

Aus dem Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin
Abteilung für Epidemiologie im Kindes- und Jugendalter
Schwerpunkt Gesundheitsforschung
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Leiter: Prof. Dr. med. Rüdiger von Kries, M.Sc.

**Untersuchung des Zusammenhangs von Gestationsdiabetes und
späterem Übergewicht der Nachkommen unter Berücksichtigung des Einflusses von
erhöhtem Geburtsgewicht**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dr. med. univ. Christian Sebelesky, MPH

aus
München

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Rüdiger von Kries, M.Sc.

Mitberichterstatterin: Prof. Dr. Eva Grill, MPH

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 27.06.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hintergrund	1
1.1.1	Gestationsdiabetes	1
1.1.1.1	Definition	1
1.1.1.2	Pathophysiologie	2
1.1.1.3	Epidemiologie	3
1.1.2	Large for Gestational Age und fetale Makrosomie	5
1.1.2.1	Definitionen	5
1.1.2.2	Einfluss auf Übergewicht, Adipositas und BMI	6
1.1.3	Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter	7
1.1.3.1	Definition	7
1.1.3.2	Epidemiologie	9
1.1.3.3	Folgen	10
1.1.4	Gestationsdiabetes und seine Folgen	10
1.1.4.1	Gestationsdiabetes und erhöhtes Geburtsgewicht	10
1.1.4.2	Gestationsdiabetes und Übergewicht bzw. Adipositas der Nachkommen	12
1.1.4.3	Gestationsdiabetes und BMI Z-Score der Nachkommen	13
1.1.5	KIGGS	15
1.1.5.1	Erhebungswellen	15
1.1.5.2	KIGGS-Basiserhebung: Kurzprofil	15
1.1.5.3	Module, Untersuchungsteile, Themen und Ziele	16
1.2	Fragestellungen und Ziele	17
2	Material und Methoden	18
2.1	Studiendesign	18
2.2	Stichprobe	19
2.3	Instrumente	20
2.4	Qualitätsstandards	21
2.5	Datenschutz und Ethik	23
2.6	Statistische Methoden	23
2.6.1	Variablen	23
2.6.2	Statistische Verfahren	25
3	Ergebnisse	28
3.1	Studienpopulation und deren Eigenschaften	28
3.2	Beziehungen zwischen GDM, LGA und erhöhtem Gewicht der Nachkommen	30
3.2.1	Einfluss von GDM und LGA auf Übergewicht	30
3.2.2	Einfluss von GDM und LGA auf BMI Z-Score	31
3.2.3	Einfluss von GDM auf LGA	32
3.2.4	Zusammenfassung der Beziehungen zwischen GDM, LGA und Übergewicht	33

3.2.5	Zusammenfassung der Beziehungen zwischen GDM, LGA und BMI Z-Score.....	34
3.3	LGA als potentielles Bindeglied zwischen GDM und erhöhtem Gewicht der Nachkommen	34
3.3.1	Einfluss von GDM auf Übergewicht bei Stratifizierung nach Geburtsgewichtskategorien.....	34
3.3.2	Einfluss von GDM auf BMI Z-Score bei Stratifizierung nach Geburtsgewichtskategorien.....	35
3.3.3	Mediationsanalyse	36
3.3.3.1	Mediationsanalyse nach Judd und Kenny (Difference of Coefficients Approach).....	36
3.3.3.2	Mediationsanalyse nach Imai et al. (Causal Mediation Analysis)	37
4	Diskussion	38
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	38
4.2	Diskussion der Methoden	38
4.3	Diskussion der Ergebnisse.....	40
4.4	Ausblick.....	44
5	Literaturverzeichnis	45
6	Zusammenfassung	54
7	Anhang	55
8	Danksagung	60
9	Eidesstattliche Versicherung	61

Abkürzungsverzeichnis

ACME	Average Causal Mediation Effect
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ADA	American Diabetes Association
AFB	Ausländerfragebogen (KIGGS)
AGA	Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter
AOR	Adjusted Odds Ratio
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH
β	Nicht-standardisiertes Beta (Koeffizient in der linearen Regression)
BMI	Body Mass Index
CAPI	Computergestütztes Ärztliches Interview
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DGEpi	Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie
EBDG	Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional
ECOG	European Childhood Obesity Group
EFB	Elternfragebogen (KIGGS)
EsKiMo	Ernährungsmodul (KIGGS)
F	Teststatistik des F-Approximation-Tests
FFQ	Food Frequency Questionnaire
GCT	Glucose Challenge Test
GDM	Gestationsdiabetes (mellitus)
GSF	Forschungszentrums für Umwelt- und Gesundheit (heute: Helmholtz Zentrum München)
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin (Hämoglobin A1c)
KFB	Kinderfragebogen (KIGGS)
KIGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
KUS	Kinder-Umwelt-Survey (KIGGS)
MoMo	Motorik-Modul (KIGGS)
MTA	Medizinisch-Technische Assistentin
MW	Mittelwert
n	Fallzahl (Häufigkeit)
IADPSG	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

IDEFICS	Identification and prevention of Dietary- and lifestyle-induced health Effects In Children and infantS
IOTF	International Obesity Task Force
KI	Konfidenzintervall
LGA	Large for Gestational Age
LMS	Die LMS-Methode ermöglicht die Berechnung von Perzentilen, da sich die Verteilung eines Messwerts (z. B. BMI) bei jeder Kovariaten (z.B. Alter) durch 3 Parameter charakterisieren lässt: Box-Cox-Power-Transformation (L), Median (M) und Variationskoeffizient (S)
NPG	Nüchternplasmaglukose
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
p	P-Wert
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SDSLMS	Standard Deviation Scores nach der LMS-Methode
SGA	Small for Gestational Age
T1DM	Typ-1-Diabetes
T2DM	Typ-2-Diabetes
WHO	World Health Organization

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Charakteristika der Studienteilnehmer (3 bis 17 Jahre) und ihrer Mütter, KIGGS 2003-06 (n=10.974) (Spaltenprozente, ungewichtete Fallzahlen, gewichtete Prozentzahlen).....	29
Tabelle 2. Zusammenhang von Gestationsdiabetes (GDM) bzw. Large for Gestational Age (LGA) und Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren (n=10.974), KIGGS 2003-06 (Zeilenprozente, ungewichtete Fallzahlen, gewichtete Prozentzahlen).....	30
Tabelle 3. Zusammenhang von Gestationsdiabetes (GDM) und Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren (n=10.974), nicht-adjustiert und adjustiert (Modell 1a und 1b), KIGGS 2003-06.	30
Tabelle 4. Zusammenhang von Large for Gestational Age (LGA) und Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren (n=10.974), nicht-adjustiert und adjustiert, KIGGS 2003-06.	31
Tabelle 5. Unterschiede hinsichtlich BMI Z-Score zwischen Studienteilnehmern (3 bis 17 Jahre) mit und ohne erhöhtem Geburtsgewicht (LGA) bzw. von Müttern mit und ohne Gestationsdiabetes (GDM) (n=10.974), KIGGS 2003-06 (Spaltenprozente, ungewichtete Fallzahlen, gewichtete Prozentzahlen).....	31
Tabelle 6. Zusammenhang von Gestationsdiabetes (GDM) und BMI-Z-Score bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren (n=10.974), nicht-adjustiert und adjustiert (Modell 2a und 2b), KIGGS 2003-06.	32
Tabelle 7. Zusammenhang von Large for Gestational Age (LGA) und BMI Z-Score bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren (n=10.974), nicht-adjustiert und adjustiert, KIGGS 2003-06.	32
Tabelle 8. Zusammenhang von Gestationsdiabetes (GDM) und Large for Gestational Age (LGA) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren (n=10.974), KIGGS 2003-06 (Zeilenprozente, ungewichtete Fallzahlen, gewichtete Prozentzahlen).	32
Tabelle 9. Zusammenhang von Gestationsdiabetes (GDM) und Large for Gestational Age (LGA) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren (n=10.974), nicht-adjustiert und adjustiert, KIGGS 2003-06.....	33
Tabelle 10. Zusammenhang von Gestationsdiabetes (GDM) und Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren (n=10.974), stratifiziert nach Geburtsgewichtskategorien, KIGGS 2003-06 (ungewichtete Fallzahlen).....	35

Tabelle 11. Unterschiede zwischen Studienteilnehmern (3 bis 17 Jahre) von Müttern mit und ohne Gestationsdiabetes (GDM) hinsichtlich BMI Z-Score (n=10.974), stratifiziert nach Geburtsgewichtskategorien, KIGGS 2003-06 (ungewichtete Fallzahlen).....	35
Tabelle 12. Mediationsanalyse mit Gestationsdiabetes (GDM) als unabhängige Variable, Large for Gestational Age (LGA) als potentieller Mediator und Übergewicht bzw. BMI Z-Score als abhängige Variable bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren (n=10.764), KIGGS 2003-06.	37
Tabelle 13. Charakteristika der Studienteilnehmer (3 bis 17 Jahre) und ihrer Mütter, unterteilt nach unabhängiger Variable (GDM) (n=10.974), KIGGS 2003-06 (Zeilenprozent, ungewichtete Fallzahlen, gewichtete Prozentzahlen).....	55
Tabelle 14. Charakteristika der Studienteilnehmer (3 bis 17 Jahre) und ihrer Mütter, unterteilt nach unabhängiger Variable (LGA) (n=10.974), KIGGS 2003-06 (Zeilenprozent, ungewichtete Fallzahlen, gewichtete Prozentzahlen).....	56
Tabelle 15. Charakteristika der Studienteilnehmer (3 bis 17 Jahre) und ihrer Mütter, unterteilt nach abhängiger Variable (Übergewicht) (n=10.974), KIGGS 2003-06 (Zeilenprozent, ungewichtete Fallzahlen, gewichtete Prozentzahlen).....	57
Tabelle 16. Charakteristika der Studienteilnehmer (3 bis 17 Jahre) und ihrer Mütter, unterteilt nach abhängiger Variable (BMI Z-Score) (n=10.974), KIGGS 2003-06 (Spaltenprozent, ungewichtete Fallzahlen, gewichtete Prozentzahlen).....	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Gesamte Studienpopulation, Ausschlusskriterien und Stichprobe.....	20
Abbildung 2. Zusammenfassung der Beziehungen zwischen GDM, LGA und Übergewicht.	33
Abbildung 3. Zusammenfassung der Beziehungen zwischen GDM, LGA und BMI Z-Score.	34
Abbildung 4. DAG mit Übergewicht bzw. BMI Z-Score als abhängiger Variable sowie deren Beziehungen zu allen unabhängigen Variablen.	59

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

1.1.1 Gestationsdiabetes

1.1.1.1 Definition

Gestationsdiabetes mellitus (GDM, ICD-10: O24.4G) beschreibt eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft diagnostiziert wird. Hierzu dient ein 75g oraler Glukosetoleranztest (OGTT) unter standardisierten Bedingungen und mithilfe der Glukosemessung in venösem Plasma. Für die korrekte Diagnose ist bereits ein pathologisch erhöhter Glukosewert ausreichend, wobei die dafür nötigen Grenzwerte auf internationaler Konsensbildung durch Experten beruhen (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) Consensus Panel 2010).¹ Diesen liegen die Ergebnisse einer groß angelegten epidemiologischen Studie mit klinisch relevanten Endpunkten hinsichtlich mütterlichem und neonatalem Outcome zugrunde (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study). Hierbei gelten Werte ab 92 mg/dl (Nüchternplasmaglukose = NPG), 180 mg/dl (Plasmaglukose nach 1 Stunde) oder 153 mg/dl (Plasmaglukose nach 2 Stunden) als diagnostisch. Allerdings sind die Übergänge zwischen einer normalen Glukosetoleranz in der Schwangerschaft und einem inzipienten Gestationsdiabetes fließend. Nach internationalem Konsens (IADPSG Consensus Panel 2010, American Diabetes Association (ADA) 2010) bezeichnet dieser eine Hyperglykämie unterhalb der Grenzen eines manifesten Diabetes (NPG \geq 126 mg/dl, 2h-Wert \geq 200 mg/dl).^{1,2} Ein bereits vor der Schwangerschaft bestehender, manifester Diabetes ist somit hiervon abzugrenzen. Dies gilt ebenfalls für einen Typ-1- (T1DM) oder Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) oder spezifische Diabetesformen, die erstmals während der Schwangerschaft diagnostiziert werden. Deren Klassifizierung entspricht jener außerhalb einer Schwangerschaft.

Aktuelle Empfehlungen der IADPSG sehen die Kontrolle der Nüchternplasmaglukose (NPG) oder eines zufälligen Plasmaglukosewertes sowie des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c) beim ersten pränatalen Arztbesuch vor. Die Diagnose GDM kann bereits gestellt werden, wenn eine NPG von mindestens 92 mg/dl vorliegt. Bei einer NPG unter 92 mg/dl, sollte ein 2h-75g-OGTT zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden.¹

1.1.1.2 Pathophysiologie

Im Verlauf der Schwangerschaft kommt es zu signifikanten Veränderungen im mütterlichen Stoffwechsel.³ Während der frühen Phase sind diese durch die fortschreitende Zunahme des mütterlichen Fettgewebes vornehmlich anabol. In der späteren Schwangerschaft sind hingegen katabole Prozesse vorherrschend: erhöhte Lipolyse, Zunahme der Glykämie, Insulinämie und postprandialen Fettsäuren sowie verminderte Fettspeicher. Diese Veränderungen werden teilweise durch Hormone und andere von der Plazenta sezernierte Mediatoren induziert. Es kommt zum Auftreten einer physiologischen peripheren Insulinresistenz.³ Diese wird sowohl durch ein fortgeschrittenes Alter der Schwangeren als auch durch bereits bestehendes Übergewicht verschlechtert, zwei in westlichen Ländern mittlerweile typisch gewordene Bedingungen. Die Auswirkungen der Schwangerschaft auf die Glukose-Homöostase werden im Allgemeinen nach Abstoßung der Plazenta gemildert, so dass innerhalb von 6 bis 12 Wochen nach Geburt erneut eine Euglykämie eintritt. Der negative Einfluss vorbestehenden Übergewichtes bzw. bereits vorhandener Adipositas wird weiterhin durch folgende Beobachtung gestützt: Körperliche Aktivität, sowohl vor der Schwangerschaft als auch in der frühen Schwangerschaft, wirkt sich durch den Körpergewichtsverlust und die Verbesserung der Insulinresistenz in reziproker Weise auf das GDM-Risiko aus.⁴ Sofern die Insulinsekretion nicht in adäquater Weise zunimmt, um die Insulinresistenz in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft auszugleichen, entwickelt sich eine Glukoseintoleranz und damit potentiell ein GDM.³ Die Beeinträchtigung der Betazellfunktion stellt einen weiteren entscheidenden Faktor für die Pathogenese des GDM dar. Sie ist jedoch nicht spezifisch für die Schwangerschaft, da sie sowohl vorbestehend als auch nach der Schwangerschaft weiterhin existent sein kann. Darüber hinaus ist eine eingeschränkte Betazellfunktion in den meisten Fällen progredient und stellt ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines manifesten Diabetes nach der Schwangerschaft dar.⁵ So könnte GDM auch als frühes Stadium eines T2DM interpretiert werden, der sich während der Schwangerschaft entwickelt.⁵

In mehreren Studien konnte bisher gezeigt werden, dass die Entstehung von GDM u.a. auf genetische Faktoren zurückzuführen ist. Dies wird bspw. durch die Tatsache gestützt, dass GDM bei mindestens 30% der vormals Erkrankten erneut auftritt.⁶ Zudem konnte der Nachweis erbracht werden, dass – unabhängig vom Wohnort – ethnische Unterschiede hinsichtlich des Risikos für GDM existieren.⁷ Überdies wurden zahlreiche Varianten von GDM-Risikogenen identifiziert, die an der Insulinsekretion und -resistenz sowie dem Lipid- und Glukosestoffwechsel beteiligt sind.⁸ Letzterer stellt das Bindeglied zwischen vielen der

identifizierten GDM-Genvarianten und einem erhöhten Risiko für T2DM dar,⁹ was das Konzept eines Kontinuums zwischen GDM und T2DM stützt. Aufgrund der pathophysiologischen Ähnlichkeiten zwischen GDM und T2DM wurden in den letzten Jahren einige Metabolomics-Studien initiiert, um Biomarker des GDM zu identifizieren.¹⁰ Es deutet einiges darauf hin, dass die Entstehung von GDM mit dem Anfallen von Metaboliten assoziiert ist, die bekanntermaßen zu einer Beeinträchtigung der Glukose-Homöostase führen, in Entzündungsprozesse involviert sind oder eine veränderte Redox-Balance bedingen.¹¹⁻¹³

Demgegenüber konnte eine Studie – unabhängig von anderen bekannten Risikofaktoren – die Relevanz der epigenetischen Modifikation von Plazenta-DNA bei GDM-Patientinnen zeigen.¹⁴ Es finden sich überdies zunehmend Hinweise darauf, dass die Dysregulation der Aktivierung des Immunsystems und der Entzündungskaskade in der Pathogenese des GDM eine Rolle spielt. So wurde die Beeinträchtigung der antioxidativen Abwehr bei Schwangeren mit GDM berichtet.¹⁵ Des Weiteren wurden einige Chemikalien mit der Störung endokriner Funktionen in Verbindung gebracht, weshalb sie als Risikofaktor für GDM in Frage kommen.¹⁶

1.1.1.3 Epidemiologie

Die Häufigkeit von GDM bei schwangeren Frauen eines bestimmten Kollektivs spiegelt in der Regel die Prävalenz von T2DM in dieser Population wider.¹⁷ Als Folge der globalen Tendenz hin zu einem westlichen Lebensstil der übermäßigen Nahrungsaufnahme und der mangelnden Bewegung hat sich T2DM zu einem pandemie-artigen Phänomen entwickelt.² Dies trägt wesentlich zur dramatischen Zunahme der Inzidenz des GDM bei.¹⁷ Die weltweite Prävalenz des GDM ist allerdings unbekannt, da epidemiologische Erhebungen diesbezüglich fehlen.¹⁷ Der Anteil betroffener Frauen unterscheidet sich im Ländervergleich zum Teil deutlich und ist sogar innerhalb eines Landes oft weitgehend variabel.¹⁷ Abhängig von Ethnizität und sozioökonomischem Status der Schwangeren wird die GDM-Prävalenz weltweit mit 0,6 bis 15,0% angegeben.¹⁷ Zu den Hauptrisikogruppen für GDM zählen Aborigines, Völker des Nahen Ostens (Syrien, Libanon, Irak, Iran oder Afghanistan) und Inselvölker des Pazifiks.¹⁷

