotyp bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks erhöht und gleichzeitig als wichtiger Effektmodifikator fungiert. Da die Variable sowohl eine Gestationshypertonie als auch eine chronische Hypertonie während der Schwangerschaft umfasst, ist es wichtig, beide Formen der Hypertonie bei der Entwicklung präventiver Maßnahmen zu berücksichtigen, um kardiometabolische Risiken zu minimieren und die Gesundheit von Mutter und Kind zu schützen. Dies könnten Programme zur Steigerung der körperlichen Aktivität, Stressreduktion und Optimierung des Gewichts sowie eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks und des Glukosestoffwechsels im Rahmen von (präpartaler) Vorsorgeuntersuchungen umfassen [76, 84]. Zudem unterstreichen die Ergebnisse die Bedeutung eines Screenings für eine familiäre Diabetesanamnese bei Frauen mit Adipositas. Diese

wird im Rahmen unserer Analyse als postpartale Variable gehandhabt, da sie während der maternalen Follow-up-Untersuchung erhoben wurde, kann aber ebenfalls als wichtiger präpartaler Risikofaktor betrachtet werden, der frühzeitig identifiziert und berücksichtigt werden sollte, um gezielte präventive Maßnahmen zu entwickeln und das langfristige kardiometabolische Risiko zu reduzieren.

Bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks wurde ein präkonzeptionelles Übergewicht als Effektmodifikator identifiziert, der mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen ungünstigen kardiometabolischen Phänotyp einhergeht. Vergleicht man diese Variable mit dem wichtigsten Effektmodifikator bei Frauen mit Adipositas, wird deutlich, dass diese jeweils einen verschärften Zustand des bestehenden Gewichts darstellen. Während bei Müttern mit Normalgewicht die Steigerung um eine BMI-Klasse als bedeutsamster Risikofaktor betrachtet wird, stellt bei Müttern, die bereits von Adipositas betroffen sind, das Vorhandensein einer adipositas-assoziierten Komorbidität den bedeutendsten Risikofaktor dar.

#### **4.5 Stärken und Schwächen der Studie**

Eine hervorzuhebende Stärke und das Alleinstellungsmerkmal unserer Studie liegt in der Stichprobengröße der PEACHES-Kohorte mit 1.707 Mutter-Kind-Paaren und dem umfassenden Datensatz von prä-, peri- und postpartalen Variablen von Müttern mit und ohne Adipositas. Das prospektive Studiendesign ermöglicht eine fortlaufende Datenerhebung und minimiert die Wahrscheinlichkeit für *recall bias*, die häufig durch eine retrospektive Betrachtung von Ereignissen entstehen. Der Datensatz beinhaltet eine Vielzahl von Expositions- und Störvariablen, größtenteils erhoben aus medizinischen Dokumenten wie dem Mutterpass, Geburts- oder Laborberichten. In Fällen in denen keine Auskunft über einen GDM oder einer Hypertonie während der Schwangerschaft vorlag, wurden die vom Gynäkologen oder Diabetologen dokumentierten Blutdruckwerte oder Ergebnisse des oGTT herangezogen und gemäß gültiger Leitlinien interpretiert [42, 105]. Der Mütter-Gesundheitscheck wurde von eigens dafür geschultem Personal durchgeführt, das standardisierte Arbeitsabläufe und einheitliche Messinstrumente verwendete. Im gesamten Studienverlauf lag ein besonderes Augenmerk auf der Erfassung von Gewichtsdaten durch die Studienmitarbeiter oder durch die Dokumentation während der Schwangerschaftsvorsorge, um mögliche Verzerrungen durch selbstberichtete Angaben zu minimieren.

Wir beobachteten Unterschiede bezüglich der in die Analyse eingeschlossenen und nicht eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen. Ausgehend von den vergleichsweise hohen Prävalenzzahlen kardiometabolischer Risikofaktoren der Frauen unserer Kohorte, könnte eine Einbeziehung der nicht eingeschlossenen Frauen die Ergebnisse weiter verstärken. Dies kann darin begründet werden, dass diese Gruppe eine höhere Rate an Schwangerschaftskomplikationen und einen niedrigeren SES aufwies – Faktoren, die mit einem ungünstigen kardiometabolischen Phänotyp verbunden sind [169, 171, 179].

Dadurch, dass keine einheitliche Definition für kardiometabolische Gesundheit existiert, kann eine potenzielle Limitierung unserer Analyse in den unterschiedlichen Definitionen von kardiometabolisch ungünstigen Phänotypen bei Frauen mit und ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks liegen (Tab. 9). Die Entscheidung, bei Frauen mit Adipositas gemäß der MHO-Definition von Lavie et al. das MetS-Kriterium des erhöhten Taillenumfangs auszuschließen, wurde durch unsere Beobachtung gestützt, dass ein nach IDF-Definition erhöhter Taillenumfang von 100,0 % der Frauen mit einem BMI  $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$  erfüllt wurde [9]. Ähnlich wie in vorherigen Studien, wurde hier ein ungünstiger kardiometabolischer Phänotyp durch das Vorliegen von mindestens zwei weiteren MetS-Kriterien definiert, wobei ein MUOI einem intermediären Phänotyp gleichkommt, da er sich zwischen einem metabolisch günstigen und, unserer Definition nach, ungünstigen Phänotyp befindet [101, 175]. Ferner haben wir bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks den Taillenumfang als MetS-Kriterium herangezogen, da sich dieser insbesondere bei Personen ohne Adipositas auf die kardiometabolische Gesundheit auswirkt und von großer Bedeutung für die Entwicklung weiterer MetS-Risikofaktoren ist [117, 188]. Wie in einer Erhebung von Kabootari et al. wurde für diese Arbeit der MUNO-Phänotyp beim Vorhandensein von mindestens einem MetS-Kriterium definiert [189]. Es erschien uns angemessen, die Definition eines ungünstigen kardiometabolischen Phänotyps für beide BMI-Gruppen nicht einheitlich zu gestalten, da der Schwerpunkt unserer Analysen auf der Phänotypisierung von Frauen mit Adipositas lag und nicht auf dem Vergleich des Phänotypenspektrums beider BMI-Gruppen.

Eine weitere potenzielle Limitierung der Ergebnisse könnte darin liegen, dass keine Berücksichtigung der Therapie bzw. Medikation eines GDM oder einer Hypertonie während der Schwangerschaft stattfand. Die entsprechenden Daten wurden erhoben, flossen jedoch nicht in die Analysen ein. Angesichts unserer Beobachtung des relevanten Einflusses dieser Schwangerschaftskomplikationen auf die langfristige Stoffwechselfundheit wäre es daher für zukünftige Forschung von Bedeutung, die Auswirkungen therapeutischer Interventionen auf die Entstehung kardiometabolisch ungünstiger Phänotypen zu untersuchen. Auch die Medikation

der einzelnen MetS-Parameter wurde zwar erfasst und im Rahmen der kardiometabolischen Phänotypisierung berücksichtigt, jedoch wurde nicht unterschieden, ob ein MetS-Kriterium aufgrund einer Grenzwertüberschreitung oder durch eine medikamentöse Therapie erfüllt wurde. Dabei zeigen einige Medikamente wie Metformin und Liraglutid neben ihrer regulierenden Wirkung auf den Glukosestoffwechsel auch einen gewichtsreduzierenden Nebeneffekt, was sich positiv auf die metabolische Gesundheit im Allgemeinen auswirken kann [5, 190]. Dieser Effekt auf die kardiometabolischen Phänotypen sollte ebenfalls in zukünftigen Analysen berücksichtigt werden.

Eine weitere Einschränkung besteht in der von uns erhobenen Variable der Gesamtstilldauer. Da die Freitextfrage „Ich habe das Stillen im X. Lebensmonat beendet“ aus dem Fragebogen zum ersten Geburtstag des Kindes stammt, kann prospektiv nur die Stilldauer bis zu einem Jahr erfasst werden. Zudem gibt diese Variable keine Auskunft darüber, ob und wie lange die Frau ausschließlich gestillt hat. Ausschließliches Stillen wird wiederum in den ersten sechs Lebensmonaten empfohlen und ist mit zahlreichen gesundheitsförderlichen Faktoren für Mutter und Kind verbunden [122]. Darüber hinaus wurde durch die Kategorienbildung der Gesamtstilldauer („Nichtstillen bzw. bis 2. Lebensmonat“) das Nichtstillen mit einer kurzen Gesamtstilldauer zusammengefasst, was zu einer Beeinträchtigung der Ergebnisse führen könnte.

Da der hier verwendete SES auf den Daten der KiGGS-Studie für Kinder basiert, wurde das Bildungsniveau und der Beschäftigungsstatus beider Elternteile zu einem gemeinsamen Score kombiniert, wodurch eine ausschließliche Betrachtung des SES der Mutter nicht möglich war [109]. Sozialpsychologische Studien weisen darauf hin, dass Paare untereinander tendenziell ähnliche SES haben [191]. Dennoch könnte eine isolierte Betrachtung des SES der Mutter, insbesondere aufgrund von Änderungen im Beschäftigungsgrad durch Elternzeit oder Kinderbetreuung, zu Unterschieden im Vergleich zum elterlichen SES beigetragen haben.

Ein zusätzlicher potenziell limitierender Faktor unserer Ergebnisse könnte die nachträgliche Datenerfassung von Frauen sein, die erneut entbunden haben. Zwar wurden die Frauen gebeten, für eine genaue Aufzeichnung ihres präkonzeptionellen Gewichts und ihres Gewichtsverlaufs während der Schwangerschaft die entsprechenden Daten aus ihrem Mutterpass bereitzustellen. Dennoch wurden Fragen zum Stillverhalten sowie zur Diagnose von GDM und einer Hypertonie während der Schwangerschaft nur retrospektiv gestellt, wodurch *recall bias* entstanden sein könnten. Da im Rahmen der Sekundärbefragung keine Erhebung des HbA1c-Wertes bei Ent-

bindung stattfand, haben wir im Zuge der Analyse des vollständigen prä-/peripartalen Datensatzes entschieden, die Variable trotz ihrer bedeutsamen prädiktiven Aussagekraft für langfristige maternale Gesundheitsrisiken, nicht in das Analysemodell aufzunehmen [55, 57].

Als nur bedingt limitierend erachten wir das Einfrieren und Zwischenlagern der Serumproben am Projektstandort in Düsseldorf, wie wir bereits am Beispiel der Überprüfung der Probenstabilität von Glukose und HDL aufzeigten (S3: Überprüfung der Probenstabilität von Glukose in NaF-Plasma bei Zwischenlagerung; S4: Überprüfung der Probenstabilität von HDL im Serum bei Zwischenlagerung). Ein einmaliges Einfrieren und Auftauen wird generell nur mit minimalen Auswirkungen auf die Probenstabilität in Verbindung gebracht, deren Unterschiede in den Laborergebnissen als nicht klinisch relevant bewertet werden [192].