Laut Perinatalstatistik beim Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (AQUA) wurden im Jahr 2010 deutschlandweit bei insgesamt rund 650.000 Geburten 23.872 Neugeborene (3,7%) von Müttern mit GDM erfasst.¹⁸ Nach vorübergehender Stagnation im Jahr 2009 setzt sich der seit 2002 verzeichnete Anstieg der GDM-Fälle (2007 bis 2008: +25%) aktuell fort.¹⁸ Im Beobachtungszeitraum 2002 bis 2010

stieg die Prävalenz in Deutschland bezogen auf den Zeitpunkt der Geburt relativ um das 2,52-fache.¹⁸ Im Gegensatz dazu liegt die um manifeste Diabetesfälle bereinigte Netto-GDM-Prävalenz des HAPO-Studienkollektivs (Klassifizierung nach IADPSG Consensus Panel) bei 16,1%.^{1,19,20}

Jüngste epidemiologische Studien zeigen, dass die Prävalenz von GDM in den USA mindestens 9% beträgt.⁷ Hierbei haben Ureinwohner Amerikas, Asiaten, hispanische und afroamerikanische Frauen im Vergleich zu nicht-hispanischen, weißen Frauen ein erhöhtes GDM-Risiko.⁷ In asiatischen Ländern reicht die GDM-Rate von 3,0 bis 21,2%.⁷ Die Prävalenz von GDM scheint sogar abhängig davon zu sein, ob die Patientinnen auf dem Land oder in der Stadt leben.⁷ Auch die Jahreszeit scheint in diesem Zusammenhang eine Rolle zu spielen, mit höheren Werten in der Sommer- als in der Winterzeit.²¹ An dieser Stelle ist außerdem anzumerken, dass die zunehmende Prävalenz von GDM mitunter auch durch strengere diagnostische Kriterien bedingt ist. So führte die Anwendung der aktuellen IADPSG-Kriterien zu einer beträchtlichen Zunahme der GDM-Prävalenz und erreichte 27,5% in Süditalien und 41,9% bei nordindischen Frauen.^{1,22-24}

Darüber hinaus ist festzuhalten, dass die Häufigkeit des GDM, neben den bisher genannten, von weiteren Einflussfaktoren abhängig ist: der Untersuchung von Volksgruppen unterschiedlicher genetischer Belastung mit Typ-2-Diabetes, der Untersuchung nur von Risikogruppen (z.B. Adipöse, ältere Schwangere) oder allen Schwangeren einer Population, dem Zeitpunkt der Untersuchung in der Schwangerschaft, der Untersuchung mittels vorgeschalteter Screeningverfahren (Uringlukose, Gelegenheitsglukose, Nüchternglukose, 50g-GCT (Glucose Challenge Test) mit unterschiedlichen Screening-Schwellen) oder ohne vorgeschaltetes Screening, dem diagnostischen Testverfahren (Menge der Glukose), der Anzahl der erhobenen Messwerte, der Anzahl der erreichten oder überschrittenen Grenzwerte, der Qualität der Glukosemessung, der Verwendung des Blutmediums (venöses Plasma vs. kapilläres Vollblut), der präanalytischen Verarbeitung abgenommener Blutproben (Glykolyse unzentrifugierter venöser Vollblut-Blutproben) und der enzymatischen Methode der Blutglukosemessung.²⁵

1.1.2 Large for Gestational Age und fetale Makrosomie

1.1.2.1 Definitionen

Der Terminus Large for Gestational Age (LGA) wird im Deutschen oft mit Makrosomie übersetzt, obwohl diese Begriffe nicht synonym verwendet werden sollten. Im Allgemeinen wird LGA als Geburtsgewicht über der 90. Perzentile für ein gegebenes Gestationsalter definiert. Allerdings wurde bereits vorgeschlagen, den Begriff erst ab einem Wert über der 97. Perzentile (zwei Standardabweichungen über dem Durchschnitt) zu verwenden.^{26,27} Dies ist in erster Linie darin begründet, dass ein Geburtsgewicht über der 97. Perzentile am verlässlichsten eine erhöhte Morbidität (z.B. Wehenunregelmäßigkeiten, Schulterdystokie, Geburtsverletzungen und andere bleibende Verletzungen des Neugeborenen) und Mortalität in der Perinatalperiode vorhersagt. Basierend auf Daten eines US-amerikanischen Registers für Ein-Kind-Schwangerschaften, entspricht ein Geburtsgewicht über der 90. Perzentile bei Neugeborenen der 40. Schwangerschaftswoche einem Wert von über 4000 g und über der 97. Perzentile einem Wert von über 4400 g.²⁸ Der Begriff LGA ermöglicht darüber hinaus die Einbeziehung der ethnischen Herkunft von Neugeborenen und ist deshalb universell verwendbar.

Der Begriff Makrosomie, korrekterweise fetale Makrosomie, bezieht sich auf ein exzessives intrauterines Wachstum des Feten über einen bestimmten Schwellenwert hinaus und ist unabhängig vom Gestationsalter festgelegt. Das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) empfiehlt zur Diagnosestellung der fetalen Makrosomie einen Grenzwert von 4500 g, da ab diesem die Morbidität von Neonaten drastisch zunimmt.²⁹ Von einigen Autoren wird allerdings ein Grenzwert von 4000 g gefordert, da das diesbezügliche Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung der Gebärenden bereits ab diesem Wert erhöht ist.³⁰⁻³²

Der Terminus Makrosomie ist folglich nicht einheitlich definiert und dessen Verwendung oftmals historisch bedingt. Auch die ethnische Herkunft von Neugeborenen ist bei der Festsetzung derartiger Cut-Off-Werte nicht berücksichtigt, erscheint im Sinne einer präzisen Klassifikation jedoch unumgänglich.

1.1.2.2 Einfluss auf Übergewicht, Adipositas und BMI

Die Beziehung zwischen erhöhtem Geburtsgewicht und Übergewicht bzw. Adipositas in Kindheit und Erwachsenenalter war bereits Gegenstand mehrerer Studien. Im Jahr 1998 konnten Seidman et al.³³ zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen LGA und späterem Übergewicht besteht. Dies geschah mithilfe von Daten eines israelischen Kollektivs, das ein Follow-up von Neugeborenen im Alter von 17 Jahren ermöglichte. Im Hinblick auf die Untergruppe der Nachkommen von Müttern mit Diabetes in der Schwangerschaft war der genannte Zusammenhang allerdings nicht statistisch signifikant. Der Einfluss von LGA auf Übergewicht und Adipositas konnte auch im Rahmen der europäischen Studie IDEFICS (Identification and prevention of Dietary- and lifestyle-induced health Effects In Children and infantS) für 2- bis 8-jährige Kinder durch Sparano et al. bestätigt werden (2013).³⁴ Mehta et al.³⁵ wiesen in einer Studie des Jahres 2011 nach, dass afro-amerikanische Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren ein erhöhtes Risiko für Adipositas aufweisen, wenn diese LGA-Neugeborene waren. Anhand von Daten eines Kollektivs von in der Stadt Shanghai geborenen Adoleszenten im Alter von 10 bis 14 Jahren, konnten Wang et al.³⁶ im Jahr 2009 zeigen, dass makrosom im Gegensatz zu normalgewichtig Geborenen überdurchschnittlich häufig adipös sind.

Ergebnissen einer Studie von Taal et al.³⁷ des Jahres 2013 zufolge, weisen Kinder, die bei Geburt LGA waren, in der frühen Kindheit (mit 4 Jahren) einen erhöhten BMI (Body Mass Index) auf. Darüber hinaus wird bei LGA-geborenen Kindern das Risiko für Übergewicht in der Kindheit durch Catch-Down-Wachstum modifiziert. Hierbei besteht das höchste Risiko, falls ein solches nicht vorhanden ist. Auch Bueno et al.³⁸ (2010) konnten zeigen, dass bei LGA-geborenen Kindern Catch-Down-Wachstum mit einem niedrigeren BMI und Bauchumfang im Alter von 23 bis 25 Jahren assoziiert ist.

Parsons et al.³⁹ veröffentlichten im Jahre 2001 eine Studie mit Auswertungen aus der britischen Geburtskohorte des Jahres 1958 (1958 British Birth Cohort). Es zeigte sich in der graphischen Darstellung der Daten eine Assoziation zwischen Geburtsgewicht (x-Achse) und BMI im Erwachsenenalter (y-Achse) in J-Form, welche mit zunehmendem Alter (Stichproben 7, 11, 16, 23, und 33 Jahre) noch deutlicher ausgeprägt ist. Daraus ergibt sich, dass Kinder mit hohem Geburtsgewicht auch im Erwachsenenalter über einen hohen BMI verfügen, allerdings ein Geburtsgewicht im niedrigen Bereich mit einem höheren BMI im Erwachsenenalter einhergeht als ein Geburtsgewicht im mittleren Bereich.

Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Geburtsgewicht und späterem Gewicht der Kinder und Jugendlichen müssen für eine umfassende Betrachtung außerdem die Einflüsse von potentiellen Confoundern berücksichtigt werden. Hierbei sind insbesondere die Mutter betreffende Faktoren entscheidend, die auch im Hinblick auf den Zusammenhang von GDM und erhöhtem Geburtsgewicht bzw. Übergewicht oder Adipositas der Nachkommen eine Rolle spielen. Auf derartige Einflussgrößen wird im Rahmen der folgenden Kapitel näher eingegangen.

1.1.3 Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter

1.1.3.1 Definition

Sowohl von der World Health Organization (WHO), der Childhood Group der International Obesity Task Force (IOTF), den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) als auch von der European Childhood Obesity Group (ECOG) wird die Anwendung des BMI zur Definition von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter empfohlen.⁴⁰⁻⁴⁷ Auch die Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) schließt sich diesen Empfehlungen an.⁴⁸ Anders als im Erwachsenenalter, müssen bei Kindern und Jugendlichen jedoch alters- und geschlechtsspezifische Veränderungen des BMI berücksichtigt werden. Eine Expertengruppe der IOTF empfiehlt daher, das vom Alter und Geschlecht abhängige und durch Extrapolierung erhaltene BMI-Perzentil zu verwenden.⁴⁹⁻⁵¹ Dieses geht ab einem Alter von 18 Jahren in BMI-Werte von 25 kg/m² (Übergewicht) bzw. 30 kg/m² (Adipositas) über. Die Definition nach IOTF-Kriterien ermöglicht somit hinsichtlich der Klassifizierung von Übergewicht und Adipositas einen kontinuierlichen Übergang von Kindes- und Jugendalter ins Erwachsenenalter.

Nach den Vorgaben der CDC wird ein BMI ab der 85. Perzentile als Übergewicht und ab der 95. Perzentile als Adipositas definiert.^{41,42} Diese Grenzwerte beziehen sich allerdings auf eine US-amerikanische Referenzpopulation. Entsprechend der Vorgaben der ECOG empfiehlt die AGA die Verwendung der 90., 97. bzw. 99,5. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile des BMI als Grenzwert zur Definition von Übergewicht, Adipositas bzw. extremer Adipositas.^{46,48} Als Referenz für deutsche Kinder und Jugendliche sollen laut aktueller Empfehlung der AGA hierfür die im Rahmen von KIGGS (Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland) erhobenen Daten herangezogen werden (KIGGS-Basiserhebung, Kapitel 1.1.5.2, S. 15).⁴⁸ Es handelt sich dabei um eine große, bundesweit

repräsentative Stichprobe von Kindern und Jugendlichen, deren Körpergröße und -gewicht mit standardisierten Messmethoden erhoben wurden. Die dadurch erhaltenen Perzentilwerte sind daher hinreichend valide und deren Verwendung für ein bevölkerungsweites nationales Monitoring von Übergewicht und Adipositas geeignet. Sie sind hinsichtlich dieses Verwendungszwecks den Referenzwerten von Kromeyer-Hauschild et al.⁵² vorzuziehen, welche auf methodisch heterogenen Erhebungen verschiedener Bundesländer der Jahre 1985 bis 1999 beruhen. Die Heranziehung der KIGGS-Daten erlaubt – wie auch die IOTF- bzw. WHO-Cut-Offs – überdies einen nahezu kontinuierlichen Übergang zu den oben genannten festen Grenzwerten im Erwachsenenalter. Es ist allerdings anzumerken, dass der KIGGS-Datensatz die BMI-Verteilung der Jahre 2003 bis 2006, und damit die in Deutschland in dieser Zeit bereits beobachtete Übergewichtsepidemie, widerspiegelt. Es erscheint daher die weitere Anwendung der Referenzwerte von Kromeyer-Hauschild et al.⁵² bzw. Cole et al. (IOTF-Kriterien)^{50,51} für die Definition von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland sinnvoll.

Die LMS-Methode nach Cole⁴⁹ ermöglicht die Berechnung von Perzentilen, da sich die Verteilung eines Messwerts (z. B. BMI) bei jeder Kovariate (z.B. Alter) durch drei Parameter charakterisieren lässt: Box-Cox-Power-Transformation (L), Median (M) und Variationskoeffizient (S). Sie erlaubt auch bei nicht normalverteilten Merkmalen wie dem BMI die Berechnung von BMI Z-Scores (Standard Deviation Scores, SDSLMS). Der BMI Z-Score (oder Standard Deviation Score) gibt an, wie viele Einheiten (der Standardabweichung) der BMI – bezogen auf die jeweilige Altersgruppe und das Geschlecht – über oder unter dem Median liegt. Somit ist die Einordnung eines Individualwertes in die Verteilung des Referenzkollektivs möglich. Auch die WHO hat basierend auf internationalen Erhebungen der BMI-Werte von Kindern und Jugendlichen diesbezügliche Referenzwerte zur Verfügung gestellt.⁵³ Diesem zufolge wird durch Errechnung des BMI Z-Scores Übergewicht als $>+1SD$ (Äquivalent eines BMI von 25 kg/m² ab 19 Jahren) und Adipositas als $>+2SD$ (Äquivalent eines BMI von 30 kg/m² ab 19 Jahren) definiert.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Klassifikation von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter der drei folgenden Voraussetzungen bedarf: des BMI als anthropometrischem Indikator, einer geeigneten Referenzpopulation sowie definierter Cut-Off-Werte. Letztere sind essentiell, wenn es um die Identifizierung von Personen und Populationen geht, die einem hohen Risiko hinsichtlich Übergewicht- und Adipositas-

assoziierter Morbidität und Mortalität ausgesetzt sind. Allerdings ist nach wie vor nicht geklärt, ob im Sinne einer internationalen Referenz für BMI-Werte die IOTF- oder WHO-Kriterien zur Definition von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter besser geeignet sind.⁵⁴⁻⁶⁰

1.1.3.2 Epidemiologie

Übergewicht und Adipositas in Kindheit und Jugend stellen die Gesundheitssysteme der Industrieländer weltweit vor immer größere Herausforderungen. Weltweit belief sich die kombinierte Rate bei 2- bis 19-Jährigen im Jahr 2013 für diese Länder auf 23,8% (Jungen) bzw. 22,6% (Mädchen), wohingegen die jeweiligen Prävalenzen in Entwicklungsländern bei 12,9% bzw. 13,4% lagen.⁶¹ Seit 1980 sind all diese Raten im Steigen begriffen.⁶¹ Die globale Rate von übergewichtigen und fettleibigen Kindern im Vorschulalter hat sich von 4,2% im Jahr 1990 auf 6,7% im Jahr 2010 erhöht.⁶² Diese Rate wird nach Schätzungen auf 9,1% im Jahr 2020 ansteigen, weshalb dann 60 Millionen Kinder im Vorschulalter von Übergewicht und Adipositas betroffen sein werden.⁶²

In den USA waren in den Jahren 2011/12 31,8% Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 19 Jahren übergewichtig oder adipös.⁶³ Die Prävalenz der Adipositas hat sich dort von etwa 5% in den 1960er und 1970er Jahren auf 17% im Jahr 2003/04 erhöht, während bis 2009/10 keine weitere Zunahme dieser Rate zu verzeichnen ist.^{63,64} Ähnlich verhält es sich im weltweiten Vergleich, der eine Stagnation der Prävalenzrate für Übergewicht auf hohem Niveau zeigt. So konnte zwischen 2002 und 2010 bzw. zwischen 1995 und 2008 bei Kindern und Jugendlichen weder eine Erhöhung noch ein Abfallen der Raten beobachtet werden.^{65,66}

KiGGS-Daten (Basiserhebung 2003-2006) zeigen, dass etwa 9% der Kinder und Jugendlichen in Deutschland übergewichtig und 6% adipös sind.⁶⁷ Verglichen mit den Daten aus der Metaanalyse von Kromeyer-Hauschild et al.,⁵² stellt dies eine Zunahme des Übergewichts um 22% und der Adipositas um 100% dar. Die aktuellen Entwicklungen sind Gegenstand der fortgesetzten Erhebungen im Rahmen von KiGGS (Kapitel 1.1.5.1, S. 15).

Auch wenn einige Studienergebnisse auf eine Stagnation der Prävalenz hindeuten, darf dies nicht darüber hinwegtäuschen, dass mittlerweile auch normalgewichtige Kinder einen deutlich höheren Körperfettanteil aufweisen als dies noch in den 1970er Jahren der Fall war.⁶⁸ Dies erscheint insbesondere unter dem Gesichtspunkt als relevant, dass potentielle Komorbiditäten

nicht nur in Übereinstimmung mit dem BMI, sondern auch mit einem erhöhten viszeralen Körperfettgehalt zunehmen.^{69,70} Auch in jungem Alter sind kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Glukoseintoleranz, Dyslipidämie, endotheliale Dysfunktion, muskuloskeletale Erkrankungen sowie Depressionen oder andere psychische Belastungen sehr verbreitet.⁷¹

1.1.3.3 Folgen

Übergewicht und Adipositas können eine Vielzahl nachteiliger Auswirkungen auf die Gesundheit von Kindern und Jugendlichen haben. Als bedeutende Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind in diesem Zusammenhang Hypertonie und Hypercholesterinämie zu nennen. In einer Studie von Freedman et al.⁷² des Jahres 2007 wiesen 70% der adipösen Kinder mindestens einen Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf und in 39% waren es sogar zwei oder mehr Risikofaktoren. Ein erhöhtes Risiko besteht überdies für gestörte Glukosetoleranz, Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes.⁷³ Atembeschwerden wie Schlafapnoe und Asthma sowie Gelenkprobleme und muskuloskeletale Beschwerden treten ebenfalls überdurchschnittlich häufig auf.⁷⁴⁻⁷⁶ Außerdem gehören auch Lebererkrankungen, Gallensteine und gastroösophagealer Reflux zu den häufigen Folgeerscheinungen von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter.^{73,74,77} Auch psychologische Probleme wie Depressionen, Verhaltensauffälligkeiten, Schwierigkeiten in der Schule, geringes Selbstwertgefühl und niedrige Lebensqualität werden oft berichtet.⁷⁸⁻⁸² Störungen der sozialen, physischen und emotionalen Funktionen erweitern das Spektrum assoziierter Erscheinungen.⁷⁸ Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter wirken sich zudem auf das spätere Leben aus. So ist es wahrscheinlich, dass adipöse Kinder auch im Erwachsenenalter unter Fettleibigkeit leiden bzw. diese gravierender in Erscheinung tritt.⁸³ Dies geht mit mit einem stark erhöhten Risiko für eine Reihe von schweren gesundheitlichen Beeinträchtigungen wie Herzerkrankungen, Diabetes und Krebserkrankungen einher.⁸⁴

1.1.4 Gestationsdiabetes und seine Folgen

1.1.4.1 Gestationsdiabetes und erhöhtes Geburtsgewicht

Ein systematisches Review von Wendland et al.⁸⁵ aus dem Jahr 2012 analysierte die Ergebnisse von Studien aus Schweden, USA, Brasilien, Mexiko, Pakistan, Iran, Japan sowie einer internationalen Studie hinsichtlich des Einflusses von GDM auf erhöhtes Geburtsgewicht. In fünf dieser Studien⁸⁶⁻⁹⁰ wurde der Zusammenhang zwischen GDM (Diagnose nach WHO-

Kriterien) und Makrosomie (definiert als Geburtsgewicht > 4000 g, außer ⁸⁶) untersucht, und es zeigte sich ein aggregiertes relatives Risiko (RR) von 1,81 (95%-KI 1,47;2,22; p < 0,001). Zudem wurde eine äußerst homogene Verteilung der Ergebnisse der Studien berichtet (I₂ = 0%). Die Autoren konnten keine veröffentlichte Studie mit gleicher Zielsetzung identifizieren, bei der die IADSPG-Kriterien zur Diagnose des GDM angewandt wurden. Daher wurde die Datenbank der EBDG (Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional) zur Auswertung von GDM-Fällen genutzt, die nach den Kriterien der ADA (American Diabetes Association) diagnostiziert worden waren. Aus diesen Daten ergab sich ein RR für Makrosomie von 1,38 (95%-KI 1,14;1,68, p = 0,001).⁹⁰

Im Hinblick auf den Zusammenhang von GDM und LGA (hier als Geburtsgewicht ≥ 90. Perzentil definiert) ergab sich laut Wendland et al. bei Zusammenfassung der Ergebnisse von vier diesbezüglichen Studien^{88,90-92} ein RR von 1,53 (95%-KI 1,39;1,69; p < 0,001). Die Diagnose des GDM erfolgte hier wiederum nach WHO-Kriterien und die Ergebnisse waren sehr homogen über die ausgewerteten Studien verteilt (I₂ = 0%). Bei Analyse der Ergebnisse von denjenigen Studien, die für die GDM-Diagnose die IADPSG-Kriterien herangezogen hatten, ergab sich eine nicht unbeträchtliche Inkonsistenz (I₂ = 93%).^{90,91,93} Das aggregierte RR von 1,73 (95%-KI 1,28;2,35; p = 0,001) war somit hinsichtlich seiner Gültigkeit eingeschränkt. Im beschriebenen Review wurden nur Studien mit unbehandelten GDM-Patientinnen eingeschlossen. Es konnte jedoch bereits gezeigt werden, dass eine adäquate GDM-Therapie das Risiko für Makrosomie deutlich senkt.⁹⁴ Zudem wurden keine Confounder miteinbezogen, da das Review eher der Klassifizierung GDM-bezogener Auswirkungen als der ätiologischen Präzisierung diene.

An dieser Stelle ist festzuhalten, dass neben GDM auch ein erhöhter maternaler BMI vor der Schwangerschaft einen Risikofaktor für erhöhtes Geburtsgewicht darstellt.⁹⁵⁻⁹⁷ Beide Faktoren sind additiv und unabhängig voneinander wirksam sowie potentiell beeinflussbar.^{98,99} Ob ein vorbestehender erhöhter BMI der Mutter oder Hyperglykämie während der Schwangerschaft allerdings der stärkere prädiktive Faktor für erhöhtes Geburtsgewicht ist, wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt.^{100,101} Ein weiterer zu berücksichtigender Faktor ist eine übermäßige Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, die sowohl mit GDM als auch mit LGA assoziiert ist.^{98,102} Als potentielle Confounder kommen überdies auch das Alter der Mutter, die Parität sowie die Ethnizität in Betracht.^{100,103,104} Obwohl Rauchen in der Schwangerschaft mit

erniedrigtem Geburtsgewicht assoziiert ist, gilt Umgekehrtes für das spätere Gewicht der Nachkommen.^{105,106}

1.1.4.2 Gestationsdiabetes und Übergewicht bzw. Adipositas der Nachkommen

In einem systematischen Review von Kim et al.¹⁰⁷ des Jahres 2011 wurden die Ergebnisse von 12 Fall-Kontroll-Studien¹⁰⁸⁻¹¹⁹ analysiert, die den Zusammenhang von Gestationsdiabetes und späterem Übergewicht bzw. späterer Adipositas der Nachkommen im Alter von 2 bis 18 Jahren untersuchten. Sechs dieser Studien wurden in den USA durchgeführt sowie je eine in Deutschland, Brasilien, Großbritannien, Hongkong, Finnland und Polen. Die Studienkollektive umfassten jeweils eine Gruppe mit GDM-Patientinnen sowie eine Kontrollgruppe mit Nicht-Diabetikerinnen. Übergewicht und Adipositas wurden durch Elternberichte, anthropometrische Messungen, Krankenhausaufzeichnungen oder klinische Datenbanken erfasst. Die nicht-adjustierten Odds Ratios für die Beziehung zwischen GDM und Übergewicht bzw. Adipositas der Nachkommen reichten hierbei von 0,7 bis 6,3. Nach Sortierung der Studienergebnisse von kleinstem zu größtem BMI-Wert, nahm dieser Zusammenhang nicht entsprechend zu. Nach Ausschluss des höchsten und niedrigsten Wertes, lagen die Werte im Bereich von 1,0 bis 2,5. Acht der zwölf Studien zeigten signifikante Ergebnisse in der nicht-adjustierten Analyse.^{108-114,118} In drei der zwölf Studien, von denen zwei unter den Studien mit signifikanten Ergebnissen waren, kontrollierten die Autoren bei der statistischen Analyse Confounder.¹¹¹⁻¹¹³ Diese sind im Folgenden dargestellt.

Gillman et al.¹¹¹ berichteten eine unadjustierte Odds Ratio (OR) von 1,2 (0,9-1,5) für ein Gewicht zwischen der 85. und 95. Perzentile und von 1,4 (1,1-2,0) für ein Gewicht über der 95. Perzentile bei 9 bis 14 Jahre alten Kindern und Jugendlichen. Die genannten Werte änderten sich auch nach Adjustierung für körperliche Aktivität des Kindes, wöchentliche Fernsehzeit und Kalorienaufnahme nicht. Bei Kontrolle des mütterlichen BMI (vor der Schwangerschaft) ergaben sich jedoch schwächere Assoziationen für beide Gewichtsklassen (AOR = 1,0; 95%-KI 0,7;1,3 bzw. AOR = 1,2; 95%-KI 0,8;1,7), und die Ergebnisse waren nicht mehr signifikant. Die Studie von Lawlor et al.¹¹³ ergab eine unadjustierte OR von 1,5 (95%-KI 0,8;2,9) für Kinder im Alter von 9 bis 11 Jahren, deren Gewicht über der 85. Perzentile lag. Dieses Ergebnis kehrte sich jedoch nach Adjustierung für mütterlichen BMI (vor der Schwangerschaft) um (AOR = 0,62; 95%-KI 0,3;1,23). Allerdings war das Ergebnis weder vor noch nach Kontrolle dieses Confounders signifikant.

In der Studie von Hillier et al.¹¹² unter Kindern von 5 bis 7 Jahren wurde zwar nicht für präexistenten mütterlichen BMI adjustiert, allerdings für mütterliches Alter, Parität, Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, Ethnizität, Makrosomie und Geschlecht des Kindes. Die Autoren berichteten eine AOR (Adjusted Odds Ratio) von 1,9 (1,3-2,8) bei einem Gewicht über der 85. Perzentile und eine AOR von 1,8 (1,1-2,9) bei einem Gewicht über der 95. Perzentile für Kinder von Müttern mit unbehandeltem GDM. Bei Kindern von GDM-Patientinnen, die behandelt worden waren, zeigte sich eine AOR von 1,3 (0,8-1,9) bzw. 1,38 (0,8-2,3). Dieses Ergebnis war allerdings nicht statistisch signifikant. Die genannte Studie war die einzige, die eine Unterscheidung zwischen behandelten und unbehandelten GDM-Patientinnen traf. Darüber hinaus beobachteten die Autoren eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen mütterlicher Glukosekonzentration bei Nicht-Diabetikerinnen und dem Risiko von Übergewicht und Adipositas bei deren Nachkommen. Dieses Resultat kann als Hinweis darauf verstanden werden, dass erhöhte mütterliche Blutglukosewerte das Risiko von Übergewicht und Adipositas bei deren Kindern erhöhen. Außerdem deutet es darauf hin, dass das Risiko für Übergewicht und Adipositas der Nachkommen durch eine adäquate Therapie des GDM während der Schwangerschaft reduziert werden kann.

Neben den drei beschriebenen Studien konnten Boerschmann et al.¹⁰⁸ den Einfluss von GDM auf den BMI der Nachkommen nachweisen, indem Sie nach mütterlichem BMI stratifizierten. Die Autoren adjustierten zwar nicht für Confounder, zeigten jedoch, dass sich bei einer Erhöhung des mütterlichen BMI auch der ihrer Nachkommen mindestens auf die 90. Perzentile oder darüber erhöht. Dieses Ergebnis untermauert die Bedeutung des mütterlichen BMI in diesem Zusammenhang. Keine der 12 Studien berücksichtigte den Einfluss genetischer Faktoren auf die beschriebene Kausalkette.

Allerdings konnten Nehring et al.¹²⁰ zeigen, dass ein erhöhtes Risiko für Übergewicht und abdominale Adipositas bei Kindern von Müttern mit GDM nicht allein durch den maternalen BMI erklärt werden kann.

1.1.4.3 Gestationsdiabetes und BMI Z-Score der Nachkommen

In einem systematischen Review von Philipps et al.¹²¹ des Jahres 2011, das auch eine Metaanalyse beinhaltete, wurden die Ergebnisse von 9 Kohortenstudien^{111,113,117,118,122-126} analysiert, die den Zusammenhang zwischen Gestationsdiabetes und dem BMI Z-Score der Nachkommen im Alter von 3 bis 16 Jahren untersuchten. Hierbei existierten nur teilweise

Informationen hinsichtlich GDM-Therapie bzw. -Management. Vier Studien wurden in den USA und drei in Großbritannien durchgeführt sowie je eine in Indien und Neuseeland.

Die Fixed-Effects-Analyse ergab eine aggregierte mittlere Differenz des BMI Z-Score von 0,21 (95%-KI 0,13;0,28; $p < 0,001$) zwischen Nachkommen von Müttern mit Diabeteserkrankung in der Schwangerschaft und jenen von Nicht-Diabetikerinnen. Aufgrund der Heterogenität der Daten ($p < 0,001$; $I_2 = 70\%$) wurde zusätzlich eine Random-Effects-Analyse durchgeführt, die eine aggregierte mittlere Differenz von 0,28 (95%-KI 0,09;0,47; $p < 0,004$) erbrachte. Zudem wurden auch bestimmte Untergruppen analysiert. Die aggregierte mittlere Differenz des BMI Z-Scores aus der Fixed-Effects-Analyse zwischen Nachkommen von Müttern mit und ohne GDM beträgt 0,20 (95%-KI 0,12;0,28; $p < 0,001$). Auch hier bestanden signifikante Hinweise auf Heterogenität ($p = 0,001$; $I_2 = 76\%$). In der Random-Effects-Analyse betrug die Differenz 0,28 (95%-KI 0,05;0,51; $p = 0,02$). Daten von Nachkommen von Müttern mit Typ-1-Diabetes (bereits vor der Schwangerschaft bestehend) zeigen ebenfalls einen höheren BMI Z-Score im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die aggregierte mittlere Differenz des BMI Z-Scores betrug hierbei 0,29 (95%-KI 0,02;0,55; $p < 0,03$). Es ergab sich kein signifikanter Hinweis auf Heterogenität ($p = 0,27$; $I_2 = 25\%$). Der BMI-Unterschied zwischen den Nachkommen von Müttern mit Typ-1-Diabetes im Vergleich zur Kontrollgruppe war ähnlich der entsprechenden Differenz bei GDM (0,29 vs. 0,28). Die Überprüfung der Interaktionseffekte bestätigte, dass dieser Unterschied nicht signifikant ist ($p = 0,95$). Nur eine Studie berichtete über einen Unterschied zwischen Müttern mit präexistentem Typ-2-Diabetes und einer Kontrollgruppe, weshalb für diese Untergruppe keine Metaanalyse durchgeführt werden konnte.¹²⁶ Keine der eingeschlossenen Studien war verblindet, daher konnte keine Analyse der Untergruppen hinsichtlich Studienqualität durchgeführt werden.

Drei Studien adjustierten für – zum Teil unterschiedliche – Confounder, einschließlich des mütterlichen BMI (vor der Schwangerschaft), Alter der Mutter, Parität, Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, fetalem Wachstum, Geburtsmodus, Rauchen während der Schwangerschaft bzw. Nikotinabusus i.A., väterlichem BMI, Ethnizität, sozialer Schicht und Bildungsniveau.^{113,118,123} Eine Metaanalyse dieser drei Studien hinsichtlich nicht-adjustiertem BMI Z-Score zeigte einen erhöhten Wert bei den Nachkommen von Müttern mit Diabetes (0,23; 95%-KI 0,06;0,40; $p = 0,009$; $I_2 = 20\%$, $p = 0,29$). Bei Verwendung der adjustierten Daten zeigte sich ein abgeschwächter Effekt und die aggregierte Differenz der BMI Z-Scores

betrug nur noch 0,07 (95%-KI -0,15;0,28; $p = 0,54$). Hierbei bestand keine signifikante Heterogenität der Analyse ($I_2 = 34\%$, $p = 0,22$).

Abschließend ist als wichtiger protektiver Faktor hinsichtlich Übergewicht, Adipositas sowie erhöhtem BMI der Nachkommen das Stillen zu nennen. Es erscheint daher sinnvoll, diesen bei einer umfassenden Betrachtung des Einflusses von GDM somit ebenfalls als unabhängige Einflussgröße miteinzubeziehen.¹²⁷

1.1.5 KIGGS

1.1.5.1 Erhebungswellen

Die „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KiGGS) wird vom Robert Koch-Institut (RKI) durchgeführt, wobei die Datenerhebung in sogenannten Wellen stattfindet. Die KiGGS-Basiserhebung, und somit die erste Erhebungswelle, war ein Befragungs- und Untersuchungssurvey der Jahre 2003 bis 2006. Die so entstandene KiGGS-Kohorte bildet die Grundlage für weitere longitudinale Erhebungswellen. Die Fortsetzungsstudie „KiGGS Welle 1“, deren Datenerhebung hauptsächlich mittels telefonischer Befragungen erfolgte, dauerte von 2009 bis 2012. Im September 2014 startete „KiGGS Welle 2“, die bis dato andauert und wie die Basiserhebung Befragungen, Untersuchungen und Tests umfasst. Erhebungsinstrumente und Abläufe wurden vor Beginn der Basiserhebung in einer Vorstudie (Pretest) getestet. Im weiteren Verlauf dieses Kapitels wird in erster Linie auf die Basiserhebung eingegangen, da dieser die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung verwendeten Daten entstammen.¹²⁸

1.1.5.2 KIGGS-Basiserhebung: Kurzprofil

Mit der KiGGS-Basiserhebung – damals noch „Kinder- und Jugendgesundheitsurvey“ genannt – hat das Robert Koch-Institut von Mai 2003 bis Mai 2006 umfassende bevölkerungsrepräsentative Daten zur Gesundheit der in Deutschland lebenden Kinder und Jugendlichen gesammelt.^{128,129} Neben Befragungen wurden zu diesem Zwecke auch körperliche Untersuchungen (inkl. Laboranalysen von Blut- und Urinproben) und Tests durchgeführt. Insgesamt nahmen 17.641 Kinder und Jugendliche (8.985 Jungen, 8.656 Mädchen) im Alter von 0 bis 17 Jahren aus 167 Städten und Gemeinden an der Studie teil. Die Erhebung ist repräsentativ für die Wohnbevölkerung dieser Altersgruppe sowie den

zugehörigen Zeitraum. Der Alters- und Geschlechtsaufbau sowie die Gewichtung der Regionen Ost / West / Berlin entspricht dem Stand vom 31.12.2004. Besondere Maßnahmen wie z.B. Oversampling erlaubten eine dem Anteil an der Wohnbevölkerung entsprechende Beteiligung ausländischer Kinder und Jugendlicher an der Studie. Die inhaltlichen Schwerpunkte der KiGGS-Basiserhebung umfassten Gesundheitsstatus, Gesundheitsverhalten, Lebensbedingungen, Schutz- und Risikofaktoren und Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems. Bei der Basiserhebung handelt es sich um eine Querschnittsstudie, weshalb bei der statistischen Analyse der Daten einige Einschränkungen gelten. So lassen sich zwar Zusammenhänge zwischen Merkmalen ableiten, aber i. A. keine kausalen Schlüsse ziehen. Im Gegensatz zu Untersuchungen mit longitudinalem Design lassen sich hier keine Aussagen über die zeitliche Abfolge von vermeintlichen Ursachen und deren Wirkung treffen.