Ähnlich wie in anderen prospektiven Erhebungen zur Entstehung ungünstiger kardiometabolischer Phänotypen bei Adipositas, fand in der PEACHES-Studie nur zu einem Zeitpunkt (Mütter-Gesundheitscheck) eine Erfassung der MetS-relevanten Parametern statt [169, 171, 184]. Dies kann insbesondere die Bestimmung der prä-/peripartalen Einflussfaktoren beeinträchtigen, da es an Informationen über eventuell bereits bestandene metabolische Risikofaktoren mangelt. Zudem stellt für die statistische Analyse die Tatsache, dass die Erhebung der postpartalen Variablen und der Outcomevariablen zum selben Zeitpunkt stattfand, einen potenziell limitierenden Faktor dar. Es fehlen Informationen über mögliche Veränderungen, die zwischen den prä-/peripartalen und postpartalen Zeitpunkten stattgefunden haben könnten. Diese Lücken in der Datenaufnahme können zu einer unvollständigen Analyse beigetragen haben, da wir nicht wissen, welche Veränderungen zwischen der Geburt des Kindes und der maternalen Follow-up-Untersuchung aufgetreten sind. Sowohl bei Frauen mit als auch ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks wurde im Mittel  $3,9 \pm 1,5$  Jahren nach der Entbindung das Outcome der kardiometabolischen Phänotypen zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks bestimmt. Die Unterschiede in der Zeitspanne können ebenfalls zu Verzerrungen beigetragen haben, da sich der Gesundheits- und Gewichtsstatus der Frauen in dieser Zeitspanne verändert haben könnte, ohne von uns erfasst worden zu sein. Zudem besteht durch die Anwendung verschiedener statistischer Tests (*multiple testing*) in unseren Analysen das Risiko einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Typ-I-Fehler [193].

#### 4.6 Schlussfolgerung

Die steigende Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Frauen im gebärfähigen Alter und die damit verbundenen langfristigen kardiometabolischen Folgen stellen eine der größten

Herausforderungen für unser heutiges Gesundheitssystem dar [2, 4, 194]. Das Verständnis potenzieller prä- und postpartaler Risikofaktoren ist daher von enormer Wichtigkeit für die Entwicklung wirksamer Präventionsmaßnahmen. Frauen im gebärfähigen Alter mit Adipositas stellen zudem eine Hochrisikogruppe sowohl für kardiometabolische Komplikationen als auch für eine transgenerationale Übertragung der Gesundheits- und Übergewichtsrisiken dar. Daher sind unsere Ergebnisse auch im Kontext der fetalen Programmierung und der damit zusammenhängenden langfristigen Gesundheitsfolgen für das Kind zu betrachten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit betonen die Notwendigkeit einer Gewichtsoptimierung noch vor einer geplanten Schwangerschaft, da bereits ein präkonzeptionelles Übergewicht mit langfristigen kardiometabolischen Komplikationen einhergeht. Unterstützungsangebote, die diesen Risikofaktor adressieren, sollten daher integraler Bestandteil in der Betreuung von Frauen mit Kinderwunsch sein [36]. Zur Früherkennung eines ungünstigen Phänotyps wird empfohlen, bei der ersten Schwangerschaftsuntersuchung ein Screening auf kardiometabolische Risikofaktoren durchzuführen, da diese mit dem späteren Auftreten eines MetS assoziiert sind [174]. Angesichts der Identifikation von Schwangerschaftskomplikationen wie GDM und Hypertonie als präpartale Risikofaktoren erscheint zudem die Entwicklung frühzeitiger Präventionsmaßnahmen insbesondere für Frauen mit Adipositas von großer Bedeutung. Dabei können Interventionen während der Schwangerschaft, die eine Steigerung der körperlichen Aktivität und eine Verbesserung der Ernährungsgewohnheiten beinhalten, einen präventiven Effekt auf die Entstehung dieser adipositas-assoziierten Schwangerschaftskomplikationen ausüben und somit langfristig die Entwicklung kardiometabolischer Risikofaktoren verringern [195, 196]. Die Bedeutung frühzeitiger Interventionen wird besonders durch den Einfluss einer Hypertonie während der Schwangerschaft und einem präkonzeptionellen Übergewicht verdeutlicht, die aus unserer Analyse als die beiden wichtigsten präpartalen Effektmodifikatoren auf die Wahrscheinlichkeit für einen ungünstigen kardiometabolischen Phänotyp hervorgingen.

Um die kardiometabolische Gesundheit langfristig zu verbessern, sollte nach der Entbindung der Fokus auf eine Unterstützung beim Gewichtsmanagement und der Aufrechterhaltung eines gesunden Lebensstils gelegt werden [197]. Dies ist für Mütter, die einen erneuten Kinderwunsch haben, im Rahmen der Betreuung zwischen den Schwangerschaften (*Interpregnancy care*) umso mehr von Bedeutung [198]. Sowohl in der präpartalen als auch postpartalen Betreuung sollte besonderes Augenmerk auf Frauen mit niedrigem/mittlerem SES und deren Nutzung von Präventionsangeboten gelegt werden. Dabei sind umfassende gesundheitspolitische Maßnahmen und spezielle Programme erforderlich, um sozial benachteiligten Frauen eine leichtere Erreichbarkeit zu Gesundheitsressourcen zu gewährleisten. Möglichkeiten dafür sind

Programme zur Förderung einer gesunden Ernährung, kostengünstige Sportangebote oder eine niedrigschwellige Betreuung durch Gesundheitskioske oder -lotsen, die interkulturelle Informationsveranstaltungen zu gesundheitsfördernden Themen anbieten [199, 200].

Die Unterschiede in den Phänotypen innerhalb unserer Adipositaspopulation legen zudem nahe, dass ein personalisierter Ansatz zur Behandlung und Prävention kardiometabolischer Komplikationen erforderlich ist, um individuelle Risikofaktoren zu berücksichtigen und Behandlungsstrategien effektiver zu gestalten. Grundsätzlich sollte jede Frau mit Adipositas dazu motiviert werden, langfristig ihr Gewicht zu reduzieren [99]. Individualisierte Empfehlungen entsprechend des Phänotyps stellen dabei eine Möglichkeit dar, den Betroffenen leichter zu erreichende Ziele zu setzen. Frauen mit MUO könnten bei einem moderaten Gewichtsverlust unterstützt werden, der ausreicht, um in eine MHO überzugehen und dadurch das kardiometabolische Risiko zu senken [97, 99]. Dagegen könnten ärztliche Empfehlungen für Frauen mit MHO darin bestehen, dieses Stadium durch regelmäßige Check-ups aufrechtzuerhalten. Zudem sollte für personalisierte Gesundheitsinterventionen bei Frauen mit Adipositas die Beurteilung des kardiometabolischen Status um Faktoren wie das Vorliegen eines früheren GDM oder einer Hypertonie während der Schwangerschaft ergänzt werden.

Für die Konzeption erfolgsversprechender Präventionsstrategien sind weitere Langzeitstudien notwendig, um die langfristigen Auswirkungen der identifizierten Risikofaktoren und Effektmodifikatoren auf die kardiometabolische Gesundheit von Frauen im gebärfähigen zu untersuchen, z. B. im weiteren Verlauf der PEACHES-Studie. Dabei sollte auch der Einfluss der maternalen Phänotypen auf die langfristige Gesundheit des Kindes berücksichtigt werden. Zusammenfassend besteht ein dringlicher Handlungsbedarf prä- und postpartale Risikofaktoren bei Frauen mit Adipositas im gebärfähigen Alter zu minimieren, um langfristige kardiometabolische Komplikationen zu verhindern.

## Literaturverzeichnis

1. WHO (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation (WHO Technical Report Series 894). WHO, Geneva.
2. NCD-RisC Factor Collaboration (2024). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population – representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 403(10431):1027-50.
3. Pegington M, French DP & Harvie MN (2020). Why young women gain weight: A narrative review of influencing factors and possible solutions. *Obes Rev* 21(5):e13002.
4. Schienkiewitz A, Kuhnert R, Blume M & Mensink G (2022). Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. *J Health Monitoring* 7(3):23-31.
5. Lingvay I, Cohen RV, Roux CWL & Sumithran P (2024). Obesity in adults. Online veröffentlicht am 16.08.2024. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01210-8. *Lancet*.
6. Ward ZJ et al. (2019). Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. *N Engl J Med* 381(25):2440-50.
7. Fryar CD, Carroll MD & Afful J (2020). Prevalence of Overweight, Obesity, and Severe Obesity Among Adults Aged 20 and Over: United States, 1960-1962 Through 2017-2018. *NCHS Health E-Stats*.
8. Fischer B et al. (2020). Anthropometrische Messungen in der NAKO Gesundheitsstudie – mehr als nur Größe und Gewicht. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 63(3):290-300.
9. Lavie CJ et al. (2018). Healthy Weight and Obesity Prevention: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol* 72(13):1506-31.
10. DAG, DDG, DGE & DGEM (2014). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“ (Status: in Überarbeitung). AWMF-Registernummer: 050-001.
11. Guo X, Warden BA, Paeratakul S & Bray GA (2004). Healthy Eating Index and obesity. *Eur J Clin Nutr* 58(12):1580-6.
12. Paulo HA et al. (2022). Role of dietary quality and diversity on overweight and obesity among women of reproductive age in Tanzania. *PLOS One* 17(4):e0266344.
13. Wolongevicz DM et al. (2010). Diet quality and obesity in women: the Framingham Nutrition Studies. *Br J Nutr* 103(8):1223-9.
14. Schlesinger S et al. (2019). Food Groups and Risk of Overweight, Obesity, and Weight Gain: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Adv Nutr* 10(2):205-18.
15. Montgomerie AM, Chittleborough CR & Taylor AW (2014). Physical inactivity and incidence of obesity among South Australian adults. *PLOS ONE* 9(11):e112693.
16. de Munter JS, Tynelius P, Magnusson C & Rasmussen F (2015). Longitudinal analysis of lifestyle habits in relation to body mass index, onset of overweight and obesity: results from a large population-based cohort in Sweden. *Scand J Public Health* 43(3):236-45.