1.1.5.3 Module, Untersuchungsteile, Themen und Ziele

Neben der Basiserhebung (Kernsurvey) existieren fünf weitere KIGGS-Module: der Kinder-Umwelt-Survey (KUS), das Modul Psychische Gesundheit (Bella-Studie), das Motorik-Modul (MoMo), Ernährungsmodul (EsKiMo) sowie das Landesmodul Schleswig-Holstein.¹²⁸ Die genannten Module basieren jeweils auf einer Teil- bzw. Aufstockungstichprobe (Landesmodul Schleswig-Holstein).

Zudem besteht KIGGS aus einzelnen Untersuchungsteilen, die mithilfe unterschiedlicher Instrumente erhoben bzw. dokumentiert wurden.¹²⁹ Die KiGGS-Datei ist ein nach Antrag öffentlich zugänglicher Datensatz, der alle Variablen aus den einzelnen Untersuchungsteilen beinhaltet; unabhängig vom vollständigen Vorliegen aller relevanter Untersuchungsteile. Diese umfassen: anthropometrische und medizinische Untersuchungen, computergestütztes ärztliches Interview (CAPI) inkl. Medikamentenanamnese der letzten 7 Tage, Eltern- und Kinderfragebögen inkl. Food Frequency Questionnaire (FFQ) (Elternfragebogen (EFB), Kinderfragebogen (KFB), Ausländerfragebogen (AFB), Ausländerkurzfragebogen) sowie Laboruntersuchungen (Urin- und Blutparameter).

KiGGS umfasst gemäß den drei durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definierten Dimensionen von Gesundheit sowohl physische als auch psychische und soziale Themen.¹²⁸ Hierbei erfolgte die Auswahl der Themen für die einzelnen Erhebungen unter Berücksichtigung der Kriterien Relevanz (häufiges Vorkommen), Machbarkeit (gute Messbarkeit) sowie Nutzbarkeit (Wichtigkeit für die Entwicklung gesundheitsfördernder Maßnahmen). Eine hohe

Kontinuität in Bezug auf Themenschwerpunkte und Datenerfassung gewährleistet, dass die erfassten Daten über mehrere Erhebungswellen vergleichbar bleiben. Großes Augenmerk lag bei der Konzipierung von KIGGS auf der Weiterführung des Themenspektrums der Basiserhebung.

Übergeordnetes Ziel von KiGGS ist es, durch wiederholte bundesweite Befragungen und Messungen repräsentative und umfassende Daten zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland bereitzustellen.¹²⁸ In diesem Zusammenhang sollen Entwicklungstrends der Heranwachsenden bis ins Erwachsenenalter ermittelt, komplexe Zusammenhänge aufgeklärt und die Ergebnisse für Politik und Wissenschaft zur Verfügung gestellt werden.

1.2 Fragestellungen und Ziele

Aus der Literaturzusammenfassung ist ersichtlich, dass bisher in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Gestationsdiabetes und erhöhtem Geburtsgewicht sowie Übergewicht und Adipositas der Nachkommen beobachtet werden konnte. Außerdem ist ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Geburtsgewicht und späterem Übergewicht und Adipositas evident. Aus den bisher untersuchten Beziehungen der genannten Faktoren zueinander ergibt sich die Frage, ob ein erhöhtes Geburtsgewicht möglicherweise einen wichtigen Faktor für die Entstehung von Übergewicht bei Nachkommen von Müttern mit pathologischem Blutzuckerprofil während der Schwangerschaft darstellt, jenem also eine Art Vermittlerrolle zukommt.

Primäres Ziel dieser Untersuchung war folglich herauszufinden, ob ein Zusammenhang von Gestationsdiabetes und späterem Übergewicht der Nachkommen nur bei LGA-Neugeborenen besteht. Ausgangspunkt für diese Zielsetzung ist der Grundgedanke, dass sich bei einem Nachweis dieses Zusammenhanges bereits bei Geburt nach GDM-Schwangerschaft eindeutig Risikopatienten für späteres Übergewicht identifizieren ließen. Da Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter nicht nur gravierende medizinische Auswirkung für die Betroffenen, sondern auch weitreichende ökonomische Folgen haben, erscheint es sinnvoll, Risikopatienten frühzeitig identifizieren zu können, um frühestmöglich geeignete Präventionsmaßnahmen ergreifen zu können. Die Erfassung von LGA-Geburten stellt eine medizinisch unkomplizierte und kostengünstige Möglichkeit der Sekundärprävention dar.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

KIGGS wurde als kombinierte Quer- und Längsschnittstudie konzipiert. Die Datenerhebung erfolgt dabei sowohl durch Befragungen als auch Untersuchungen und Tests. Verschiedene Erhebungszeitpunkte sind notwendig, um kontinuierlich aktuelle und bundesweit repräsentative Gesundheitsdaten zur Verfügung stellen zu können. Die zeitversetzten Erhebungswellen garantieren hierbei deren Verallgemeinerbarkeit für Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 17 Jahren und erlauben sog. Querschnittsanalysen. Im Rahmen dieser können beispielsweise die Prävalenzen unterschiedlicher Erkrankungen geschätzt und bestimmte Gruppen von Kindern und Jugendlichen miteinander verglichen werden. Auf diese Weise lässt sich ermitteln, ob gewisse Subpopulationen, die unter bestimmten Bedingungen aufwachsen, eher von einem Gesundheitsproblem betroffen sind als andere. Zudem lassen sich durch den Vergleich der Daten aus unterschiedlichen Erhebungswellen Trendanalysen im Hinblick auf Veränderungen der gesundheitlichen Lage erstellen.

Die Längsschnittkomponente von KIGGS ist essentiell, um Gesundheitstrends erkennen und Handlungsfelder für die Gesundheitspolitik identifizieren zu können. Hierdurch lassen sich Erkenntnisse über die Bedingungen gesundheitlicher Veränderungen gewinnen und geeignete gesundheitspolitische Maßnahmen ergreifen. Deshalb werden die Studienteilnehmer der KiGGS-Basiserhebung (KiGGS-Kohorte) zu verschiedenen Zeitpunkten wiederholt einbezogen. Somit lässt sich analysieren, welche Bedingungen ursächlich für bestimmte Veränderungen im Gesundheitszustand sind. Das Auftreten von Gesundheitsproblemen im Erwachsenenalter kann auf diese Weise mit bestimmten Verhaltensweisen oder Lebensbedingungen der Kindheit in Zusammenhang gebracht werden.

Befragungen sind Bestandteil jeder Erhebungswelle, jedoch muss für eine Reihe von Fragestellungen zusätzlich auf Messwerte zurückgegriffen werden, um umfassende Ergebnisse erhalten zu können. Aus diesem Grund werden die Befragungen in einigen Fällen durch medizinische Untersuchungen, Tests und Laboranalysen (z. B. von Blut- und Urinproben) ergänzt. Sämtliche Datenerhebungen finden vor Ort durch eigens dafür geschulte, ärztlich geleitete mobile Teams statt. Die Probanden werden zu diesem Zweck in Untersuchungszentren an ihrem Wohnort eingeladen. Allerdings sind Untersuchungen und Tests aufgrund des damit verbundenen Aufwands und hoher Kosten nicht Teil jeder Erhebungswelle.

2.2 Stichprobe

Die Gesamtstichprobe der KIGGS-Basiserhebung besteht aus Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren, die im Zeitraum 2003 bis 2006 in Deutschland lebten. Hierbei wurde eine Teilnehmerzahl von ca. 18.000 angestrebt. Die Stichprobe wurde mithilfe eines zweistufigen Verfahrens gezogen und erlaubt bundesweit repräsentative Aussagen zur gesundheitlichen Lage in dieser Bevölkerungsgruppe. Zudem ermöglicht sie Auswertungen in der nötigen Differenziertheit (z. B. getrennt nach Altersgruppen, Geschlecht und weiteren Kriterien).

Insgesamt wurden 167 Gemeinden für die Datenerhebung ausgewählt, wodurch alle Bundesländer und Gemeinden ihrer Einwohnerzahl entsprechend repräsentiert sind und die Siedlungsstruktur angemessen abgebildet wird. Nach einem statistischen Zufallsverfahren wurden aus den 167 Studienorten Heimataadressen der Kinder und Jugendlichen ausgewählt und Einladungen zur Studie an deren Eltern verschickt. Es wurden insgesamt 26.899 potentielle Studienteilnehmer eingeladen (unbereinigte Bruttostichprobe), wovon 17.641 Kinder und Jugendliche an der Studie teilnahmen (Nettostichprobe). Die Nettostichprobe setzte sich aus 8.656 Mädchen und 8.985 Jungen zusammen. Die Eltern eines Probanden haben zwischenzeitlich ihr Einverständnis für die Studienteilnahme zurückgezogen, weshalb der betreffende Fall aus dem Datensatz ausgeschlossen wurde. Für die vorliegende Arbeit standen folglich 17.640 Fälle zur Verfügung.

Bei der statistischen Auswertung wurden 10.974 Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren berücksichtigt. Abbildung 1 (S. 20) zeigt alle angewandten Ausschlusskriterien und bietet eine Übersicht, wie sich die Stichprobe für diese Arbeit zusammensetzt.

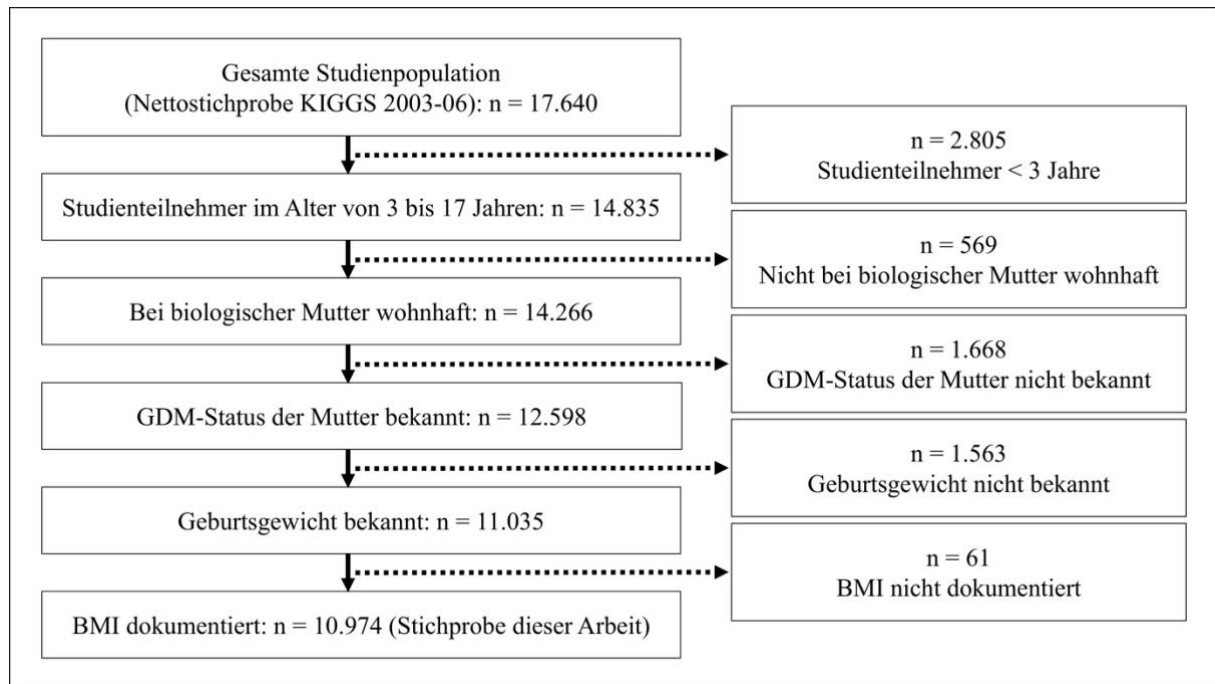


Abbildung 1. Gesamte Studienpopulation, Ausschlusskriterien und Stichprobe.

2.3 Instrumente

Im Rahmen der KIGGS-Basiserhebung wurden unterschiedliche Instrumente angewandt, um eine Vielzahl an Gesundheitsthemen abzudecken. Hierbei wurden hinsichtlich des Erhebungsprogramms bestimmte Altersgruppen unterschieden (0–2, 3–6, 7–10, 11–13, 14–17 Jahre). Die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung verwendeten Daten wurden mithilfe der folgenden Instrumente erhoben:

- Gesundheitsfragebögen:

Elementarer Bestandteil der Datenerhebung war die schriftliche Befragung der Eltern zur Gesundheit ihres Kindes. Diese Selbstausfüllfragebogen umfassten folgende Aspekte:

- körperliche Gesundheit und Krankheiten
- psychische Gesundheit und Probleme
- soziale Gesundheit und Lebensbedingungen
- Gesundheitsverhalten und Gesundheitsrisiken
- Medizinische Versorgung

Kinder und Jugendliche ab 11 Jahren erhielten parallel einen eigenen Fragebogen.

- Körperliche Untersuchungen und Tests:

Ein wesentlicher Bestandteil des Erhebungsprogrammes waren zudem die körperlichen Untersuchungen und Tests. Hier waren diejenigen von vordergründiger Bedeutung, die insbesondere Vorhersagen über den Gesundheitszustand im Erwachsenenalter ermöglichen:

- Sehfunktion
- Blutdruck und Puls
- Körpermaße (z.B. Größe und Gewicht)
- Koordinations- und Reaktionstest
- Neuromotorische Tests
- Ausdauerleistungstest mittels Fahrradergometer
- Motorische Aktivität (Radar-Aktometrie)
- Schilddrüsenultraschall
- Hautinspektion

Durchführung der Datenerhebungen:

An den Studienorten waren jeweils drei bis vier Untersuchungsteams tätig, um die Datenerhebungen durchzuführen. Als Leiter jedes Teams fungierte eine Ärztin bzw. ein Arzt mit pädiatrischer Erfahrung. Weitere Teammitglieder waren jeweils eine Untersucherin, eine Medizinisch-Technische Assistentin (MTA), eine/ein Zentrumsinterviewer/in sowie eine/ein Umweltinterviewer/in. Die Teilnahme von Eltern sowie Kindern und Jugendlichen war während aller betreffender Abschnitte freiwillig und die Einverständniserklärung jederzeit widerrufbar. Die durchschnittliche Untersuchungs- und Befragungszeit betrug zwei Stunden.

2.4 Qualitätsstandards

Sowohl für die Konzeption und Durchführung der Datenerhebung als auch die Datenaufbereitung und -auswertung im Rahmen der KiGGS-Basiserhebung war und ist die Einhaltung wissenschaftlicher Qualitätsstandards von essentieller Bedeutung, um letztlich verlässliche Daten zu erhalten. Die wissenschaftliche Begleitung der Konzeption und Durchführung der KiGGS-Basiserhebung oblag einem wissenschaftlichen Beirat. Diesem gehörten zehn externe Expertinnen und Experten vor allem auf den Gebieten der Kinderheilkunde, Epidemiologie und Gesundheitswissenschaften sowie des öffentlichen Gesundheitsdienstes an. Für die Durchführung von KiGGS ist die Orientierung an den Leitlinien zur Sicherung „Guter Epidemiologischer Praxis“ der Deutschen Gesellschaft für

Epidemiologie (DGEpi) grundlegend. Das RKI beruft sich auf deren Empfehlungen für die Planung, Vorbereitung, Durchführung, Auswertung und Beurteilung epidemiologischer Studien.

Das Qualitätsmanagement umfasst eine regelmäßige interne Qualitätskontrolle durch das RKI und garantiert eine hohe Qualität der KIGGS-Daten. Externe Qualitätskontrollen im Rahmen der Basiserhebung wurden durch das Institut für Epidemiologie des GSF-Forschungszentrums für Umwelt- und Gesundheit (heute: Helmholtz Zentrum München) vorgenommen. Hierbei wurden die Schulungen des Untersuchungspersonals, die Durchführung der Feldarbeit, die Stichprobenziehung, die Berechnung der Teilnahmequote sowie das Datenmanagement regelmäßigen Begutachtungen unterzogen.

Im Anschluss an die Basiserhebung durchliefen die KiGGS-Daten überdies eine umfangreiche Konsistenzprüfung, wobei formale ebenso wie inhaltliche Aspekte berücksichtigt wurden. Im Falle von Implausibilitäten wurde gegebenenfalls der oder die für den jeweiligen Fragebogenteil Verantwortliche an der Entscheidung, wie mit jenen umzugehen ist, beteiligt. Allgemeine Regeln zur Datenprüfung und -korrektur gewährleisteten ein einheitliches Vorgehen bei Datenänderungen. Sämtliche Editieranweisungen wurden in einer Datenbank dokumentiert. Um Datenänderungen nachvollziehbar zu gestalten und zu dokumentieren, geschahen diese über eine Reihe von Korrektursyntaxen. Durch die genannten Prozesse zur Datenqualitätssicherung ließ sich ein umfassend geprüfter Datensatz erzeugen. Übermäßiges Glätten des Datensatzes wurde aufgrund der Gefahr der Verfälschung der Daten vermieden, was allerdings mit einer nicht vollständigen Widerspruchsfreiheit einherging. Es wurden zudem keine Abgleiche zwischen verschiedenen Fragebogenteilen durchgeführt (beispielsweise zwischen Eltern- und Kinderfragebogen), da die Erfassung unterschiedlicher Sichtweisen von Kindern und Eltern einen bedeutsamen Aspekt von KIGGS darstellen. Im Hinblick auf stetige Variablen ist bei der Verwendung der Daten zu berücksichtigen, dass nicht alle Extremwerte („Ausreißer“) aus den Daten eliminiert wurden. Im Rahmen der Qualitätssicherung wurden lediglich Werte eliminiert, die mit hoher Wahrscheinlichkeit falsch sind. Es ist bei jeder individuellen Auswertung zu untersuchen, ob einzelne extreme, aber plausible Werte etwa eine Regressionsanalyse über die Maßen beeinflussen. Dies wurde im Rahmen dieser Arbeit umgesetzt.

2.5 Datenschutz und Ethik

Die Durchführung der KIGGS-Basiserhebung unterlag strengen Auflagen gemäß des Bundesdatenschutzgesetzes. Das Studienkonzept wurde vom für die Bundesbehörde RKI zuständigen Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit sowie dem Landesbeauftragten für den Datenschutz begutachtet. Die gegebenen Hinweise wurden bei dessen Erstellung vom RKI berücksichtigt. Dementsprechend wird bei weiteren Datenerhebungen im Rahmen von KIGGS verfahren. Bei Einladung zur Studie wurden potentielle Teilnehmer zunächst umfassend über die datenschutzrechtlichen Bestimmungen des RKI und deren Umsetzung informiert.

Die Begutachtung und Genehmigung der KiGGS-Basiserhebung erfolgte durch die zuständige Ethikkommission am Universitätsklinikum der Charité der Humboldt-Universität zu Berlin. Alle bisherigen Studienkonzepte der KIGGS-Wellen wurden der genannten Ethikkommission zur Prüfung vorgelegt, was auch für zukünftige Erhebungen im Rahmen von KIGGS gilt.

2.6 Statistische Methoden

2.6.1 Variablen

Tabelle 1 (S. 29) zeigt alle im Rahmen der Untersuchung verwendeten Variablen des KIGGS-Datensatzes sowie deren Ausprägungen. Auf einige der Variablen wird im Folgenden näher eingegangen, da diese einer weiterführenden Erklärung bedürfen. Bis auf Körpergröße und -gewicht von Kindern und Jugendlichen (und damit alle BMI-assozierten Variablen), deren Erfassung Teil der körperlichen Untersuchung war, wurden alle in dieser Arbeit verwendeten Daten mittels Eltern- und Kinderfragebögen erhoben.

Übergewicht (inkl. Adipositas) bzw. Adipositas wurde bezogen auf die IOTF-Referenzpopulation aus verschiedenen Ländern nach Cole et al.⁵⁰ definiert. Die Variablen sind bereits im KIGGS-Datensatz enthalten. Nach dieser Definition gelten Kinder und Jugendliche ab einem alters- und geschlechtsspezifischen Perzentil als übergewichtig, das bei 18 Jahren einem BMI von 25 kg/m² entspricht. In analoger Weise wird Adipositas als Gewicht auf oder über dem alters- und geschlechtsspezifischen Perzentil definiert, das bei 18 Jahren einem BMI von 30 kg/m² gleichkommt. Die genannten Variablen sind im KiGGS-Datensatz für Kinder ab 3 Jahren definiert. Im Rahmen dieser Arbeit umfasst der Begriff Übergewicht sowohl

übergewichtige als auch adipöse Kinder, es wird also nicht zwischen diesen beiden Gruppen differenziert.

Der BMI Z-Score der Kinder und Jugendlichen wurde unter Verwendung der Variablen Geschlecht und Alter (Monate) sowie Größe (cm) und Gewicht (kg) des KIGGS-Datensatzes mithilfe der durch die WHO öffentlich bereitgestellten Software AnthroPlus berechnet.¹³⁰ Diese Software dient der weltweiten Anwendung der WHO Referenz 2007 für 5 bis 19 Jahre, um das Wachstum von Kindern im Schulalter und Jugendlichen zu überwachen. Um auch die Auswertung der Wachstumsdaten jüngerer Kinder zu gewährleisten, sind auch die WHO-Child-Growth-Standards für 0 bis 5 Jahre in der Software inkludiert.¹³⁰

Die Geburtsgewichtskategorien ($< 10.$ (SGA), $\geq 10. \leq 50.$, $> 50. \leq 75.$, $> 75. \leq 90.$, $> 90.$ Perzentile (LGA)) wurden unter Heranziehung der Geburtsgewichtsperzentilen nach Voigt et al.¹³¹ aus dem Jahre 2006 erstellt. Die genannten Perzentilen sind spezifisch für Geschlecht und Schwangerschaftsdauer (Wochen) und werden von Voigt et al. aktuell als Referenz zur Beurteilung des Geburtsgewichts deutscher Neugeborener empfohlen.¹³¹

Mittels Fragebogen wurde zudem erhoben, ob bei leiblichen Müttern der Studienteilnehmer in der Schwangerschaft ein Diabetes oder Schwangerschaftsdiabetes diagnostiziert wurde. Diese Frage konnte mit „Ja“, „Nein“ oder „Weiß nicht“ beantwortet werden.

Im Rahmen von KIGGS wurde ebenfalls die Gewichtszunahme von Müttern in der Schwangerschaft erfragt. Um eine höhere Aussagekraft zu erlangen, wurde diese im Rahmen der vorliegenden Arbeit nach den ACOG-Leitlinien¹³² mittels dreier Kategorien klassifiziert („Gering“, „Normal“ und „Übermäßig“). Hierbei wurde eine Gewichtszunahme von 11,5 bis 16,0 kg bei zuvor normalgewichtigen Schwangeren ($\geq 18,5 < 25,0 \text{ kg/m}^2$) als normal eingestuft. Gleiches galt für eine Gewichtszunahme von 12,5 bis 18,0 kg bei Untergewicht ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$), von 7,0 bis 11,5 kg bei Übergewicht ($\geq 25,0 < 30,0 \text{ kg/m}^2$) und von 5,0 bis 9,0 kg bei Adipositas ($\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$). Eine Gewichtszunahme der Schwangeren, die hinsichtlich der jeweiligen BMI-Kategorie darunter oder darüber lag, wurde als „Gering“ bzw. „Übermäßig“ klassifiziert.

Die Erfassung des Migrantensstatus der Kinder und Jugendlichen war ebenfalls Teil der KIGGS-Basiserhebung, wobei das Geburtsland der Studienteilnehmer, das Geburtsland der Eltern sowie die Staatsangehörigkeit der Eltern zur Konstruktion der Variablen herangezogen wurde.

Als Migrant wurde hierbei definiert, wer zugewandert ist und mindestens einen nicht in Deutschland geborenen Elternteil hat. Außerdem zählen hierzu Kinder und Jugendliche, deren Eltern beide zugewandert oder nicht-deutscher Staatsangehörigkeit sind. Studienteilnehmer, die in Deutschland geboren sind und nur einen zugewanderten bzw. in einem anderen Land geborenen Elternteil haben, gelten als Nicht-Migranten. Im Falle von alleinerziehenden Eltern war deren Status ausschlaggebend. Waren keinerlei Daten zum Migrationshintergrund der Familie vorhanden, wurde die zu Hause gesprochene Sprache als Entscheidungskriterium herangezogen.

Die soziale Schicht mit ihren 3 Kategorien „hoch“, „mittel“ und „niedrig“ basiert auf dem Sozialschicht-Index nach Winkler¹³³ (Neuadjustierung von 2003/04), der ebenfalls im Rahmen von KIGGS erhoben wurde. Die Erfassung des sozialen Status – und damit die Charakterisierung des Haushaltes, in dem die Kinder und Jugendlichen hauptsächlich leben – geschah durch Angaben der Eltern zu Bildung bzw. Ausbildung, beruflicher Stellung und Nettoeinkommen aller Mitglieder im Haushalt.

2.6.2 Statistische Verfahren

Zunächst wurden Häufigkeiten und Prozentanteile sämtlicher für diese Untersuchung relevanter Variablen des KIGGS-Datensatzes berechnet (Tabelle 1, S. 29). In einem nächsten Schritt wurden Charakteristika der Studienteilnehmer und ihrer Mütter, aufgeschlüsselt nach Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein von GDM, LGA und Übergewicht, deskriptiv ausgewertet (Tabelle 13, Tabelle 14 und Tabelle 15, Anhang). Tabelle 16 (Anhang) zeigt BMI Z-Score Mittelwerte in Bezug auf die genannten Charakteristika bzw. deren Ausprägungen. Für diese Auswertungen wurden statistische Beziehungen mithilfe von T-Tests und Survey-basierten F-Statistiken (ähnlich eines Chi-Quadrat-Tests) analysiert.

Darauf folgten erste Auswertungen mit jeweils einer unabhängigen und einer abhängigen Variablen (GDM/Übergewicht, GDM/BMI Z-Score, LGA/Übergewicht, LGA/BMI Z-Score, GDM/LGA) (Tabelle 2, S. 30; Tabelle 5, S. 31; Tabelle 8, S. 32). Für diese Analysen kamen ebenfalls T-Tests und Survey-basierte F-Statistiken zur Anwendung. Die genannten Beziehungen wurden anschließend mithilfe von logistischen und linearen Regressionsmodellen untersucht, um den Einfluss anderer Kovariate zu kontrollieren (Abbildung 4, Anhang). Der direkte Effekt von GDM auf Übergewicht bzw. BMI Z-Score wurde jeweils mithilfe eines Modells untersucht, das zusätzlich LGA als Kovariate beinhaltet (Modell 1a: Übergewicht als

abhängige Variable, Model 2a: BMI Z-Score als abhängige Variable). Der Gesamteffekt wurde durch ein Modell ohne LGA als Kovariate ermittelt (Model 1b: Übergewicht als abhängige Variable, Model 2b: BMI Z-Score als abhängige Variable) (Tabelle 3, S. 30, und Tabelle 6, S. 32).

Kovariate – und damit potentielle Confounder – wurden mithilfe eines DAGs (directed acyclic graph)¹³⁴ (Abbildung 4, Anhang) identifiziert, das auf früheren Arbeiten zum Thema, pathophysiologischen bzw. kausalen Überlegungen sowie den einleitenden bivariaten Auswertungen beruht (Tabelle 13, Tabelle 14, Tabelle 15 und Tabelle 16, Anhang). Für die Ergebnisse dieser Auswertungen wurde ein Signifikanzniveau von $p = 0,25$ gewählt, da in früheren Untersuchungen bereits gezeigt werden konnte, dass konservativere Grenzwerte (bspw. 0,05) zu einer Vernachlässigung relevanter Variablen in der Regressionsanalyse führen können.^{135,136} Überlegungen hinsichtlich einer sinnvollen Auswahl von Kovariaten bei der Entwicklung von Regressionsmodellen basieren darüber hinaus auf Erkenntnissen zum „Overfitting“ von Babyak.¹³⁷

Um die Rolle von LGA als potentielles Bindeglied zwischen GDM und Übergewicht zu untersuchen, wurde zunächst nach Geburtsgewichtskategorien stratifiziert (Tabelle 10 und Tabelle 11, S. 35). Hierbei wurden binäre logistische (Übergewicht als abhängige Variable) und einfache lineare Regressionsmodelle (BMI Z-Score als abhängige Variable) unter Stratifizierung ausgewertet.

Im Rahmen der darauffolgenden Mediationsanalyse kamen zwei Verfahren zur Anwendung. Da die traditionelle Methode nach Baron und Kenny¹³⁸ einige methodische Schwächen aufweist, wurde zunächst das Verfahren nach Judd und Kenny¹³⁹ (Difference of Coefficients Approach) angewandt. Hierbei wurde Modell 1a mit Modell 1b bzw. Modell 2a mit Modell 2b verglichen und die Differenz des direkten Effektes und des Gesamteffektes ermittelt. Wie in epidemiologischen Untersuchungen gebräuchlich,^{140,141} wurde diese Differenz dann in Relation zum Gesamteffekt gesetzt, um den mediierten Anteil des Gesamteffektes in Prozent zu ermitteln. Potentielle Confounder wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Methode nach Imai et. al.^{142,143} (Causal Mediation Analysis) bietet einige Erweiterungen traditioneller Methoden, wie bspw. einen stärkeren Fokus auf kausale Zusammenhänge, die Möglichkeit der Sensitivitätsanalyse und die Ausweitung auf nicht-lineare Modelle. Basierend

auf diesen Arbeiten wurde von Hicks und Tingley¹⁴⁴ das „Mediation“-Paket mit den Funktionen „Medeff“ und „Medsens“ für die Statistiksoftware STATA zur Verfügung gestellt, welches hier zur Anwendung kam. Wie auch das erste Verfahren ermöglicht diese Methode die Ermittlung des direkten Effektes, des Gesamteffektes und des mediierten Anteils des Gesamteffektes. Auch hier wurden potentielle Confounder in die Analyse miteinbezogen.

Alle Prozentanteile im Rahmen dieser Arbeit sind gewichtet und wurden unter Verwendung des KIGGS-Gewichtungsfaktors „wKIGGS“ und der Sample Pointnummer „PPoint“ berechnet. Diese sind daher repräsentativ für die zum Zeitpunkt der Erhebung (2003–06) in Deutschland wohnhafte Bevölkerung. Alle Häufigkeiten sind ungewichtet und daher nicht repräsentativ für die in Deutschland lebenden Kinder und Jugendlichen, weshalb aufgrund der höheren Aussagekraft im Fließtext nur Prozentzahlen dargestellt sind.

Als Signifikanzniveau wurde ein P-Wert (p) von 0,05 bzw. ein Konfidenzintervall von 95% (95%-KI) definiert. Lediglich für die Auswahl relevanter Kovariate wurde – wie oben beschrieben – ein Signifikanzniveau von $p = 0,25$ gewählt. Alle statistischen Analysen wurden mithilfe der Statistiksoftware STATA 14.1 (College Station, Texas, USA) für Mac durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation und deren Eigenschaften

Tabelle 1 (S. 29) zeigt die Ergebnisse der deskriptiven Auswertung aller Charakteristika der Studienteilnehmer und ihrer Mütter sowie fehlende Werte. Das Durchschnittsalter lag bei $10,0 \pm 4,2$ Jahren und die Mehrheit der Studienteilnehmer war männlich (51,0%). Unter allen Kindern und Jugendlichen waren 17,5% übergewichtig (oder adipös) und 4,2% adipös. Der mittlere BMI Z-Score betrug 0,37 mit einer Standardabweichung von 1,11. Bei 2,3% der Mütter wurde während der Schwangerschaft ein Diabetes (GDM) diagnostiziert und 8,5% der Kinder und Jugendlichen kamen mit erhöhtem Geburtsgewicht (LGA) zur Welt.

Weitere Ergebnisse hinsichtlich der genannten Charakteristika, aufgeschlüsselt nach Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein von GDM, LGA und Übergewicht, sind in Tabelle 13, Tabelle 14 und Tabelle 15 (Anhang) enthalten. Tabelle 16 (Anhang) zeigt Mittelwerte des BMI Z-Scores in Bezug auf die genannten Charakteristika der Studienteilnehmer und ihrer Mütter.

Tabelle 1. Charakteristika der Studienteilnehmer (3 bis 17 Jahre) und ihrer Mütter, KIGGS 2003-06 (n=10.974) (Spaltenprozente, ungewichtete Fallzahlen, gewichtete Prozentzahlen).

Charakteristikum	MW ± SD / n (%)	Fehlende Werte
Alter (Jahre)	10,0 ± 4,2	-
Geschlecht		-
Männlich	5.578 (51,0%)	
Weiblich	5.396 (49,0%)	
Übergewicht		-
Nein	9.035 (82,5%)	
Ja	1.939 (17,5%)	
BMI Z-Score	0,37 ± 1,11	-
BMI Mutter (kg/m ²)		85
Untergewicht (< 18,5)	272 (2,4%)	
Normalgewicht (≥ 18,5 < 25)	6.887 (63,3%)	
Übergewicht (≥ 25 < 30)	2.506 (23,1%)	
Adipositas (≥ 30)	1.224 (11,2%)	
GDM		-
Nein	10.720 (97,7%)	
Ja	254 (2,3%)	
Schwangerschaftsdauer (Wochen)	39,4 ± 1,9	-
Gewichtszunahme in der Schwangerschaft		85
Gering	2.671 (24,7%)	
Normal	3.775 (35,2%)	
Übermäßig	4.443 (40,1%)	
Rauchen in der Schwangerschaft		107
Nein, nie	9.059 (82,7%)	
Ja, ab und zu	1.373 (12,9%)	
Ja, regelmäßig	435 (4,4%)	
Geburtsgewicht (Perzentile)		-
< 10. (SGA)	1.206 (11,1%)	
≥ 10. ≤ 50.	4.876 (44,8%)	
> 50. ≤ 75.	2.647 (24,2%)	
> 75. ≤ 90.	1.273 (11,4%)	
> 90. (LGA)	972 (8,5%)	
Stillen		53
Nie gestillt	2.319 (22,3%)	
Jemals gestillt (aber nicht voll)	874 (8,0%)	
Jemals gestillt (k. A. volles Stillen)	535 (4,7%)	
Jemals voll gestillt (< 4. Monat)	2.483 (21,3%)	
Bis zum 4. Monat voll gestillt	2.175 (19,7%)	
Bis zum 6. Monat voll gestillt	2.535 (24,0%)	
Migrantenstatus		4
Nein	10.099 (90,9%)	
Ja	871 (9,1%)	
Soziale Schicht		16
Niedriger Sozialstatus	2.582 (23,2%)	
Mittlerer Sozialstatus	5.330 (47,6%)	
Hoher Sozialstatus	3.046 (29,2%)	

3.2 Beziehungen zwischen GDM, LGA und erhöhtem Gewicht der Nachkommen

3.2.1 Einfluss von GDM und LGA auf Übergewicht

Tabelle 2 zeigt den nicht-adjustierten Zusammenhang von GDM bzw. LGA und Übergewicht. Es sind überdies zugehörige Häufigkeiten und Prozentwerte dargestellt.

Tabelle 2. Zusammenhang von Gestationsdiabetes (GDM) bzw. Large for Gestational Age (LGA) und Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren (n=10.974), KIGGS 2003-06 (Zeilenprozent, ungewichtete Fallzahlen, gewichtete Prozentzahlen).

Charakteristikum	Übergewicht– 9.035 (82,5%)	Übergewicht+ 1.939 (17,5%)	OR (95%-KI)	Teststatistik	P-Wert
GDM, n (%)					
Nein	8.832 (82,6%)	1.888 (17,4%)	1,26 (0,89; 1,77)	F = 1,7	0,19
Ja	203 (79,0%)	51 (21,0%)			
LGA, n (%)					
Nein	8.336 (83,4%)	1.666 (16,6%)	1,86 (1,59; 2,16)	F = 66,6	<0,001
Ja	699 (73,0%)	273 (27,0%)			

Tabelle 3 zeigt den nicht-adjustierten und adjustierten (Modell 1a und 1b) Zusammenhang von GDM und Übergewicht.