17. Guthold R, Stevens GA, Riley LM & Bull FC (2018). Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Glob Health* 6(10):e1077-86.
18. Hansen BH, Holme I, Anderssen SA & Kolle E (2013). Patterns of objectively measured physical activity in normal weight, overweight, and obese individuals (20-85 years): a cross-sectional study. *PLOS ONE* 8(1):e53044.
19. Marques A et al. (2018). Prevalence of adult overweight and obesity in 20 European countries, 2014. *Eur J Public Health* 28(2):295-300.
20. Palmer AK & Jensen MD (2022). Metabolic changes in aging humans: current evidence and therapeutic strategies. *J Clin Invest* 132(16).
21. Lampert T et al. (2013). Sozioökonomischer Status und Gesundheit. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:814-21.
22. Bann D et al. (2017). Socioeconomic Inequalities in Body Mass Index across Adulthood: Coordinated Analyses of Individual Participant Data from Three British Birth Cohort Studies Initiated in 1946, 1958 and 1970. *PLOS Med* 14(1):e1002214.
23. Newton S, Braithwaite D & Akinyemiju TF (2017). Socio-economic status over the life course and obesity: Systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 12(5):e0177151.
24. Hagen V & Herpertz S (2020). Psychische Komorbidität bei Adipositas. *CardioVasc* 20:27-30.
25. Luppino FS et al. (2010). Overweight, Obesity, and Depression: A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies. *Arch Gen Psychiatry* 67(3):220-9.
26. Mannan M, Mamun A, Doi S & Clavarino A (2016). Prospective Associations between Depression and Obesity for Adolescent Males and Females – A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *PLOS ONE* 11(6):e0157240.
27. McClure CK, Catov JM, Ness R & Bodnar LM (2013). Associations between gestational weight gain and BMI, abdominal adiposity, and traditional measures of cardiometabolic risk in mothers 8 y postpartum. *Am J Clin Nutr* 98(5):1218-25.
28. IOM (2009). Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Rasmussen KM & Yaktine AL. Washington, DC, The National Academies Press.
29. Mamun AA et al. (2010). Associations of excess weight gain during pregnancy with long-term maternal overweight and obesity: evidence from 21 y postpartum follow-up. *Am J Clin Nutr* 91(5):1336-41.
30. Rong K et al. (2015). Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and postpartum weight retention: a meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr* 18(12):2172-82.
31. Endres LK et al. (2015). Postpartum weight retention risk factors and relationship to obesity at 1 year. *Obstet Gynecol* 125(1):144-52.
32. van den Broek T & Fleischmann M (2021). The causal effect of number of children on later-life overweight and obesity in parous women. An instrumental variable study. *Prev Med Rep* 24:101528.
33. Davis EM et al. (2014). Short inter-pregnancy intervals, parity, excessive pregnancy weight gain and risk of maternal obesity. *Matern Child Health J* 18(3):554-62.

34. Chen C, Xu X & Yan Y (2018). Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model. *PLOS ONE* 13(8):e0202183.
35. IQTIG (2023). Bundesauswertung. Perinatalmedizin: Geburtshilfe. Erfassungsjahr 2022. Berlin.
36. Poston L et al. (2016). Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4(12):1025-36.
37. Kim SS et al. (2016). Obstetric and Neonatal Risks Among Obese Women Without Chronic Disease. *Obstet Gynecol* 128(1):104-12.
38. Ensenauer R & Stupin JH (2023). Fetale Programmierung und Diabetesprävention. *Die Diabetologie* 19(6):727-29.
39. Panera N et al. (2022). Genetics, epigenetics and transgenerational transmission of obesity in children. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13:1006008.
40. ADA (2023). Standards of care in diabetes – 2023 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes* 41(1):4-31.
41. DDG & DGGG (2018). S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge (Status: in Überarbeitung). AWMF-Registernummer: 057-008. 2. Auflage 2/2018.
42. IADPSG (2010). International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 33(3):676-82.
43. Wang H et al. (2022). IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Res Clin Pract* 183:109050.
44. Reitzle L et al. (2024). Prevalence of gestational diabetes mellitus in Germany: Temporal trend and differences by regional socioeconomic deprivation. *J Health Monit* 9(2):e12086.
45. Gajera D et al. (2023). Detailed Review on Gestational Diabetes Mellitus with Emphasis on Pathophysiology, Epidemiology, Related Risk Factors, and its Subsequent Conversion to Type 2 Diabetes Mellitus. *Horm Metab Res* 55(5):295-303.
46. McIntyre HD et al. (2019). Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* 5(1):47.
47. Vounzoulaki E et al. (2020). Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 369:m1361.
48. Perschbacher S, Eckel N, Gomes D & Ensenauer R (2022). Mütterliche Adipositas und langfristige Auswirkungen auf die Nachkommen, in *Praxisbuch Adipositas in der Geburtshilfe*, Strauss A & Strauss C (Hrsg.). Springer. 277-95.
49. Lu J et al. (2019). Maternal Gestational Diabetes Is Associated With Offspring's Hypertension. *Am J Hypertens* 32(4):335-42.
50. Schlune A, Stupin JH, Schäfer-Graf UM & Ensenauer R (2023). Adipositas und Diabetes in der Schwangerschaft. *Die Diabetologie* 19(6):730-5.
51. Kawasaki M et al. (2018). Obesity and abnormal glucose tolerance in offspring of diabetic mothers: A systematic review and meta-analysis. *PLOS One* 13(1):e0190676.
52. WHO (2011). Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. WHO, Geneva.

53. Landgraf R et al. (2023). Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Diabetes mellitus: Update 2022. *Die Diabetologie* 19(1):44-55.
54. Hughes RC, Rowan J & Florkowski CM (2016). Is There a Role for HbA1c in Pregnancy? *Curr Diab Rep* 16(1):5.
55. Ensenauer R et al. (2015). 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. *Clin Chem* 61(11):1381-90.
56. Ensenauer R, Gmach J, Nehring I & von Kries R (2012). Increased hemoglobin A(1c) in obese pregnant women after exclusion of gestational diabetes. *Clin Chem* 58(7):1152-4.
57. Gomes D et al. (2018). 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 Med* 15(10):e1002681.
58. Ensenauer R, Schlune A & Stupin JH (2023). Perinatale metabolische Programmierung: Was vor und nach der Geburt das Risiko für Übergewicht beeinflusst. *Pädiatrie* 35(Suppl 1):30-3.
59. Hjort L et al. (2018). Gestational diabetes and maternal obesity are associated with epigenome-wide methylation changes in children. *JCI Insight* 3(17).
60. Garovic VD et al. (2022). Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 79(2):e21-e41.
61. Umesawa M & Kobashi G (2017). Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertens Res* 40(3):213-20.
62. Bello NA et al. (2021). Prevalence of Hypertension Among Pregnant Women When Using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guidelines and Association With Maternal and Fetal Outcomes. *JAMA Netw Open* 4(3):e213808.
63. Wang MC et al. (2021). Trends in Prepregnancy Obesity and Association With Adverse Pregnancy Outcomes in the United States, 2013 to 2018. *J Am Heart Assoc* 10(17):e020717.
64. DGGG, OEGGG & SGGG (2024). Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft (HES): Diagnostik und Therapie. AWMF-Registernummer: 015-018. Leitlinienklasse S2k. Version 7.0.
65. Regitz-Zagrosek V et al. (2018). 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 39(34):3165-241.
66. Chen Y, Ma L, Han Z & Xiong P (2024). The global burden of disease attributable to high body mass index in 204 countries and territories: Findings from 1990 to 2019 and predictions to 2035. *Diabetes Obes Metab* 26(9):3998-4010.
67. Zembic A et al. (2021). An Empirically Derived Definition of Metabolically Healthy Obesity Based on Risk of Cardiovascular and Total Mortality. *JAMA Netw Open* 4(5):e218505.

68. Wilmot KA et al. (2015). Coronary Heart Disease Mortality Declines in the United States From 1979 Through 2011: Evidence for Stagnation in Young Adults, Especially Women. *Circulation* 132(11):997-1002.
69. Manrique-Acevedo C et al. (2020). Obesity and cardiovascular disease in women. *Int J Obes (Lond)* 44(6):1210-26.
70. Sun J et al. (2018). A retrospective study on association between obesity and cardiovascular risk diseases with aging in Chinese adults. *Sci Rep* 8(1):5806.
71. Li YR et al. (2018). Metabolic syndrome prevalence and its risk factors among adults in China: A nationally representative cross-sectional study. *PLOS ONE* 13(6):e0199293.
72. Reaven GM (1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37(12):1595-607.
73. Alberti KG et al. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120(16):1640-5.
74. Grundy SM (2020). Metabolic syndrome, in *Diabetes complications, comorbidities and related disorders*, Bonora E & DeFronzo RA (Hrsg.). Springer. 71-107.
75. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M & Kirabo A (2023). Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci* 24(9).
76. Yanai H et al. (2008). The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutr J* 7:10.
77. Scuteri A et al. (2015). Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol* 22(4):486-91.
78. Schütte S et al. (2023). Prävalenz des metabolischen Syndroms. Eine Analyse auf Basis von Routinedaten einer gesetzlichen Krankenversicherung. *Inn Med (Heidelb)* 64(5):482-89.
79. Hirode G & Wong RJ (2020). Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016. *JAMA* 323(24):2526-8.
80. WHO (2011). Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, 8-11 December 2008. WHO, Geneva.
81. Lemieux I & Despres JP (2020). Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. *Nutrients* 12(11).
82. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285(19):2486-97.
83. Landgraf R et al. (2022). Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Diabetes mellitus: Update 2022. *Diabetologie und Stoffwechsel* 17(S 02):S98-S110.
84. Unger T et al. (2020). 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens* 38(6):982-1004.

85. Zhou B et al. (2021). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* 398(10304):957-80.
86. Forman JP, Stampfer MJ & Curhan GC (2009). Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *JAMA* 302(4):401-11.
87. ESC & EAS (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 41(1):111-88.
88. Blanke P et al. (2023). Prevalence of dyslipidaemia in Germany. *Atherosclerosis* 379:S97.
89. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN & Hegele RA (2020). Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J* 41(1):99-109.
90. Ahmed HM et al. (2016). Primary Low Level of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risks of Coronary Heart Disease, Cardiovascular Disease, and Death: Results From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 183(10):875-83.
91. Moebus S et al. (2008). Regional differences in the prevalence of the metabolic syndrome in primary care practices in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 105(12):207-13.
92. Moore JX, Chaudhary N & Akinyemiju T (2017). Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-2012. *Prev Chronic Dis* 14:e24.
93. Blüher M (2024). Metabolisch gesunde Adipositas, in *Adipositas: Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie*, Hauner H & Wirth A (Hrsg.). Springer. 237-44.
94. van Vliet-Ostaptchouk JV et al. (2014). The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord* 14:9.
95. Goday A et al. (2016). Prevalence and clinical characteristics of metabolically healthy obese individuals and other obese/non-obese metabolic phenotypes in a working population: results from the Icaria study. *BMC Public Health* 16:248.
96. Camhi SM et al. (2019). Duration and stability of metabolically healthy obesity over 30 years. *Int J Obes (Lond)* 43(9):1803-10.
97. Eckel N et al. (2018). Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6(9):714-24.
98. Mongraw-Chaffin M et al. (2018). Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* 71(17):1857-65.
99. Stefan N, Haring HU & Schulze MB (2018). Metabolically healthy obesity: the low-hanging fruit in obesity treatment? *Lancet Diabetes Endocrinol* 6(3):249-58.
100. Ortega FB et al. (2018). Role of Physical Activity and Fitness in the Characterization and Prognosis of the Metabolically Healthy Obesity Phenotype: A Systematic Review and Meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 61(2):190-205.

101. Slagter SN et al. (2018). Dietary patterns and physical activity in the metabolically (un)healthy obese: the Dutch Lifelines cohort study. *Nutr J* 17(1):18.
102. Leone A, De Amicis R, Battezzati A & Bertoli S (2022). Adherence to the Mediterranean Diet and Risk of Metabolically Unhealthy Obesity in Women: A Cross-Sectional Study. *Front Nutr* 9:858206.
103. Mirzababaei A et al. (2019). Relations of major dietary patterns and metabolically unhealthy overweight/obesity phenotypes among Iranian women. *Diabetes Metab Syndr* 13(1):322-31.
104. Gomes D et al. (2022). Predicting the earliest deviation in weight gain in the course towards manifest overweight in offspring exposed to obesity in pregnancy: a longitudinal cohort study. *BMC Med* 20(1):156.
105. Regitz-Zagrosek V et al. (2011). ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 32(24):3147-97.
106. Ensenauer R et al. (2013). Effects of suboptimal or excessive gestational weight gain on childhood overweight and abdominal adiposity: results from a retrospective cohort study. *Int J Obes (Lond)* 37(4):505-12.
107. WHO (2005). WHO STEPS surveillance manual: the WHO STEPwise approach to chronic disease risk factor surveillance. WHO, Geneva.
108. Mancia G et al. (2013). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 34(28):2159-219.
109. Böhm A, Ellsäßer G & Ludecke K (2007). Der Brandenburger Sozialindex: ein Werkzeug für die Gesundheits- und Sozialberichterstattung auf Landes- und kommunaler Ebene bei der Analyse von Einschülerdaten. *Gesundheitswesen* 69(10):555-9.
110. Lampert T, von der Lippe E & Muters S (2013). Verbreitung des Rauchens in der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56(5-6):802-8.
111. Kleiser C et al. (2007). Ernährungsverhalten von Kindern und Jugendlichen mit Migrationshintergrund – KiGGS-Migrantenauswertung. Robert Koch-Institut, Berlin.
112. Truthmann J et al. (2012). Associations of dietary indices with biomarkers of dietary exposure and cardiovascular status among adolescents in Germany. *Nutr Metab (Lond)* 9(1):92.
113. Haftenberger M et al. (2010). Relative validation of a food frequency questionnaire for national health and nutrition monitoring. *Nutr J* 9:36.
114. Cust AE et al. (2008). Validity and repeatability of the EPIC physical activity questionnaire: a validation study using accelerometers as an objective measure. *Int J Behav Nutr Phys Act* 5:33.
115. Wagner R et al. (2013). Family history of diabetes is associated with higher risk for prediabetes: a multicentre analysis from the German Center for Diabetes Research. *Diabetologia* 56(10):2176-80.

116. Gräfe K, Zipfel S, Herzog W & Löwe B (2004). Screening psychischer Störungen mit dem „Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)“. Ergebnisse der deutschen Validierungsstudie. *Diagnostica* 50(4):171-81.
117. Kunzova S et al. (2020). Determinants of Metabolic Health Across Body Mass Index Categories in Central Europe: A Comparison Between Swiss and Czech Populations. *Front Public Health* 8:108.
118. Hornung R & Boulesteix AL (2022). Interaction forests: Identifying and exploiting interpretable quantitative and qualitative interaction effects. *Comput Stat Data Anal* 171.
119. Corraini P et al. (2017). Effect modification, interaction and mediation: an overview of theoretical insights for clinical investigators. *Clin Epidemiol* 9:331-8.
120. Fox J (1987). Effect displays for generalized linear models. *Sociol Methodol*:347-61.
121. Fox J (2003). Effect displays in R for generalised linear models. *J Stat Softw* 8:1-27.
122. WHO (2023). Infant and young child feeding. Key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding> [04.09.2024].
123. Nationale, Stillkommission (2007). Einheitliche Terminologie zur Säuglingsernährung. Aktualisierte Empfehlung der Nationalen Stillkommission von 1999. [https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.mri.bund.de/fileadmin/MRI/Themen/Stillkommission/einheitliche\\_terminologie\\_zur\\_saeuglingsernaehrung.pdf&ved=2ahUKEwiXheLw4aiIAxW36gIHHdGRA5gQFn\\_oECBMQAQ&usg=AOvVaw3xNmt2ZFX2qI93SXivI0vH](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.mri.bund.de/fileadmin/MRI/Themen/Stillkommission/einheitliche_terminologie_zur_saeuglingsernaehrung.pdf&ved=2ahUKEwiXheLw4aiIAxW36gIHHdGRA5gQFn_oECBMQAQ&usg=AOvVaw3xNmt2ZFX2qI93SXivI0vH) [04.09.2024].
124. Melchior H, Kurch-Bek D & Mund M (2017). The Prevalence of Gestational Diabetes. *Dtsch Arztebl Int* 114(24):412-8.
125. Nicholls-Dempsey L, Badeghiesh A, Baghlaf H & Dahan MH (2023). How does high socioeconomic status affect maternal and neonatal pregnancy outcomes? A population-based study among American women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X* 20:100248.
126. Howe LD, Tilling K, Galobardes B & Lawlor DA (2013). Loss to follow-up in cohort studies: bias in estimates of socioeconomic inequalities. *Epidemiology* 24(1):1-9.
127. Price KN et al. (2021). Facilitating Clinical Trials Participation of Low Socioeconomic Status Patients. *Dermatology* 237(5):843-46.
128. Devlieger R et al. (2020). Reappraisal of Gestational Weight Gain Recommendations in Obese Pregnant Women: A Population-Based Study of 337,590 Births. *Obes Facts* 13(4):333-48.
129. Krukowski RA et al. (2024). Overweight/obesity, gestational weight gain, postpartum weight retention, and maternal/neonatal complications in the military. *Obesity (Silver Spring)* 32(5):900-910.
130. Nehring I et al. (2011). Gestational weight gain and long-term postpartum weight retention: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 94(5):1225-31.
131. Meyer D et al. (2024). How does gestational weight gain influence short- and long-term postpartum weight retention? An updated systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*:e13679.
132. Peters SA, Huxley RR & Woodward M (2016). Women's reproductive health factors and body adiposity: findings from the UK Biobank. *Int J Obes (Lond)* 40(5):803-8.

133. Statistisches, Bundesamt (2023). Daten zum durchschnittlichen Alter der Mutter bei Geburt insgesamt und 1. Kind nach Bundesländern. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/geburten-mutter-alter-bundeslaender.html> [07.05.2024].
134. Lampert T et al. (2018). Messung des sozioökonomischen Status und des subjektiven sozialen Status in KiGGS Welle 2. *J Health Monitoring* 3(1).
135. Martinez GM & Daniels K (2023). Fertility of Men and Women Aged 15-49 in the United States: National Survey of Family Growth, 2015-2019. National Health Statistics Reports, No. 179. *NCHS*.
136. Keyes M et al. (2023). Mediators of the association between maternal body mass index and breastfeeding duration in 3 international cohorts. *Am J Clin Nutr* 118(1):255-3.
137. Perez MR et al. (2021). Breastfeeding Practices and Problems Among Obese Women Compared with Nonobese Women in a Brazilian Hospital. *Womens Health Rep* 2(1):219-26.
138. Bever Babendure J et al. (2015). Reduced breastfeeding rates among obese mothers: a review of contributing factors, clinical considerations and future directions. *Int Breastfeed J* 10:21.
139. Bjorset VK, Helle C, Hillesund ER & Overby NC (2018). Socio-economic status and maternal BMI are associated with duration of breast-feeding of Norwegian infants. *Public Health Nutr* 21(8):1465-73.
140. Zhao J et al. (2017). Does Caesarean Section Affect Breastfeeding Practices in China? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Matern Child Health J* 21(11):2008-24.
141. Sormunen-Harju H, Koivusalo S, Gissler M & Metsala J (2021). The risk of complications in second pregnancy by maternal BMI: The role of first-pregnancy complications, pregestational diabetes and chronic hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand* 100(3):489-96.
142. Ren M et al. (2018). Excessive gestational weight gain in accordance with the IOM criteria and the risk of hypertensive disorders of pregnancy: a meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 18(1):281.
143. Li F et al. (2021). Older Underweight Pregnant Women Beat Young Overweight/Obese Ones on Incidence of Gestational Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 14:3667-72.
144. Zhou J et al. (2024). Association between preconception body mass index and fertility in adult female: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*:e13804.
145. Grieger JA et al. (2019). Metabolic syndrome and time to pregnancy: a retrospective study of nulliparous women. *BJOG* 126(7):852-62.
146. Chae WR et al. (2022). Comorbid depression and obesity among adults in Germany: Effects of age, sex, and socioeconomic status. *J Affect Disord* 299:383-92.
147. Azami M, Badfar G, Soleymani A & Rahmati S (2019). The association between gestational diabetes and postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 149:147-55.
148. Moon JH et al. (2017). Increased risk of metabolic disorders in healthy young adults with family history of diabetes: from the Korea National Health and Nutrition Survey. *Diabetol Metab Syndr* 9:16.