Tabelle 3. Zusammenhang von Gestationsdiabetes (GDM) und Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren (n=10.974), nicht-adjustiert und adjustiert (Modell 1a und 1b), KIGGS 2003-06.

	Nicht-adjustierte OR n = 10.974	Adjustierte OR (Model 1a*) n = 10.764	Adjustierte OR (Model 1b**) n = 10.874
GDM			
Nein	Ref	Ref	Ref
Ja	1,26 (0,89; 1,77)	1,09 (0,75; 1,58)	1,12 (0,78; 1,61)
P-Wert	0,19	0,64	0,55

*Modell 1a beinhaltet folgende Kovariate: LGA, BMI Mutter, Schwangerschaftsdauer, Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, Rauchen in der Schwangerschaft, Migrantenstatus, Soziale Schicht

**Modell 1b beinhaltet folgende Kovariate: BMI Mutter, Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, Soziale Schicht

Tabelle 4 zeigt den nicht-adjustierten und adjustierten Zusammenhang von LGA und Übergewicht.

Tabelle 4. Zusammenhang von Large for Gestational Age (LGA) und Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren (n=10.974), nicht-adjustiert und adjustiert, KIGGS 2003-06.

	Nicht-adjustierte OR n = 10.974	Adjustierte OR* n = 10.778
LGA		
Nein	Ref	Ref
Ja	1,86 (1,59; 2,16)	1,63 (1,39; 1,92)
P-Wert	< 0,001	< 0,001

*Modell beinhaltet folgende Kovariate: GDM, BMI Mutter, Schwangerschaftsdauer, Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, Rauchen in der Schwangerschaft, Migrantensstatus

3.2.2 Einfluss von GDM und LGA auf BMI Z-Score

Tabelle 5 zeigt den nicht-adjustierten Zusammenhang von GDM bzw. LGA und BMI Z-Score sowie zugehörige Häufigkeiten und Prozentwerte.

Tabelle 5. Unterschiede hinsichtlich BMI Z-Score zwischen Studienteilnehmern (3 bis 17 Jahre) mit und ohne erhöhtem Geburtsgewicht (LGA) bzw. von Müttern mit und ohne Gestationsdiabetes (GDM) (n=10.974), KIGGS 2003-06 (Spaltenprozente, ungewichtete Fallzahlen, gewichtete Prozentzahlen).

Charakteristikum	BMI Z-Score		Teststatistik	P-Wert
	MW ± SD	n (%)		
GDM, n (%)				
Nein	0,37 ± 1,11	10.720 (97,7%)	t = 1,5	0,13
Ja	0,51 ± 1,21	254 (2,3%)		
LGA, n (%)				
Nein	0,34 ± 1,10	10.002 (91,5%)	t = 11,7	< 0,001
Ja	0,78 ± 1,12	972 (8,5%)		

Tabelle 6 zeigt den nicht-adjustierten und adjustierten (Modell 2a und 2b) Zusammenhang von GDM und BMI Z-Score. Tabelle 7 zeigt den nicht-adjustierten und adjustierten Zusammenhang von LGA und BMI Z-Score.

Tabelle 6. Zusammenhang von Gestationsdiabetes (GDM) und BMI-Z-Score bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren (n=10.974), nicht-adjustiert und adjustiert (Modell 2a und 2b), KIGGS 2003-06.

	Nicht-adjustiertes β n = 10.974	Adjustiertes β (Modell 2a*) n = 10.729	Adjustiertes β (Modell 2b**) n = 10.823
GDM			
Nein	Ref	Ref	Ref
Ja	0,13 (-0,04; 0,31)	0,05 (-0,12; 0,21)	0,07 (-0,10; 0,24)
P-Wert	0,13	0,57	0,41

*Modell 2a beinhaltet folgende Kovariate: LGA, BMI Mutter, Schwangerschaftsdauer, Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, Rauchen in der Schwangerschaft, Migrantenstatus, Soziale Schicht

**Modell 2b beinhaltet folgende Kovariate: BMI Mutter, Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, Soziale Schicht

Tabelle 7. Zusammenhang von Large for Gestational Age (LGA) und BMI Z-Score bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren (n=10.974), nicht-adjustiert und adjustiert, KIGGS 2003-06.

	Nicht-adjustiertes β n = 10.974	Adjustiertes β n = 10.778
LGA		
Nein	Ref	Ref
Ja	0,45 (0,37; 0,52)	0,35 (0,28; 0,42)
P-Wert	< 0,001	< 0,001

*Modell beinhaltet folgende Kovariate: GDM, BMI Mutter, Schwangerschaftsdauer, Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, Rauchen in der Schwangerschaft, Migrantenstatus

3.2.3 Einfluss von GDM auf LGA

Tabelle 8 zeigt den nicht-adjustierten Zusammenhang von GDM und LGA sowie zugehörige Häufigkeiten und Prozentwerte.

Tabelle 8. Zusammenhang von Gestationsdiabetes (GDM) und Large for Gestational Age (LGA) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren (n=10.974), KIGGS 2003-06 (Zeilenprozente, ungewichtete Fallzahlen, gewichtete Prozentzahlen).

Charakteristikum	LGA- 10.002 (91,5%)	LGA+ 972 (8,5%)	OR (95%-KI)	Teststatistik	P-Wert
GDM, n (%)					
Nein	9.795 (91,7%)	925 (8,3%)	2,34 (1,64; 3,34)	F = 23,5	< 0,001
Ja	207 (82,5%)	47 (17,5%)			

Tabelle 9 zeigt den nicht-adjustierten und adjustierten Zusammenhang von GDM und LGA.

Tabelle 9. Zusammenhang von Gestationsdiabetes (GDM) und Large for Gestational Age (LGA) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren (n=10.974), nicht-adjustiert und adjustiert, KIGGS 2003-06.

	Nicht-adjustierte OR n = 10.974	Adjustierte OR* n = 10.889
GDM		
Nein	Ref	Ref
Ja	2,34 (1,64; 3,34)	2,19 (1,53; 3,13)
P-Wert	< 0,001	< 0,001

*Modell beinhaltet folgende Kovariate: BMI Mutter, Gewichtszunahme in der Schwangerschaft

3.2.4 Zusammenfassung der Beziehungen zwischen GDM, LGA und Übergewicht

In Abbildung 2 sind die zwischen GDM, LGA und Übergewicht der Nachkommen ermittelten Beziehungen zusammengefasst.

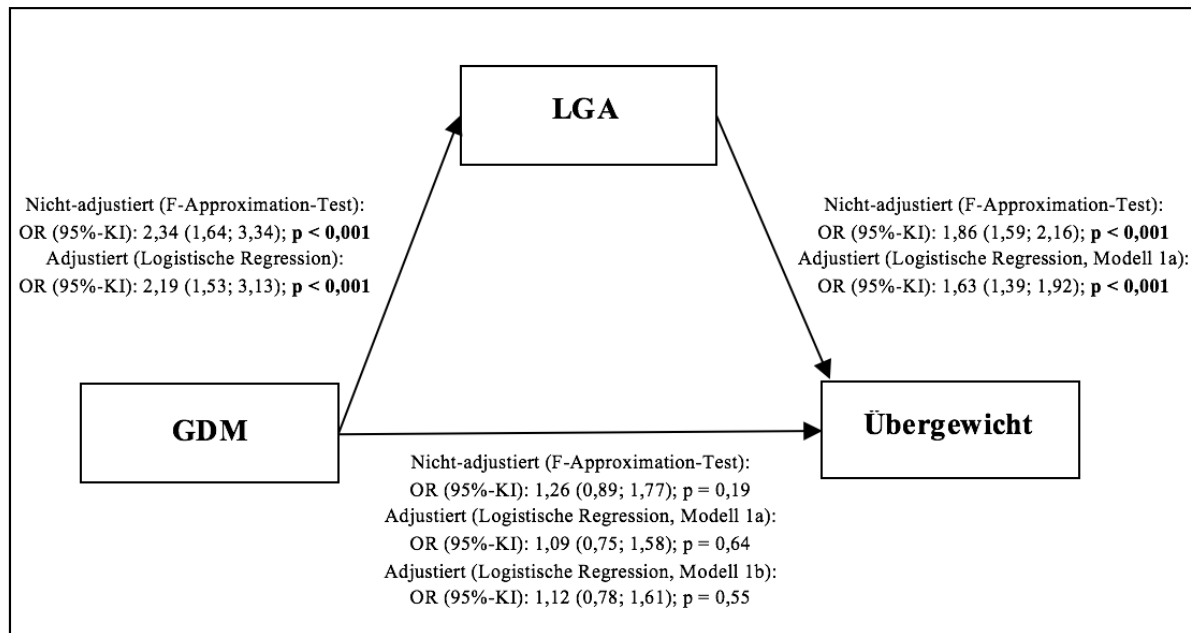


Abbildung 2. Zusammenfassung der Beziehungen zwischen GDM, LGA und Übergewicht.

3.2.5 Zusammenfassung der Beziehungen zwischen GDM, LGA und BMI Z-Score

Abbildung 3 zeigt die Beziehungen zwischen GDM, LGA und BMI Z-Score der Nachkommen.

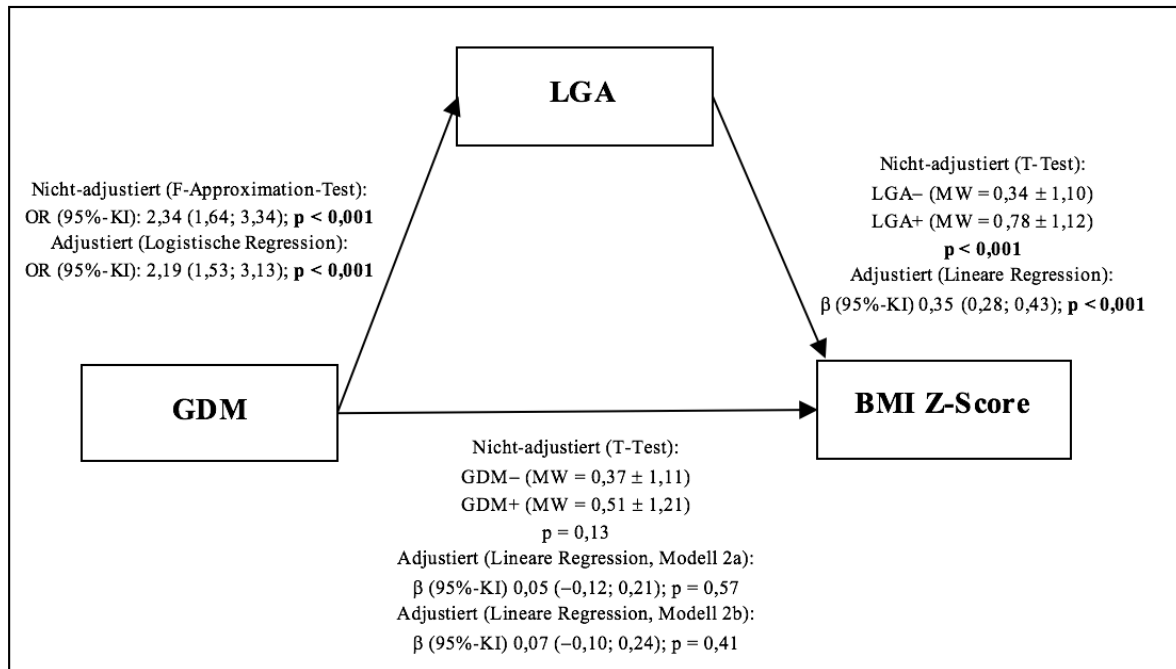


Abbildung 3. Zusammenfassung der Beziehungen zwischen GDM, LGA und BMI Z-Score.

3.3 LGA als potentielles Bindeglied zwischen GDM und erhöhtem Gewicht der Nachkommen

3.3.1 Einfluss von GDM auf Übergewicht bei Stratifizierung nach Geburtsgewichtskategorien

Tabelle 10 (S. 35) zeigt den Zusammenhang von GDM und Übergewicht der Nachkommen bei Stratifizierung nach Geburtsgewichtskategorien.

Tabelle 10. Zusammenhang von Gestationsdiabetes (GDM) und Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren (n=10.974), stratifiziert nach Geburtsgewichtskategorien, KIGGS 2003-06 (ungewichtete Fallzahlen).

		Geburtsgewicht (Perzentile)				
		< 10. (SGA)	≥ 10. ≤ 50.	> 50. ≤ 75	> 75. ≤ 90.	> 90. (LGA)
		OR (95%-KI)	OR (95%-KI)	OR (95%-KI)	OR (95%-KI)	OR (95%-KI)
Übergewicht						
GDM						
Nein		Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Ja		0,33 (0,05; 2,29)	1,09 (0,60; 1,98)	1,51 (0,68; 3,35)	2,09 (1,00; 4,34)	0,78 (0,37; 1,65)
Fallzahl (GDM ja)		n = 1	n = 18	n = 11	n = 11	n = 10
P-Wert		0,26	0,78	0,31	0,049	0,52

3.3.2 Einfluss von GDM auf BMI Z-Score bei Stratifizierung nach Geburtsgewichtskategorien

In Tabelle 11 ist der Zusammenhang von GDM und BMI Z-Score der Nachkommen bei Stratifizierung nach Geburtsgewichtskategorien dargestellt.

Tabelle 11. Unterschiede zwischen Studienteilnehmern (3 bis 17 Jahre) von Müttern mit und ohne Gestationsdiabetes (GDM) hinsichtlich BMI Z-Score (n=10.974), stratifiziert nach Geburtsgewichtskategorien, KIGGS 2003-06 (ungewichtete Fallzahlen).

		Geburtsgewicht (Perzentile)				
		< 10. (SGA)	≥ 10. ≤ 50.	> 50. ≤ 75	> 75. ≤ 90.	> 90. (LGA)
		β (95%-KI)	β (95%-KI)	β (95%-KI)	β (95%-KI)	β (95%-KI)
BMI Z-Score						
GDM						
Nein		Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Ja		-0,39 (-0,91; 0,14)	-0,04 (-0,31; 0,23)	0,20 (-0,17; 0,56)	0,50 (0,19; 0,82)	0,06 (-0,26; 0,38)
Fallzahl (GDM ja)		n = 13	n = 104	n = 51	n = 39	n = 47
P-Wert		0,15	0,77	0,29	0,002	0,70

3.3.3 Mediationsanalyse

3.3.3.1 Mediationsanalyse nach Judd und Kenny (*Difference of Coefficients Approach*)

Aus Modell 1a (Kontrolle von LGA) ergibt sich ein direkter Effekt von 1,09 (OR) und aus Modell 1b (ohne Kontrolle von LGA) ein Gesamteffekt von 1,12 (OR), allerdings sind diese beiden Effekte nicht statistisch signifikant (Tabelle 3, S. 30).

Die Differenz aus direktem und Gesamteffekt errechnet sich wie folgt:

$$1,12 - 1,09 = 0,03$$

Der mediierte Anteil des Gesamteffektes ergibt sich aus folgender Gleichung:

$$\{[(1,12 - 1,09) / (1,12 - 1,00)] * 100\} = 25,0\%$$

In analoger Weise ergibt sich aus Modell 2a (Kontrolle von LGA) ein direkter Effekt von 0,05 (β) und aus Modell 2b (ohne Kontrolle von LGA) ein Gesamteffekt von 0,07 (β), allerdings sind auch diese beiden Effekte nicht statistisch signifikant (Tabelle 6, S. 32).

Die Differenz aus direktem und Gesamteffekt ergibt sich wie folgt:

$$0,07 - 0,05 = 0,02$$

Der mediierte Anteil des Gesamteffektes errechnet sich aus folgender Gleichung:

$$\{[(0,07 - 0,05) / (0,07 - 0,00)] * 100\} = 28,6\%$$

3.3.3.2 Mediationsanalyse nach Imai et al. (Causal Mediation Analysis)

Aus Tabelle 12 ist ersichtlich, dass sich der durch LGA medierte Anteil des Gesamteffektes von GDM auf Übergewicht auf 19,3% und von GDM auf den BMI Z-Score auf 26,9% beläuft. Auch bei diesem Verfahren ergaben sich keine statistisch signifikanten Effekte.

Tabelle 12. Mediationsanalyse mit Gestationsdiabetes (GDM) als unabhängige Variable, Large for Gestational Age (LGA) als potentieller Mediator und Übergewicht bzw. BMI Z-Score als abhängige Variable bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren (n=10.764), KIGGS 2003-06.

	Übergewicht	BMI Z-Score
	β (95%-KI)	β (95%-KI)
Mediation (ACME*)	0,007 (0,003; 0,012) (Durchschnitt)	0,031 (0,013; 0,051)
Direkter Effekt	0,012 (-0,035; 0,066) (Durchschnitt)	0,041 (-0,117; 0,202)
Gesamteffekt	0,019 (-0,028; 0,074)	0,072 (-0,087; 0,234)
<hr/> Mediierter Anteil des Gesamteffektes	0,193 (-3,292; 3,559)	0,269 (-3,710; 4,809)

* ACME = Average Causal Mediation Effect

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Primäres Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob ein erhöhtes Geburtsgewicht (LGA) als Teil der Kausalkette zwischen GDM und Übergewicht der Nachkommen in Frage kommt. Dies ließ sich allerdings nicht bestätigen. Bereits die einleitenden bivariaten Analysen wiesen darauf hin, dass zwar ein Zusammenhang zwischen GDM und LGA sowie LGA und Übergewicht besteht, dieser im Falle von GDM und Übergewicht jedoch nicht statistisch signifikant ist. Analog hierzu waren die Unterschiede hinsichtlich BMI Z-Score nur im Falle von LGA, nicht aber GDM statistisch signifikant. Aufgrund von potentiellen Überlagerungseffekten durch Confounder wurde allerdings nicht von weiteren multivariaten Analysen abgesehen. Dennoch bestätigten sich auch in der adjustierten Analyse die genannten Ergebnisse. Sowohl Stratifikation als auch Mediationsanalyse lieferten keinen Hinweis darauf, dass LGA eine notwendige Bedingung für späteres Übergewicht bzw. einen erhöhten BMI Z-Score ist, wenn diesen ein gestörtes Blutzuckerprofil der Mutter vorausgeht.