149. Shargorodsky M, Kovo M, Schraiber L & Bar J (2017). Does a First-Degree Family History of Diabetes Impact Placental Maternal and Fetal Vascular Circulation and Inflammatory Response? *J Clin Endocrinol Metab* 102(9):3375-80.
150. Annis AM, Caulder MS, Cook ML & Duquette D (2005). Family history, diabetes, and other demographic and risk factors among participants of the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Prev Chronic Dis* 2(2):A19.
151. Monod C et al. (2023). Prevalence of gestational diabetes mellitus in women with a family history of type 2 diabetes in first- and second-degree relatives. *Acta Diabetol* 60(3):345-51.
152. Heuer T et al. (2015). Food consumption of adults in Germany: results of the German National Nutrition Survey II based on diet history interviews. *Br J Nutr* 113(10):1603-14.
153. Fryar CD & Ervin RB (2013). Caloric Intake From Fast Food Among Adults: United States, 2007-2010. *NCHS Data Brief*(114):1-7.
154. Bleich SN, Wolfson JA, Vine S & Wang YC (2014). Diet-Beverage Consumption and Caloric Intake Among US Adults, Overall and by Body Weight. *Am J Public Health* 104(3):e72-8.
155. Smith L et al. (2020). Chocolate Consumption and Indicators of Adiposity in US Adults. *Am J Med* 133(9):1082-87.
156. Slagter SN et al. (2016). Sex, BMI and age differences in metabolic syndrome: the Dutch Lifelines Cohort Study. *Endocr Connect* 6(4):278-88.
157. Tranidou A et al. (2021). Risk of developing metabolic syndrome after gestational diabetes mellitus – A systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 44(6):1139-49.
158. Burger PM et al. (2023). C-Reactive Protein and Risk of Cardiovascular Events and Mortality in Patients with Various Cardiovascular Disease Locations. *Am J Cardiol* 197:13-23.
159. van Wijk DF et al. (2016). C-Reactive Protein Identifies Low-Risk Metabolically Healthy Obese Persons: The European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Heart Assoc* 5(6).
160. Myers GL et al. (2004). CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the laboratory science discussion group. *Circulation* 110(25):e545-9.
161. Yang X et al. (2021). Association between serum level of C-reactive protein and risk of cardiovascular events based on cohort studies. *J Hum Hypertens* 35(12):1149-58.
162. Ekelund U et al. (2015). Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC). *Am J Clin Nutr* 101(3):613-21.
163. Prince SA et al. (2008). A comparison of direct versus self-report measures for assessing physical activity in adults: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act* 5:56.
164. Warner ET et al. (2012). Differential accuracy of physical activity self-report by body mass index. *Am J Health Behav* 36(2):168-78.
165. Wang JS et al. (2023). Trends in the Prevalence of Metabolically Healthy Obesity Among US Adults, 1999-2018. *JAMA Netw Open* 6(3):e232145.

166. Vilmi-Kerala T et al. (2015). The risk of metabolic syndrome after gestational diabetes mellitus – a hospital-based cohort study. *Diabetol Metab Syndr* 7:43.
167. Sartorio A, Adorni F & Lafortuna CL (2007). Prevalence of the metabolic syndrome in obese women. *Diabetes Metab* 33(5):393-4.
168. Nouhjah S et al. (2018). Early postpartum metabolic syndrome in women with or without gestational diabetes: Results from Life after Gestational Diabetes Ahvaz cohort study. *Diabetes Metab Syndr* 12(3):317-23.
169. Petursdottir Maack H et al. (2020). Pregnancy in metabolic healthy and unhealthy obese women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 99(12):1640-48.
170. Lei Q et al. (2016). Clustering of metabolic risk factors and adverse pregnancy outcomes: a prospective cohort study. *Diabetes Metab Res Rev* 32(8):835-42.
171. Aldridge E et al. (2022). Prevalence of Metabolic Syndrome in Women After Maternal Complications of Pregnancy: An Observational Cohort Analysis. *Front Cardiovasc Med* 9:853851.
172. Ju DH, Lee H & Ha SJ (2022). The presence of hypertension during pregnancy determines the future risk of metabolic syndrome: An observational study. *Medicine (Baltimore)* 101(42):e31272.
173. Chen L et al. (2023). The dynamic nexus: exploring the interplay of BMI before, during, and after pregnancy with Metabolic Syndrome (MetS) risk in Chinese lactating women. *BMC Public Health* 23(1):2423.
174. Andraweera PH et al. (2023). Early pregnancy cardio metabolic risk factors and the prevalence of metabolic syndrome 10 years after the first pregnancy. *PLOS ONE* 18(1):e0280451.
175. Flanagan EW et al. (2021). A role for the early pregnancy maternal milieu in the intergenerational transmission of obesity. *Obesity* 29(11):1780-6.
176. Hosseinpanah F et al. (2020). The association between transition from metabolically healthy obesity to metabolic syndrome, and incidence of cardiovascular disease: Tehran lipid and glucose study. *PLOS ONE* 15(9):e0239164.
177. Truthmann J et al. (2017). Physical health-related quality of life in relation to metabolic health and obesity among men and women in Germany. *Health Qual Life Outcomes* 15(1):122.
178. Zhou Z et al. (2021). Are people with metabolically healthy obesity really healthy? A prospective cohort study of 381,363 UK Biobank participants. *Diabetologia* 64(9):1963-72.
179. Hamer M & Stamatakis E (2012). Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 97(7):2482-8.
180. Talisman S, Friedlander Y & Hochner H (2022). Perinatal socio-behavioral and obstetric predictors of metabolically healthy and unhealthy obesity in adult offspring. *Obesity* 30(1):209-20.
181. Lassale C et al. (2018). Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *Eur Heart J* 39(5):397-406.

182. Wahabi HA et al. (2019). Postpartum Weight Retention and Cardiometabolic Risk among Saudi Women: A Follow-Up Study of RAHMA Subcohort. *Biomed Res Int* 2019:2957429.
183. Li W et al. (2015). Metabolic syndrome of weight change from pre-pregnancy to 1-5 years post-partum among Chinese women with prior gestational diabetes. *Diabet Med* 32(11):1492-9.
184. Phaloprakarn C, Suthasmalee S & Tangjitgamol S (2024). Impact of postpartum weight change on metabolic syndrome and its components among women with recent gestational diabetes mellitus. *Reprod Health* 21(1):44.
185. Phillips CM & Perry IJ (2013). Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults? *J Clin Endocrinol Metab* 98(10):e1610-9.
186. Lai JS et al. (2023). Changes in Diet Quality from Pregnancy to 6 Years Postpregnancy and Associations with Cardiometabolic Risk Markers. *Nutrients* 15(8).
187. Wehling H & Lusher J (2019). People with a body mass index  $\geq 30$  under-report their dietary intake: A systematic review. *J Health Psychol* 24(14):2042-59.
188. Despres JP et al. (2008). Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28(6):1039-49.
189. Kabootari M, Akbarpour S, Azizi F & Hadaegh F (2019). Sex specific impact of different obesity phenotypes on the risk of incident hypertension: Tehran lipid and glucose study. *Nutr Metab (Lond)* 16:16.
190. Mathis BJ, Tanaka K & Hiramatsu Y (2023). Metabolically healthy obesity: are interventions useful? *Curr Obes Rep* 12(1):36-60.
191. Cho MH et al. (2020). Socioeconomic inequality undermines relationship quality in romantic relationships. *J Soc Pers Relatsh* 37(5):1722-42.
192. Gislefoss RE, Lauritzen M, Langseth H & Morkrid L (2017). Effect of multiple freeze-thaw cycles on selected biochemical serum components. *Clin Chem Lab Med* 55(7):967-73.
193. Groenwold RHH, Goeman JJ, Cessie SL & Dekkers OM (2021). Multiple testing: when is many too much? *Eur J Endocrinol* 184(3):E11-4.
194. Okunogbe A et al. (2022). Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. *BMJ Glob Health* 7(9):e009773.
195. Takele WW et al. (2024). Effective interventions in preventing gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Commun Med (Lond)* 4(1):75.
196. Martínez-Vizcaíno V et al. (2023). Exercise during pregnancy for preventing gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders: An umbrella review of randomised controlled trials and an updated meta-analysis. *BJOG* 130(3):264-75.
197. He J, Hu K, Wang B & Wang H (2024). Effect of dietary and physical activity behaviors interventions on reducing postpartum weight retention among women with recent gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*:e13689.
198. American College of Obstetricians and Gynecologists & Society for Maternal-Fetal Medicine (2019). Obstetric Care Consensus No. 8: Interpregnancy Care. *Obstet Gynecol* 133(1):e51-e72.

199. Altin S, Mohrmann M & Wehner C (2022). Der Gesundheitskiosk als niedrigschwelliges Beratungsangebot in der Gesundheitsversorgung. *Gesundheits- und Sozialpolitik* 76(3):29-37.
200. Drake B et al. (2023). Community-Based Interventions to Address Obesity in the Context of Health Equity, in *Cancer Health Disparities: From Determinants of Disparities to Solutions for Equity*, Hughes Halbert C (Hrsg.). Springer. 129-45.
201. Grundy SM et al. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112(17):2735-52.
202. Wildman RP et al. (2008). The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering – Prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med* 168(15):1617-24.

## Anhang

## S1: Definitionen des Metabolischen Syndroms.

<b>MetS-Kriterium</b>	<b>IDF<sup>1</sup></b>	<b>NCEP/ATP-III (2001)<sup>2</sup></b>	<b>NCEP/ATP-III (2005)<sup>3</sup></b>	<b>Wildman<sup>4</sup></b>
<b>Tailienumfang</b>	Populationsspezifische Cut-offs	M > 102 cm F > 88 cm	M > 102 cm F > 88 cm	-
<b>Triglyceride</b>	≥ 150 mg/dl*	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl*	≥ 150 mg/dl
<b>HDL</b>	M < 40 mg/dl* F < 50 mg/dl*	M < 40 mg/dl F < 50 mg/dl	M < 40 mg/dl* F < 50 mg/dl*	M < 40 mg/dl* F < 50 mg/dl*
<b>Blutdruck</b>	≥ 130 mmHg sys oder ≥ 85 mmHg dia*	≥ 130 mmHg sys oder ≥ 85 mmHg dia	≥ 130 mmHg sys oder ≥ 85 mmHg dia*	≥ 130 mmHg sys oder ≥ 85 mmHg dia*
<b>Nüchtern-Glukose</b>	≥ 100 mg/dl*	≥ 110 mg/dl	≥ 100 mg/dl*	≥ 100 mg/dl*
<b>HOMA-IR</b>	-	-	-	> 5,13
<b>hsCRP</b>	-	-	-	> 0,1 mg/l
<b>MetS</b>	≥ 3 Kriterien	≥ 3 Kriterien	≥ 3 Kriterien	≥ 2 Kriterien

<sup>1</sup>[73]; <sup>2</sup>[82]; <sup>3</sup>[201]; <sup>4</sup>[202].

\* Ein MetS-Kriterium wird erfüllt, wenn der dazugehörige Grenzwert überschritten wird oder Medikamente eingesetzt werden, um den Risikofaktor zu behandeln.

cm, Zentimeter; dia, diastolisch; dl, Deziliter; F, Frauen; HOMA-IR, Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance; HDL, High-Density-Lipoprotein; IDF, International Diabetes Federation; l, Liter; M, Männer; MetS, Metabolisches Syndrom; mg, Milligramm; mmHg, Millimeter-Quecksilbersäule; NCEP/ATP III, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; sys, systolisch.

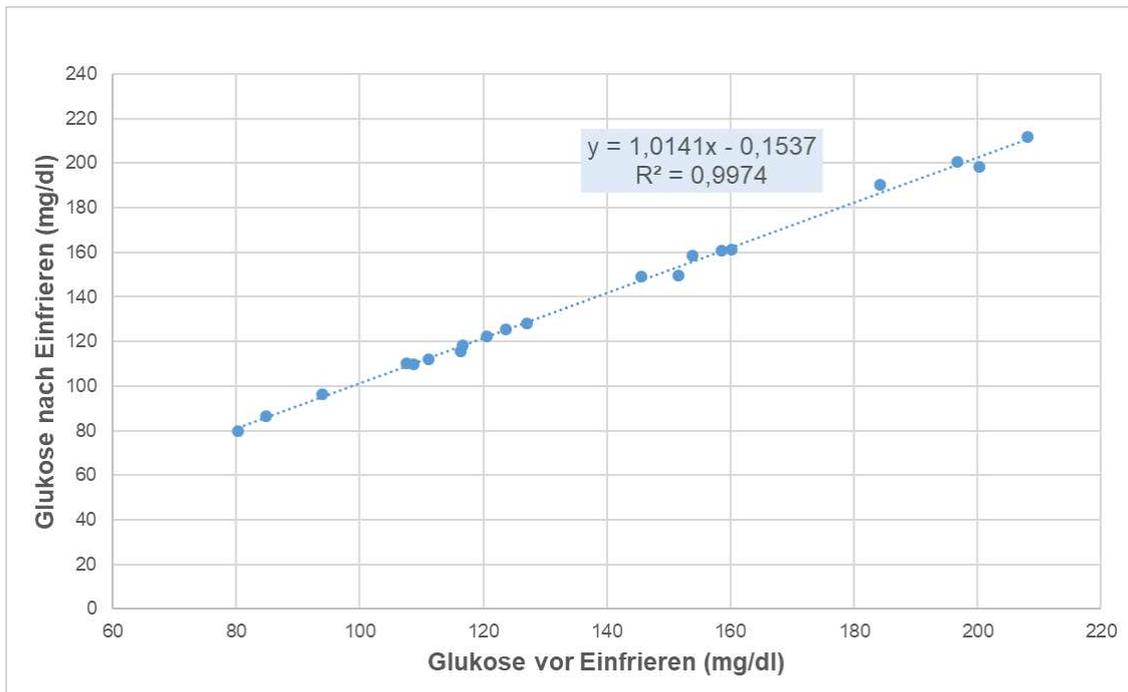
## S2. Selbstberichtete Hypertoniediagnose innerhalb der Sekundärbefragung.

<b>Hypertonie- diagnose</b>	<b>Diagnosezeitpunkt</b>		<b>Kategorie</b>
	<b>Zeitraum</b>	<b>Geburt welches Kind</b>	
Nein	-	-	Normotensiv
Besteht aktuell	Vor der SS	Kind geboren vor PEACHES-Kind	Selbstberichtete CH
	Während der SS	Kind geboren vor PEACHES-Kind	Selbstberichtete CH
		PEACHES-Kind	Selbstberichtete GH
	Nach der SS	Kind geboren vor PEACHES-Kind	Selbstberichtete CH
		PEACHES-Kind	Normotensiv
Bestand früher, aktuell nicht mehr	Vor der SS	Kind geboren vor PEACHES-Kind	-
	Während der SS	Kind geboren vor PEACHES-Kind	-
		PEACHES-Kind	Selbstberichtete GH
	Nach der SS	Kind geboren vor PEACHES-Kind	-
		PEACHES-Kind	Normotensiv

Als PEACHES-Kind wird das Kind verstanden, dessen Geburt zu dem Studieneinschluss der Frau führte.

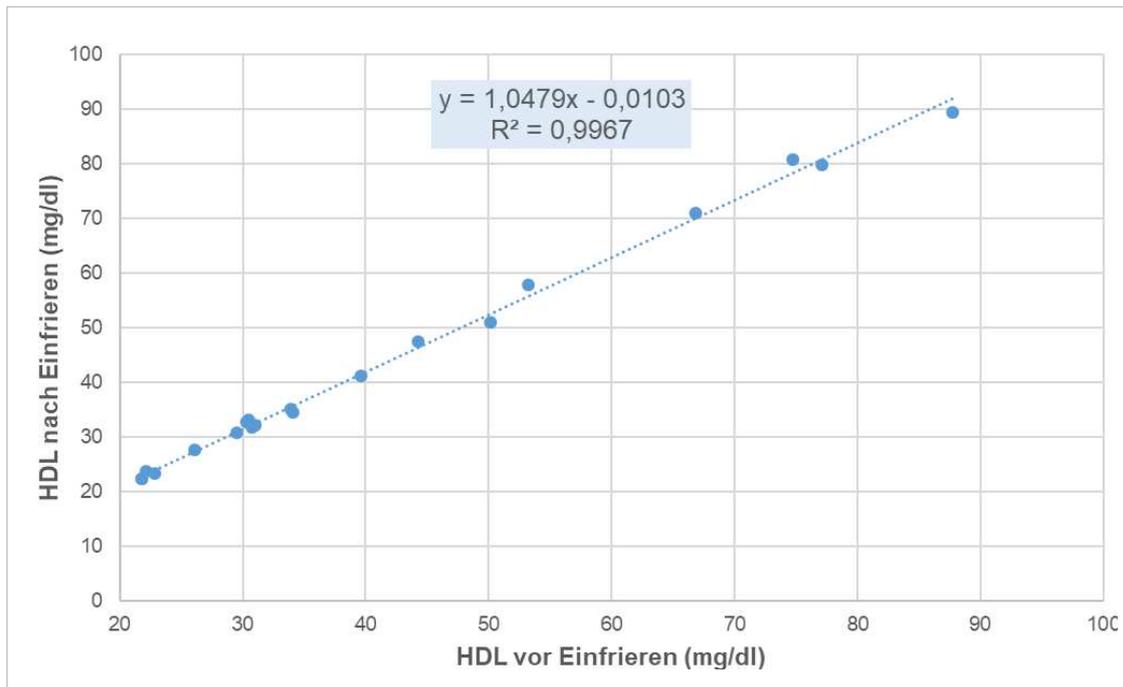
CH, Chronische Hypertonie; GH, Gestationshypertonie; PEACHES, Programming of Enhanced Adiposity Risk in Childhood – Early Screening; SS, Schwangerschaft.

## S3. Überprüfung der Probenstabilität von Glukose im NaF-Plasma bei Zwischenlagerung.



Probe	Glukose vor Einfrieren (mg/dl)	Glukose nach Einfrieren (mg/dl)
F 1	127,1	128,1
F 2	200,3	198,2
F 3	151,6	149,8
F 4	116,4	115,7
F 5	80,3	79,7
F 6	196,7	200,5
F 7	120,5	122,5
F 8	111,1	112,0
F 9	145,6	149,0
F 10	108,7	109,9
F 11	123,7	125,5
F 12	208,0	211,7
F 13	153,9	158,6
F 14	184,2	190,3
F 15	107,5	110,4
F 16	93,9	96,4
F 17	158,6	160,7
F 18	116,7	118,4
F 19	84,8	86,5
F 20	160,1	161,4

## S4. Überprüfung der Probenstabilität von HDL im Serum bei Zwischenlagerung.



Probe	HDL vor Einfrieren (mg/dl)	HDL nach Einfrieren (mg/dl)
H 1	80,8	74,7
H 2	89,5	87,7
H 3	30,8	29,5
H 4	79,8	77,1
H 5	34,5	34,1
H 6	23,3	22,8
H 7	32,7	30,3
H 8	23,6	22,1
H 9	27,6	26,1
H 10	31,8	30,7
H 11	32,1	31,0
H 12	47,5	44,3
H 13	35,1	33,9
H 14	33,1	30,5
H 15	22,2	21,8
H 16	57,9	53,2
H 17	22,2	21,8
H 18	50,9	50,1
H 19	71,0	66,8
H 20	41,2	39,6

## S5. Punktwerte des Food Frequency Questionnaire.

Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen folgende Lebensmittel zu sich genommen?	Nie	1 Mal/Monat	2-3 Mal/Monat	1-2 Mal/Woche	3-4 Mal/Woche	5-6 Mal/Woche	1 Mal/Tag	2 Mal/Tag	3 Mal/Tag	4-5 Mal/Tag	> 5 Mal/Tag
Zuckerhaltige Erfrischungsgetränke (z. B. Cola, Limonade, Eistee, Malzbier, Energiegetränke)	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0
Vollkornbrot oder Vollkornbrötchen	0	0	0	1	1	1	2	2	2	2	2
Frisches Obst (z. B. Apfel, Banane)	0	0	0	1	1	1	2	2	2	2	2
Gegartes Gemüse	0	1	2,5	6	14	22	28	56	84	126	168
Rohes Gemüse (z. B. Kopfsalat, Rohkost)	0	1	2,5	6	14	22	28	56	84	126	168
Hamburger oder Döner Kebab	0	1	2,5	6	14	22	28	56	84	126	168
Bratwurst oder Currywurst	0	1	2,5	6	14	22	28	56	84	126	168
Schokolade oder Schokoriegel (auch Pralinen)	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0
Kartoffelchips	0	1	2,5	6	14	22	28	56	84	126	168
Salzgebäck oder Cracker (z. B. Salzstangen)	0	1	2,5	6	14	22	28	56	84	126	168