4.2 Diskussion der Methoden

Zunächst ist zu erwähnen, dass es sich nach aktuellem Kenntnisstand um die erste Untersuchung handelt, die sich im Speziellen mit der Rolle von erhöhtem Geburtsgewicht als potentiellem Bindeglied zwischen GDM und Übergewicht der Nachkommen befasst. Zudem wurde eine Mediationsanalyse nach traditionellem Verfahren (Judd und Kenny) sowie unter Einbeziehung aktuellerer Erkenntnisse (Imai et al.) durchgeführt, um – trotz des Querschnittsdesigns der vorliegenden Untersuchung – Hinweise auf eventuelle Kausalzusammenhänge zu erhalten. Es ist zudem anzumerken, dass die hier präsentierten Prozentanteile aufgrund der angewandten Survey-spezifischen Analysemethoden repräsentativ für die im Zeitraum 2003 bis 2006 in Deutschland lebende Bevölkerung sind. Was Untersuchungen aus Deutschland angeht, ist das Studiendesign der KIGGS-Studie in dieser Hinsicht sicherlich einzigartig. Überdies wurden bis zu 7 Kovariate in die hier verwendeten Regressionsmodelle einbezogen, was diese umfassend und aussagekräftig macht. Die Fallzahl kann mit 10.974 Studienteilnehmern insgesamt und mit 10 (Übergewicht) bzw. 47 (BMI Z-Score) Studienteilnehmern in der LGA-Kategorie der stratifizierten Analyse als angemessen betrachtet werden. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass eine Studie mit erheblich größerer

Fallzahl zu anderen bzw. signifikanten Ergebnissen hinsichtlich des Zusammenhanges von GDM und Übergewicht und des Mediationseffektes von LGA gekommen wäre.

Neben den genannten Stärken müssen allerdings auch einige Limitationen der vorliegenden Untersuchung berücksichtigt werden, um deren Ergebnisse angemessen bewerten zu können. Es ist festzuhalten, dass es sich bis auf die erhobenen Körpermaße um eine Untersuchung handelt, deren Daten mithilfe von Fragebögen erhoben wurden. Wie auch bei anderen Untersuchungen dieser Art, ist davon auszugehen, dass die Daten durch Recall-Bias oder Überlagerung anderer psychologischer Phänomene geringfügig verzerrt sind.

Anzumerken ist außerdem, dass einige Variablen aufgrund des Nicht-Vorhandenseins im KIGGS-Datensatz nicht als Kovariate berücksichtigt werden konnten, obwohl diese als durchaus relevant einzustufen sind.¹⁰⁷ Hierzu zählt die körperliche Aktivität, da diese nur für Kinder und Jugendliche von 11 bis 17 Jahren erfasst wurde. In diesem Zusammenhang wäre insbesondere auch das Aktivitätsniveau der Mutter zu berücksichtigen. Es wurde ebenfalls nicht erhoben, ob die Studienteilnehmer bzw. deren Mütter eine sitzende Lebensweise haben. Außerdem waren keine Daten zur täglichen Kalorienaufnahme der Kinder und Jugendlichen bzw. ihrer Familien vorhanden und auch genetische Faktoren, die mit den Hauptvariablen dieser Untersuchung in Verbindung stehen, blieben unberücksichtigt.

Der BMI ist zudem als alleiniges Maß für Übergewicht und Adipositas kritisch zu betrachten, da mittlerweile auch normalgewichtige Kinder einen deutlich höheren Körperfettanteil aufweisen als noch vor 40 Jahren.⁶⁸ Dies ist insbesondere deshalb relevant, da potentielle Komorbiditäten wie Hypertonie, Glukoseintoleranz oder Dyslipidämie nicht nur in Übereinstimmung mit dem BMI, sondern auch mit einem erhöhten viszeralen Körperfettgehalt zunehmen.^{69,70}

Darüber hinaus wurden in der statistischen Analyse nicht Fälle von Übergewicht bzw. Adipositas jenen von normalem Gewicht gegenübergestellt, sondern lediglich das Vorhandensein von Übergewicht mit dem Nicht-Vorhandensein verglichen. Gleiches gilt für Fälle von erhöhtem Geburtsgewicht. Dies erscheint im Sinne einer Sensitivitätsanalyse durchaus relevant, wurde allerdings aufgrund von Bedenken hinsichtlich der in diesem Falle mangelnden statistischen Power unterlassen.

Es wurde keine Unterscheidung im Hinblick auf die Behandlung oder Nicht-Behandlung von GDM getroffen, da hierzu keine Daten vorlagen. Hier ist anzumerken, dass eine adäquate GDM-Therapie das Risiko für Übergewicht bei den Nachkommen verringert.^{112,145} Frauen mit GDM werden typischerweise angewiesen, den Blutzucker zu überwachen und ihre Ernährungsgewohnheiten anzupassen, was negativen Folgen wie kindlichem Übergewicht vorbeugen kann. Dies wiederum erschwert es, einen Zusammenhang insbesondere in Beobachtungsstudien nachzuweisen.

Obwohl vor allem das in dieser Arbeit angewandte Verfahren zur Mediationsanalyse nach Hicks und Tingley eine bessere Möglichkeit der Analyse von kausalen Zusammenhängen bietet, darf hierüber nicht vergessen werden, dass Daten aus Querschnittsstudien im Grunde keine echten kausalen bzw. direktionalen Zusammenhänge aufzeigen können, sondern lediglich Hinweise darauf geben können. Es ist also trotz den aus dieser Arbeit gewonnenen Indizien möglich, dass in der Realität der vermutete Zusammenhang von GDM und Übergewicht der Nachkommen besteht und auch LGA eine Mediatorrolle in diesem Kontext zukommt.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Andere Auswertungen der KiGGS-Daten (Basiserhebung 2003-2006) zeigen, dass etwa 9% der Kinder und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren in Deutschland übergewichtig und 6% adipös sind.⁶⁷ Die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung ermittelte Prävalenz für Übergewicht und Adipositas (17,5%) ist somit vergleichbar, wobei sich die jeweiligen Raten für Übergewicht (13,3%) bzw. Adipositas (4,2%) etwas unterscheiden. Allerdings ist anzumerken, dass bei der vorliegenden Untersuchung andere Einschlusskriterien zur Anwendung kamen und für die Definition von Übergewicht und Adipositas nicht die Referenzwerte nach Cole et al.,⁵⁰ sondern jene nach Kromeyer-Hauschild et al.⁵² herangezogen wurden. Im weltweiten Vergleich der Industrieländer liegt die hier beobachtete kombinierte Rate von 17,5% unter dem Durchschnitt (23,8% für Jungen bzw. 22,6% für Mädchen im Alter von 2 bis 19 Jahren).⁶¹ Wenngleich es alarmierend erscheint, dass jeder Fünfte unter den 3- bis 17-Jährigen in Deutschland übergewichtig oder adipös ist, zeigt sich in den USA ein deutlich verheerenderes Ausmaß (31,8% in den Jahren 2011/12).⁶³

Obwohl sich die Prävalenz des GDM im Ländervergleich zum Teil deutlich unterscheidet und – neben zahlreichen anderen Faktoren^{1,7,21-25} – von Ethnizität und sozioökonomischem Status der Schwangeren abhängt, lag der Anteil der an GDM erkrankten Mütter in dieser

Untersuchung (2,3%) innerhalb des weltweit beobachteten Wertebereichs (0,6 bis 15,0%).¹⁷ Überdies ist er somit größenordnungsmäßig mit der im Jahr 2010 in Deutschland beobachteten Prävalenz (3,7%) vergleichbar. Die genannten Prozentzahlen können insbesondere deshalb in einem Kontext betrachtet werden, da seit dem Jahre 2002 – und damit kurz vor Erhebung der hier verwendeten Daten (2003 – 2006) – ein deutlicher Anstieg der GDM-Fälle in Deutschland beobachtet wurde.

Im Rahmen der einleitenden bivariaten Analysen konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen GDM und Übergewicht nachgewiesen werden. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Pirkola et al.¹¹⁵, Tam et al.¹¹⁶, Whitaker et al.¹¹⁷ und Wroblewska-Seniuk et al.¹¹⁹, widerspricht allerdings jenen einiger anderer Autoren^{108-114,118}. Kim et al.¹⁰⁷ ermittelten im zugehörigen Review bei 2- bis 18-Jährigen einen Wertebereich von 1,0 bis 2,5 für die nicht-adjustierte Odds Ratio, der somit auch die hier berechnete OR von 1,26 (95%-KI 0,89; 1,77) umfasst. Nur in drei der zwölf im Review von Kim et al.¹⁰⁷ genannten Studien bezogen die Autoren Confounder mit ein.¹⁰⁸⁻¹¹⁹ In keiner der drei Studien waren die Ergebnisse nach Berücksichtigung dieser noch statistisch signifikant. Dies entspricht den Ergebnissen dieser Untersuchung (adjustierte OR: 1,12; 95%-KI 0,78; 1,61) (Modell 1b). Allerdings ist festzuhalten, dass sich die vorliegende Untersuchung aufgrund ihres Querschnittsdesigns von den besprochenen Fall-Kontroll-Studien unterscheidet.

Auch hinsichtlich des BMI Z-Scores zeigte sich weder in der nicht-adjustierten (β 0,13; 95%-KI -0,04; 0,31), noch in der adjustierten Analyse (β 0,07; 95%-KI -0,10; 0,24) (Modell 2b) eine statistisch signifikante Beziehung zu GDM. Aus den im Review von Philipps et al.¹²¹ zusammengefassten Studien geht eine nicht-adjustierte aggregierte mittlere Differenz des BMI Z-Scores von 0,21 (95%-KI 0,13;0,28; $p < 0,001$) hervor.^{111,113,117,118,122-126} Diese bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren beobachtete Differenz ist somit etwas größer als die in dieser Untersuchung ermittelte. Verglichen mit der aggregierten Differenz der BMI Z-Scores, die sich in der Metaanalyse der drei Studien mit adjustierten Ergebnissen zeigte (0,07; 95%-KI -0,15;0,28; $p = 0,54$),^{113,118,123} sind die vorliegenden Ergebnisse allerdings sehr ähnlich, zumal ebenfalls keine statistische Signifikanz gegeben war. Es ist jedoch auch an dieser Stelle anzumerken, dass die vorliegenden Resultate nicht unmittelbar mit den genannten Studienergebnissen vergleichbar sind, da diese aus prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien hervorgegangen sind.

Entsprechend den Resultaten des Reviews von Wendland et al.⁸⁵ konnte auch in dieser Untersuchung gezeigt werden, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen GDM und LGA besteht (OR 2,34; 95%-KI 1,64; 3,34). Bei Zusammenfassung der Ergebnisse ergab sich laut Wendland et al. ein nicht-adjustiertes RR von 1,53 (95%-KI 1,39;1,69; $p < 0,001$) (GDM-Diagnose nach WHO-Kriterien)^{88,90-92} bzw. 1,73 (95%-KI 1,28;2,35; $p = 0,001$) (GDM-Diagnose nach IADPSG-Kriterien).^{90,91,93} Obwohl RR und OR aufgrund ihrer unterschiedlichen Herleitung nicht unmittelbar vergleichbar sind und unterschiedliche Aussagen ermöglichen, ist die Größenordnung der Werte oft in einem sehr ähnlichen Bereich. Dies ist auch hier der Fall, obwohl die in der vorliegenden Untersuchung ermittelte OR auf einen etwas stärkeren Effekt hinweist. Dieser war jedoch in der adjustierten Analyse abgeschwächt (OR 2,19; 95%-KI 1,53; 3,13). Auch an dieser Stelle ist festzuhalten, dass die vorliegenden Resultate nicht unmittelbar vergleichbar sind, da die genannten Ergebnisse aus prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien hervorgegangen sind.

Wie auch in einer prospektiven Kohortenstudie mit Follow-up von Neugeborenen im Alter von 17 Jahren und nicht-adjustierter Analyse von Seidman et al.,³³ konnte im Rahmen dieser Untersuchung gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen LGA und späterem Übergewicht besteht. Der Einfluss von LGA auf Übergewicht konnte auch im Rahmen der europäischen Studie IDEFICS für 2- bis 8-jährige Kinder durch Sparano et al.³⁴ in einer retrospektiven Untersuchung bestätigt werden. Hier wurden die adjustierten Ergebnisse für Jungen (OR 1,7; 95%-KI 1,3;2,2) und Mädchen (OR 1,6; 95%-KI 1,3;2,0) getrennt angegeben. Sie stehen allerdings im Einklang mit den adjustierten Resultaten der vorliegenden Untersuchung (OR 1,63; 95%-KI 1,39; 1,92).

Dementsprechend zeigte sich sowohl in der nicht-adjustierten (β 0,45; 95%-KI 0,37; 0,52) als auch in der adjustierten Analyse (β 0,35; 95%-KI 0,28; 0,42), dass LGA mit einer späteren Erhöhung des BMI Z-Score einhergeht. Dies entspricht den Ergebnissen einer prospektiven Kohortenstudie von Taal et al.³⁷, der zufolge Kinder, die bei Geburt LGA waren, in der frühen Kindheit (mit 4 Jahren) einen erhöhten BMI aufweisen. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung entsprechen ebenfalls den Resultaten einer longitudinalen Geburtenkohorte von Parsons et al.³⁹, die zeigen konnten, dass Kinder mit hohem Geburtsgewicht auch im späteren Leben über einen höheren BMI verfügen.

In der stratifizierten Analyse des Zusammenhangs von GDM und Übergewicht bzw. BMI Z-Score nach Geburtsgewichtskategorien zeigte sich zwar ein Gradient (beginnend bei der niedrigsten Kategorie (SGA)) der Odds Ratios bzw. Koeffizienten (β) von niedrigeren zu höheren Werten, allerdings nur bis zur Kategorie der Perzentilen $> 75. \leq 90$. Entgegen der Erwartung fiel die Odds Ratio bzw. der Koeffizient in der Kategorie LGA (> 90 . Perzentile) wieder ab, und zwar unter das Niveau der Kategorie $\geq 10. \leq 50$. (Übergewicht) bzw. der Kategorie $> 50. \leq 75$. (BMI Z-Score), was im Falle von Übergewicht sogar einen protektiven Effekt von GDM bedeuten würde. Allerdings war die Beziehung von GDM und Übergewicht bzw. erhöhtem BMI nur für die zweithöchste Geburtsgewichtskategorie ($> 75. \leq 90$ Perzentile) statistisch signifikant.

Anschließend konnte durch die Mediationsanalyse mit zwei unterschiedlichen Verfahren, die jedoch keine statistisch signifikanten Ergebnisse zeigten, ein medierter Anteil des Gesamteffektes von 25,0% (nach Judd und Kenny) bzw. 19,3% (nach Imai et al.) im Falle von Übergewicht und von 28,6% (nach Judd und Kenny) bzw. 26,9% (nach Imai et al.) im Falle des BMI Z-Scores ermittelt werden. Auch im Falle von statistischer Signifikanz könnten diese Effekte demnach nur als sehr limitiert eingestuft werden. Entsprechend den hier erzielten Resultaten kann folglich kein medierender Einfluss von erhöhtem Geburtsgewicht (LGA) auf dem Weg von GDM zu Übergewicht bzw. erhöhtem BMI Z-Score angenommen werden. LGA scheint nicht als essentielles Bindeglied in dieser Kausalkette in Frage zu kommen.

4.4 Ausblick

Zukünftige Beobachtungsstudien sollten einen noch stärkeren Fokus auf den unabhängigen Beitrag von GDM zur Entstehung von Übergewicht und Adipositas der Nachkommen legen. Alle bisher als relevant eingestuftes Confounder sollten in derartige Analysen mit eingehen, doch auch bisher nicht inkludierte Kovariate (z.B. genetische Faktoren) sollten Berücksichtigung finden. Methodisch würden sich in diesem Kontext zunächst prospektive Kohortenstudien anbieten, da diese die höchste Aussagekraft unter den Beobachtungsstudien besitzen. Hier sollten Patientinnen mit bereits bestehendem Diabetes und GDM getrennt analysiert werden. Idealerweise sollte der Zeitpunkt der pathologischen Blutglukosespiegel möglichst genau dokumentiert werden. Weiterhin sollten unterschiedliche Lebensstilfaktoren (z.B. Kalorienaufnahme, körperliche Aktivität, sitzende Lebensweise) von Kindern und Jugendlichen sowie ihren Familien in zukünftigen Studien Berücksichtigung finden. In heutiger Zeit sollte allerdings auch ein vermehrtes Augenmerk auf Umweltfaktoren gerichtet werden.

In zukünftigen Studien sollte zunächst geklärt werden, ob wirklich ein von mütterlichem Übergewicht unabhängiger Einfluss von GDM auf erhöhtes Geburtsgewicht bzw. späteres Übergewicht der Nachkommen besteht. Ein möglicher Ansatz wäre, Datenbanken mit Geschwistern zu schaffen, um so Ergebnisse hinsichtlich diskordanter Expositionen gegenüber GDM zu vergleichen. Auf diese Weise böte sich die Möglichkeit zur Kontrolle gemeinsamer genetischer und Lebensstilfaktoren. Doch auch experimentelle Studien würden sich eignen, um Aufschluss darüber zu erhalten, welche biochemischen bzw. pathophysiologischen Mechanismen für diese Zusammenhänge verantwortlich sind. In Anlehnung an die vorliegende Untersuchung stellt auch der Zusammenhang von mütterlichem Übergewicht und Übergewicht der Nachkommen unter Einbeziehung des Geburtsgewichtes einen interessanten Ausgangspunkt für zukünftige Forschungsvorhaben dar.

Nach Möglichkeit sollten randomisierte Studien für die Behandlung von GDM ein langfristiges Follow-up der Nachkommen beinhalten, um die Auswirkungen solcher Interventionen auf Neugeborene, Kinder und Jugendliche besser zu quantifizieren. Wenn sich nachweisen lässt, dass die konsequente Behandlung von GDM in einem reduzierten Risiko für Übergewicht und Adipositas der Nachkommen resultiert, wird dies beweisen, dass ein Kausalzusammenhang besteht und eine wirksame Präventionsmaßnahme existiert.