## S6. Umkodierung der Lebensmittelgruppen Gemüse, Fast-Food und Knabberartikel.

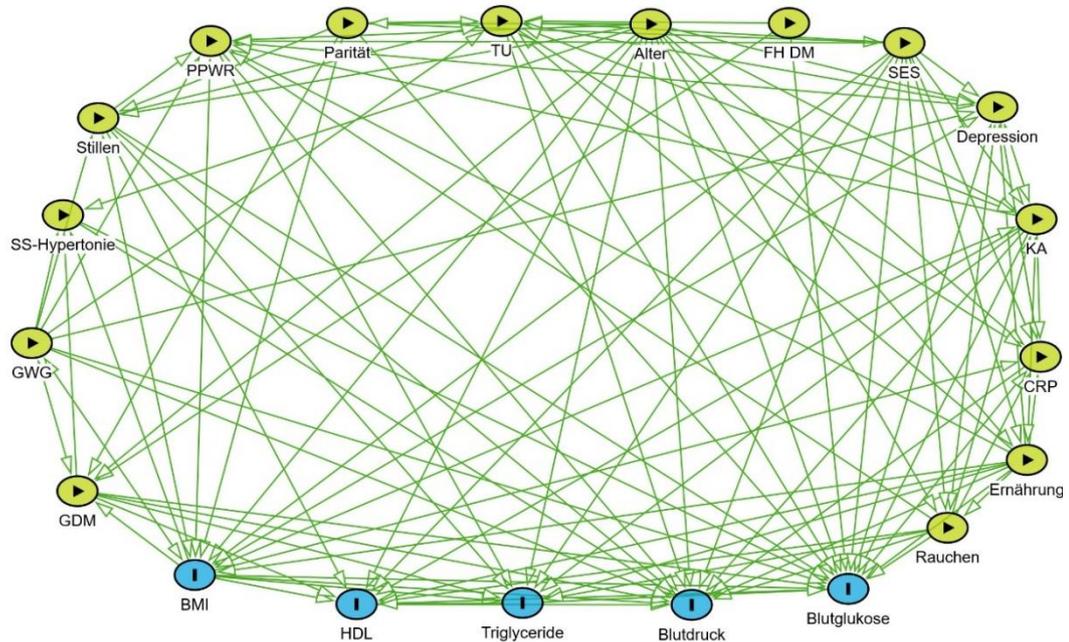
<b>Lebensmittelgruppen</b>	<b>Addierte Lebensmittel</b>	<b>Summe addierter Punkte</b>	<b>Punktwert</b>
Gemüse	Gegartes Gemüse + rohes Gemüse	$\leq 2,5$	0
		2,6-22,4	1
		$\geq 22,5$	2
Fast-Food	Hamburger oder Döner Kebab + Bratwurst oder Currywurst	$\leq 2,5$	2
		2,6-22,4	1
		$\geq 22,5$	0
Knabberartikel	Kartoffelchips + Salzgebäck oder Cracker	$\leq 2,5$	2
		2,6-22,4	1
		$\geq 22,5$	0

## S7. Screeningfragebogen für depressiven Störungen (PHQ-D).

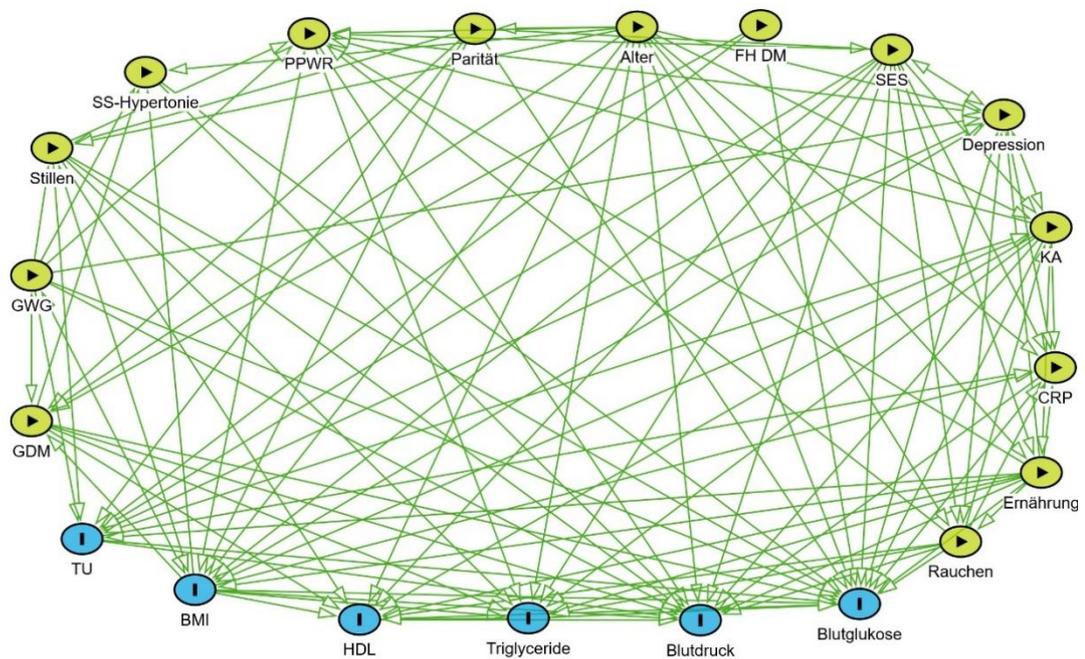
Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
a. Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten				
b. Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit				
c. Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen, oder vermehrter Schlaf				
d. Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben				
e. Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen				
f. Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben				
g. Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen				
h. Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?				
i. Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten				

## S8. DAG-Model.

## a. Frauen mit Adipositas



## b. Frauen ohne Adipositas

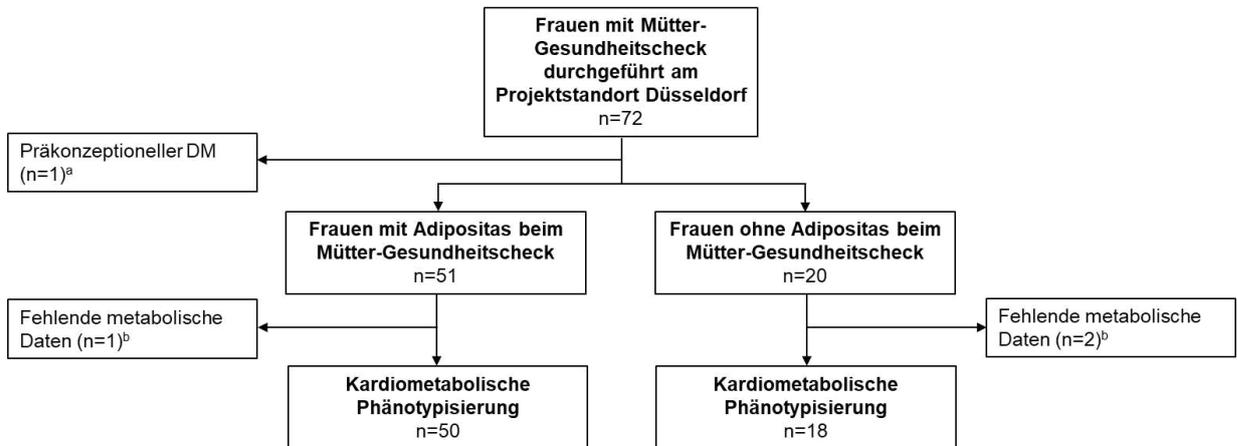


BMI, Body Mass Index; CRP, C-reaktives Protein; FH DM, Familienanamnese für Diabetes mellitus; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; GWG, Gestational weight gain; HDL, High-Density-Lipoprotein; KA, Körperliche Aktivität; PPWR, Postpartum weight retention; SES, Socioeconomic status; SS, Schwangerschaft, TU, Taillenumfang.

 Outcome

 Exposition

S9. Flussdiagramm der Eigenerhebung des PEACHES Mütter-Gesundheitschecks für die kardiometabolische Phänotypisierung.



<sup>a</sup>Einschlusskriterien für statistische Analyse nicht erfüllt; <sup>b</sup>Fehlende Daten für mindestens eine der folgenden Messungen: systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, Nüchtern-Blutglukose, HDL, Triglyceride oder Taillenumfang.

DM, Diabetes mellitus; HDL, High-Density-Lipoprotein.

S10. Verteilung der präkonzeptionellen BMI-Gruppen bei Frauen mit und ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks.

Variable	<b>Frauen <u>mit</u> Adipositas zum Zeitpunkt Mütter- Gesundheitscheck (n = 588)</b>	<b>Frauen <u>ohne</u> Adipositas zum Zeitpunkt Mütter- Gesundheitscheck (n = 458)</b>
<b>Präkonzeptionelle BMI-Gruppe</b>		
- Adipositas ( $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ )	542 (92,2%)	38 (8,3 %)
- Übergewicht (25,0-29,9 $\text{kg/m}^2$ )	45 (7,7 %)	127 (27,7 %)
- Normalgewicht ( $\leq 24,9 \text{ kg/m}^2$ )	1 (0,2 %)	293 (64,0 %)

Daten dargestellt als n (%).

BMI, Body-Mass-Index, kg, Kilogramm;  $\text{m}^2$ , Quadratmeter.

S11. Alter bei Entbindung in Abhängigkeit von einer vorangegangenen GDM-Diagnose bei Frauen mit und ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks.

Variablen	Alter bei Entbindung von Frauen <u>mit</u> Adipositas zum Zeitpunkt Mütter-Gesundheitscheck ( <i>n</i> = 598)		Alter bei Entbindung von Frauen <u>ohne</u> Adipositas zum Zeitpunkt Mütter-Gesundheitscheck ( <i>n</i> = 474)	
	<i>n</i>		<i>n</i>	
<b>GDM-Diagnose</b>				
- positiv	227	34,1 (4,9)	231	35,0 (4,8)
- negativ	329	32,9 (5,1)	235	34,5 (4,5)

Daten dargestellt als MW ± SD.

GDM, Gestationsdiabetes mellitus; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung (Standard deviation).

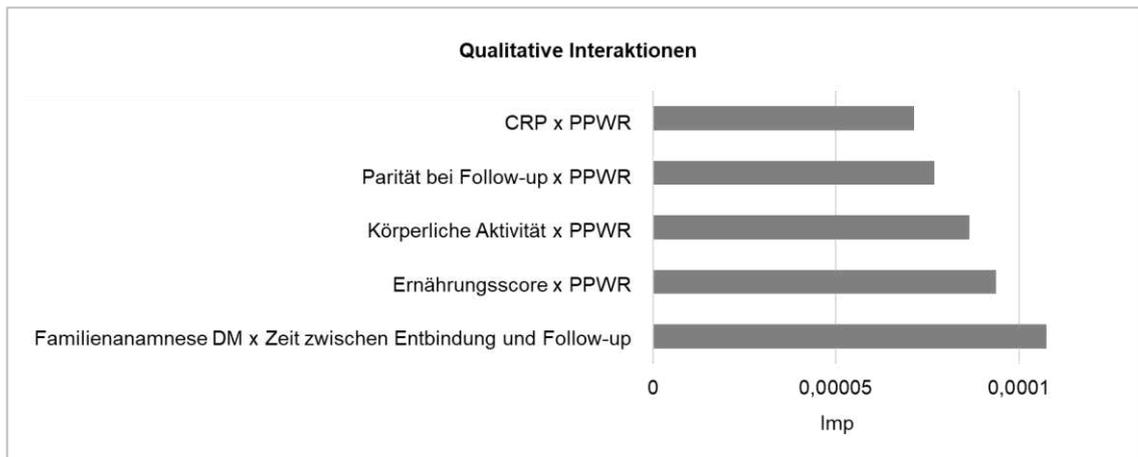
S12. Ergebnisse des Depressionsscreenings bei Frauen mit und ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks.

Variable	<b>Frauen <u>mit</u> Adipositas zum Zeitpunkt Mütter- Gesundheitscheck</b> (n = 597)	<b>Frauen <u>ohne</u> Adipositas zum Zeitpunkt Mütter- Gesundheitscheck</b> (n = 472)
<b>Depression</b>		
<i>Major Depression</i>	34 (5,7%)	9 (1,9%)
Andere depressive Störung	44 (7,4%)	19 (4,0%)

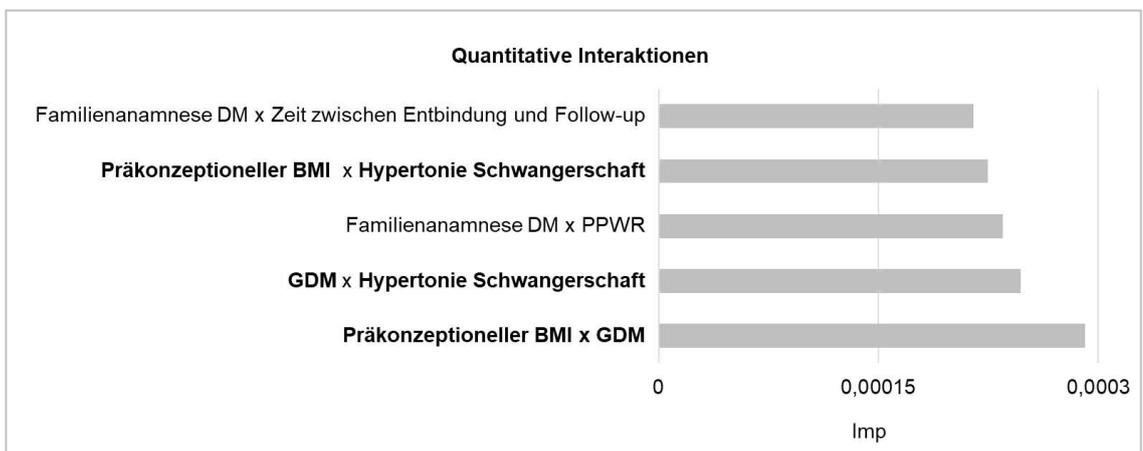
Daten dargestellt als n (%).

S13. Die wichtigsten Interaktionen innerhalb der prä-/peripartalen Variablen und innerhalb der postpartalen Variablen bei Frauen mit Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks.

a)



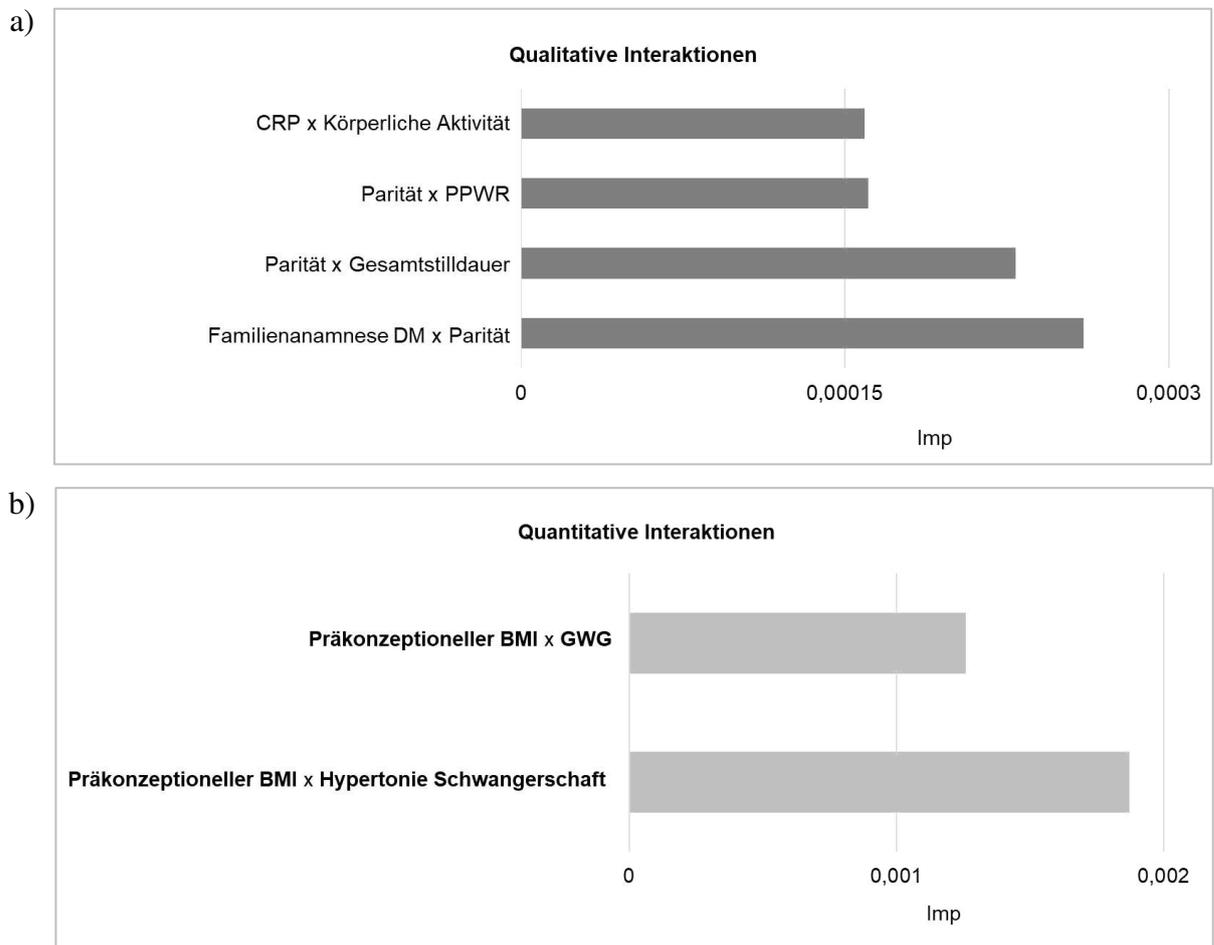
b)



a) Qualitative Interaktionen: Variable A hat einen positiven oder negativen Effekt auf das Outcome, der abgeschwächt wird, wenn Variable B mit A interagiert; b) Quantitative Interaktionen: Variable A hat einen positiven oder negativen Effekt auf das Outcome, der sich verstärkt, wenn Variable B mit A interagiert. Prä-/peripartale Variablen sind fett und postpartale (zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks erhobene) Variablen sind nicht fett gedruckt. Ein Multiplikationszeichen trennt die miteinander interagierenden Variablen.

BMI, Body-Mass-Index; CRP, C-reaktives Protein; DM, Diabetes mellitus; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; Imp, Importanz; PPWR, Postpartum weight retention.

S14: Die wichtigsten Interaktionen innerhalb der prä-/peripartalen Variablen und innerhalb der postpartalen Variablen bei Frauen ohne Adipositas zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks.



a) Qualitative Interaktionen: Variable A hat einen positiven oder negativen Effekt auf das Outcome, der abgeschwächt wird, wenn Variable B mit A interagiert; b) Quantitative Interaktionen: Variable A hat einen positiven oder negativen Effekt auf das Outcome, der sich verstärkt, wenn Variable B mit A interagiert. Prä-/peripartale Variablen sind fett und postpartale (zum Zeitpunkt des Mütter-Gesundheitschecks erhobene) Variablen sind nicht fett gedruckt. Ein Multiplikationszeichen trennt die miteinander interagierenden Variablen.

BMI, Body-Mass-Index; CRP, C-reaktives Protein; DM, Diabetes mellitus; GWG, Gestational weight gain; Imp, Importanz; PPWR, Postpartum weight retention.

### Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Regina Ensenaue und Prof. Dr. Tanja Fehm für ihre Betreuung, wertvolle Anleitung und konstruktive Kritik an meiner Arbeit. Auch Herrn Stefan Buchka möchte ich für seine hilfreiche Unterstützung und Expertise bei der statistischen Analyse der Daten meinen Dank aussprechen.

Zusätzlich möchte ich mich bei meinen ehemaligen Arbeitskollegen, Liesa Schumacher und Dr. Soner Öner-Sieben von der AG Ensenaue der Kinderklinik der Universitätsklinik Düsseldorf, sowie beim PEACHES-Team in München bedanken. Ihre Unterstützung bei der Organisation und Durchführung der Forschungsarbeit war entscheidend für den Erfolg dieser Doktorarbeit.

Ebenso möchte ich Herrn Peter Brüseke meinen herzlichen Dank aussprechen, der mir maßgeblich bei der Beschaffung der Körperanalysewaage für die maternale Follow-up-Untersuchung geholfen hat und somit wesentlich zum lang ersehnten Beginn der klinischen Untersuchungen beigetragen hat. Auch richte ich meinen herzlichen Dank an Prof. Dr. Jürgen in der Schmitt, der mir durch eine großzügige Freistellung von meinen beruflichen Aufgaben die Möglichkeit gegeben hat, mich intensiv dem Fertigschreiben meiner Doktorarbeit zu widmen.

In diesem Zuge möchte ich auch meinen Arbeitskollegen der Fachklinik Busmannshof und des Instituts für Allgemeinmedizin der Universitätsklinik Essen danken, die mich auf meinem Weg mit Rat, einem offenen Ohr und lieben Worten begleitet haben. Insbesondere danke ich Dr. Katja Dehnen und Dr. Antje Damms-Machado für das Korrekturlesen. Ihre sorgfältige Durchsicht und wertvollen Anmerkungen haben maßgeblich zur Verbesserung dieser Arbeit beigetragen.

Zu guter Letzt richte ich meinen tiefsten Dank an meine Familie und meine Freunde, deren unermüdliche Unterstützung, Geduld und Ermutigung maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit geführt haben.