5 Literaturverzeichnis

1. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-682.
2. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl 1:S13-22.
3. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19(4):259-270.
4. Aune D, Sen A, Henriksen T, Saugstad OD, Tonstad S. Physical activity and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(10):967-997.
5. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(11):639-649.
6. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1314-1319.
7. Yuen L, Wong VW. Gestational diabetes mellitus: Challenges for different ethnic groups. *World J Diabetes*. 2015;6(8):1024-1032.
8. Zhang C, Bao W, Rong Y, et al. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2013;19(4):376-390.
9. Wu L, Cui L, Tam WH, Ma RC, Wang CC. Genetic variants associated with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis and subgroup analysis. *Sci Rep*. 2016;6:30539.
10. Huynh J, Xiong G, Bentley-Lewis R. A systematic review of metabolite profiling in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2014;57(12):2453-2464.
11. Dudzik D, Zorawski M, Skotnicki M, et al. Metabolic fingerprint of Gestational Diabetes Mellitus. *J Proteomics*. 2014;103:57-71.
12. Liu T, Li J, Xu F, et al. Comprehensive analysis of serum metabolites in gestational diabetes mellitus by UPLC/Q-TOF-MS. *Anal Bioanal Chem*. 2016;408(4):1125-1135.
13. Roverso M, Brioschi M, Banfi C, et al. A preliminary study on human placental tissue impaired by gestational diabetes: a comparison of gel-based versus gel-free proteomics approaches. *Eur J Mass Spectrom (Chichester)*. 2016;22(2):71-82.
14. Reichetzedder C, Dwi Putra SE, Pfab T, et al. Increased global placental DNA methylation levels are associated with gestational diabetes. *Clin Epigenetics*. 2016;8:82.
15. Coughlan MT, Vervaart PP, Permezel M, Georgiou HM, Rice GE. Altered placental oxidative stress status in gestational diabetes mellitus. *Placenta*. 2004;25(1):78-84.
16. Ehrlich S, Lambers D, Baccarelli A, Khoury J, Macaluso M, Ho SM. Endocrine Disruptors: A Potential Risk Factor for Gestational Diabetes Mellitus. *Am J Perinatol*. 2016;33(13):1313-1318.
17. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep*. 2016;16(1):7.

18. AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Bundesauswertung zum Verfahrensjahr 2010 16/1 – Geburtshilfe Qualitätsindikatoren. Erstellt am: 15.06.2011 - 21201120003.
19. Bruns DE, Knowler WC. Stabilization of glucose in blood samples: why it matters. *Clin Chem.* 2009;55(5):850-852.
20. Nesbitt GS, Smye M, Sheridan B, Lappin TR, Trimble ER. Hapo Study Cooperative Research Group. Integration of local and central laboratory functions in a worldwide multicentre study: Experience from the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Clin Trials.* 2006;3(4):397-407.
21. Moses RG, Wong VC, Lambert K, Morris GJ, San Gil F. Seasonal Changes in the Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2016;39(7):1218-1221.
22. Huhn EA, Massaro N, Streckeisen S, et al. Fourfold increase in prevalence of gestational diabetes mellitus after adoption of the new International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) criteria. *J Perinat Med.* 2017;45(3):359-366.
23. Capula C, Chiefari E, Vero A, et al. Gestational diabetes mellitus: screening and outcomes in southern italian pregnant women. *ISRN Endocrinol.* 2013;2013:387495.
24. Gopalakrishnan V, Singh R, Pradeep Y, et al. Evaluation of the prevalence of gestational diabetes mellitus in North Indians using the International Association of Diabetes and Pregnancy Study groups (IADPSG) criteria. *J Postgrad Med.* 2015;61(3):155-158.
25. Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bühner C, et al. Gestationsdiabetes mellitus (GDM) - Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie u. Nachsorge der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). AWMF-Register Nr. 057/008, Klasse: S3. Aktueller Stand: 08/2011. 2011.
26. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Pass M. Macrosomic births in the united states: determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(5):1372-1378.
27. Xu H, Simonet F, Luo ZC. Optimal birth weight percentile cut-offs in defining small- or large-for-gestational-age. *Acta Paediatr.* 2010;99(4):550-555.
28. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996;87(2):163-168.
29. American College of Obstetricians. Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 173: Fetal Macrosomia. *Obstet Gynecol.* 2016;128(5):e195-e209.
30. Modanlou HD, Dorchester WL, Thorosian A, Freeman RK. Macrosomia--maternal, fetal, and neonatal implications. *Obstet Gynecol.* 1980;55(4):420-424.
31. Nesbitt TS, Gilbert WM, Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(2):476-480.
32. Spellacy WN, Miller S, Winegar A, Peterson PQ. Macrosomia--maternal characteristics and infant complications. *Obstet Gynecol.* 1985;66(2):158-161.
33. Seidman DS, Laor A, Stevenson DK, Sivan E, Gale R, Shemer J. Macrosomia does not predict overweight in late adolescence in infants of diabetic mothers. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77(1):58-62.

34. Sparano S, Ahrens W, De Henauw S, et al. Being macrosomic at birth is an independent predictor of overweight in children: results from the IDEFICS study. *Matern Child Health J.* 2013;17(8):1373-1381.
35. Mehta SH, Kruger M, Sokol RJ. Being too large for gestational age precedes childhood obesity in African Americans. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):265 e261-265.
36. Wang Y, Gao E, Wu J, et al. Fetal macrosomia and adolescence obesity: results from a longitudinal cohort study. *Int J Obes (Lond).* 2009;33(8):923-928.
37. Taal HR, Vd Heijden AJ, Steegers EA, Hofman A, Jaddoe VW. Small and large size for gestational age at birth, infant growth, and childhood overweight. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(6):1261-1268.
38. Bueno AC, Espineira AR, Fernandes-Rosa FL, et al. Adiponectin: serum levels, promoter polymorphism, and associations with birth size and cardiometabolic outcome in young adults born large for gestational age. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(1):53-60.
39. Parsons TJ, Power C, Manor O. Fetal and early life growth and body mass index from birth to early adulthood in 1958 British cohort: longitudinal study. *BMJ.* 2001;323(7325):1331-1335.
40. Bellizzi MC, Dietz WH. Workshop on childhood obesity: summary of the discussion. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(1):173S-175S.
41. Barlow SE, Expert C. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics.* 2007;120 Suppl 4:S164-192.
42. Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services. *Pediatrics.* 1998;102(3):E29.
43. de Onis M, Lobstein T. Defining obesity risk status in the general childhood population: which cut-offs should we use? *Int J Pediatr Obes.* 2010;5(6):458-460.
44. Dietz WH, Robinson TN. Use of the body mass index (BMI) as a measure of overweight in children and adolescents. *J Pediatr.* 1998;132(2):191-193.
45. Himes JH, Dietz WH. Guidelines for overweight in adolescent preventive services: recommendations from an expert committee. The Expert Committee on Clinical Guidelines for Overweight in Adolescent Preventive Services. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(2):307-316.
46. Poskitt EM. Defining childhood obesity: the relative body mass index (BMI). European Childhood Obesity group. *Acta Paediatr.* 1995;84(8):961-963.
47. Zwiauer K, Wabitsch M. Relativer Body-Mass-Index (BMI) zur Beurteilung von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1997;145:1312-1318.
48. Wabitsch M, Kunze D, AGA) fhfrd. Konsensbasierte (S2) Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Prävention von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Version 15.10.2015; <http://www.a-g-a.de/>. 2015.
49. Cole TJ. The LMS method for constructing normalized growth standards. *Eur J Clin Nutr.* 1990;44(1):45-60.

50. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1240-1243.
51. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes*. 2012;7(4):284-294.
52. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2001;149:807–818.
53. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-667.
54. Keke LM, Samouda H, Jacobs J, et al. Body mass index and childhood obesity classification systems: A comparison of the French, International Obesity Task Force (IOTF) and World Health Organization (WHO) references. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2015;63(3):173-182.
55. Li K, Haynie D, Palla H, Lipsky L, Iannotti RJ, Simons-Morton B. Assessment of adolescent weight status: Similarities and differences between CDC, IOTF, and WHO references. *Prev Med*. 2016;87:151-154.
56. Malina RM, Pesmall short i CRME, Chavez GB, Little BB. Weight status of indigenous youth in Oaxaca, southern Mexico: concordance of IOTF and WHO criteria. *Ann Hum Biol*. 2013;40(5):426-434.
57. Meyer E, Carrillo R, Roman EM, Bejarano IF, Dipierri JE. Prevalence of overweight and obesity in students from different altitudinal zones of Jujuy according to three international references (IOTF, CDC and WHO). *Arch Argent Pediatr*. 2013;111(6):516-522.
58. Minghelli B, Nunes C, Oliveira R. Body mass index and waist circumference to define thinness, overweight and obesity in Portuguese adolescents: comparison between CDC, IOTF, WHO references. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;12(1):35-41.
59. Monasta L, Lobstein T, Cole TJ, Vignerova J, Cattaneo A. Defining overweight and obesity in pre-school children: IOTF reference or WHO standard? *Obes Rev*. 2011;12(4):295-300.
60. Shields M, Tremblay MS. Canadian childhood obesity estimates based on WHO, IOTF and CDC cut-points. *Int J Pediatr Obes*. 2010;5(3):265-273.
61. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-781.
62. de Onis M, Blossner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1257-1264.
63. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014;311(8):806-814.
64. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity in the United States, 2009-2010. *NCHS Data Brief*. 2012(82):1-8.
65. Ahluwalia N, Dalmaso P, Rasmussen M, et al. Trends in overweight prevalence among 11-, 13- and 15-year-olds in 25 countries in Europe, Canada and USA from 2002 to 2010. *Eur J Public Health*. 2015;25 Suppl 2:28-32.

66. Olds T, Maher C, Zumin S, et al. Evidence that the prevalence of childhood overweight is plateauing: data from nine countries. *Int J Pediatr Obes.* 2011;6(5-6):342-360.
67. Kurth BM, Schaffrath Rosario A. [The prevalence of overweight and obese children and adolescents living in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2007;50(5-6):736-743.
68. Nagel G, Wabitsch M, Galm C, et al. Secular changes of anthropometric measures for the past 30 years in South-West Germany. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(12):1440-1443.
69. Freedman DS, Horlick M, Berenson GS. A comparison of the Slaughter skinfold-thickness equations and BMI in predicting body fatness and cardiovascular disease risk factor levels in children. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(6):1417-1424.
70. Freedman DS, Ogden CL, Kit BK. Interrelationships between BMI, skinfold thicknesses, percent body fat, and cardiovascular disease risk factors among U.S. children and adolescents. *BMC Pediatr.* 2015;15:188.
71. Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet.* 2002;360(9331):473-482.
72. Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr.* 2007;150(1):12-17 e12.
73. Whitlock EP, Williams SB, Gold R, Smith PR, Shipman SA. Screening and interventions for childhood overweight: a summary of evidence for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics.* 2005;116(1):e125-144.
74. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet.* 2010;375(9727):1737-1748.
75. Sutherland ER. Obesity and asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008;28(3):589-602, ix.
76. Taylor ED, Theim KR, Mirch MC, et al. Orthopedic complications of overweight in children and adolescents. *Pediatrics.* 2006;117(6):2167-2174.
77. Vos MB, McClain CJ. Nutrition and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10(3):308-315.
78. Morrison KM, Shin S, Tarnopolsky M, Taylor VH. Association of depression & health related quality of life with body composition in children and youth with obesity. *J Affect Disord.* 2015;172:18-23.
79. Mustillo S, Worthman C, Erkanli A, Keeler G, Angold A, Costello EJ. Obesity and psychiatric disorder: developmental trajectories. *Pediatrics.* 2003;111(4 Pt 1):851-859.
80. Halfon N, Larson K, Slusser W. Associations between obesity and comorbid mental health, developmental, and physical health conditions in a nationally representative sample of US children aged 10 to 17. *Acad Pediatr.* 2013;13(1):6-13.
81. Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW. Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *JAMA.* 2003;289(14):1813-1819.
82. Taylor VH, Forhan M, Vigod SN, McIntyre RS, Morrison KM. The impact of obesity on quality of life. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(2):139-146.
83. Cunningham SA, Kramer MR, Narayan KM. Incidence of childhood obesity in the United States. *N Engl J Med.* 2014;370(17):1660-1661.

84. Kelsey MM, Zaepfel A, Bjornstad P, Nadeau KJ. Age-related consequences of childhood obesity. *Gerontology*. 2014;60(3):222-228.
85. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes--a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12:23.
86. Aberg A, Rydhstroem H, Frid A. Impaired glucose tolerance associated with adverse pregnancy outcome: a population-based study in southern Sweden. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(2):77-83.
87. Forsbach G, Cantu-Diaz C, Vazquez-Lara J, Villanueva-Cuellar MA, Alvarez y Garcia C, Rodriguez-Ramirez E. Gestational diabetes mellitus and glucose intolerance in a Mexican population. *Int J Gynaecol Obstet*. 1997;59(3):229-232.
88. Khan KS, Syed AH, Hashmi FA, Rizvi JH. Relationship of fetal macrosomia to a 75g glucose challenge test in nondiabetic pregnant women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1994;34(1):24-27.
89. Shirazian N, Mahboubi M, Emdadi R, et al. Comparison of different diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus based on the 75-g oral glucose tolerance test: a cohort study. *Endocr Pract*. 2008;14(3):312-317.
90. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1151-1155.
91. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hapo Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002.
92. Sugaya A, Sugiyama T, Nagata M, Toyoda N. Comparison of the validity of the criteria for gestational diabetes mellitus by WHO and by the Japan Society of Obstetrics and Gynecology by the outcomes of pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000;50(1):57-63.
93. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. Clinical outcomes of pregnancies complicated by mild gestational diabetes mellitus differ by combinations of abnormal oral glucose tolerance test values. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2524-2530.
94. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med*. 2013;159(2):123-129.
95. Dodd JM, Grivell RM, Nguyen AM, Chan A, Robinson JS. Maternal and perinatal health outcomes by body mass index category. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011;51(2):136-140.
96. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:S251-260.
97. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012;35(4):780-786.

98. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. *Diabetes Care*. 2013;36(1):56-62.
99. Ricart W, Lopez J, Mozas J, et al. Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycaemia. *Diabetologia*. 2005;48(9):1736-1742.
100. Bowers K, Laughon SK, Kiely M, Brite J, Chen Z, Zhang C. Gestational diabetes, pre-pregnancy obesity and pregnancy weight gain in relation to excess fetal growth: variations by race/ethnicity. *Diabetologia*. 2013;56(6):1263-1271.
101. Liu J, Leng J, Tang C, et al. Maternal glucose level and body mass index measured at gestational diabetes mellitus screening and the risk of macrosomia: results from a perinatal cohort study. *BMJ Open*. 2014;4(5):e004538.
102. Ryan EA. Balancing weight and glucose in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36(1):6-7.
103. Barnes RA, Edghill N, Mackenzie J, et al. Predictors of large and small for gestational age birthweight in offspring of women with gestational diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2013;30(9):1040-1046.
104. Sridhar SB, Ferrara A, Ehrlich SF, Brown SD, Hedderson MM. Risk of large-for-gestational-age newborns in women with gestational diabetes by race and ethnicity and body mass index categories. *Obstet Gynecol*. 2013;121(6):1255-1262.
105. Banderali G, Martelli A, Landi M, et al. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. *J Transl Med*. 2015;13:327.
106. Weng SF, Redsell SA, Swift JA, Yang M, Glazebrook CP. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Arch Dis Child*. 2012;97(12):1019-1026.
107. Kim SY, England JL, Sharma JA, Njoroge T. Gestational diabetes mellitus and risk of childhood overweight and obesity in offspring: a systematic review. *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:541308.
108. Boerschmann H, Pfluger M, Henneberger L, Ziegler AG, Hummel S. Prevalence and predictors of overweight and insulin resistance in offspring of mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1845-1849.
109. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;115(3):e290-296.
110. Buzinaro EF, Berchieri CB, Haddad AL, Padovani CR, Pimenta Wde P. [Overweight in adolescent offspring of women with hyperglycemia during pregnancy]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(1):85-92.
111. Gillman MW, Rifas-Shiman S, Berkey CS, Field AE, Colditz GA. Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics*. 2003;111(3):e221-226.
112. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2287-2292.
113. Lawlor DA, Fraser A, Lindsay RS, et al. Association of existing diabetes, gestational diabetes and glycosuria in pregnancy with macrosomia and offspring body mass index,

- waist and fat mass in later childhood: findings from a prospective pregnancy cohort. *Diabetologia*. 2010;53(1):89-97.
114. Malee MP, Verma A, Messerlian G, Tucker R, Vohr BR. Association between maternal and child leptin levels 9 years after pregnancy complicated by gestational diabetes. *Horm Metab Res*. 2002;34(4):212-216.
 115. Pirkola J, Pouta A, Bloigu A, et al. Risks of overweight and abdominal obesity at age 16 years associated with prenatal exposures to maternal prepregnancy overweight and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1115-1121.
 116. Tam WH, Ma RC, Yang X, et al. Glucose intolerance and cardiometabolic risk in children exposed to maternal gestational diabetes mellitus in utero. *Pediatrics*. 2008;122(6):1229-1234.
 117. Whitaker RC, Pepe MS, Seidel KD, Wright JA, Knopp RH. Gestational diabetes and the risk of offspring obesity. *Pediatrics*. 1998;101(2):E9.
 118. Wright CS, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Taveras EM, Gillman MW, Oken E. Intrauterine exposure to gestational diabetes, child adiposity, and blood pressure. *Am J Hypertens*. 2009;22(2):215-220.
 119. Wroblewska-Seniuk K, Wender-Ozegowska E, Szczapa J. Long-term effects of diabetes during pregnancy on the offspring. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(7):432-440.
 120. Nehring I, Chmitorz A, Reulen H, von Kries R, Ensenauer R. Gestational diabetes predicts the risk of childhood overweight and abdominal circumference independent of maternal obesity. *Diabet Med*. 2013;30(12):1449-1456.
 121. Philipps LH, Santhakumaran S, Gale C, et al. The diabetic pregnancy and offspring BMI in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2011;54(8):1957-1966.
 122. Manderson JG, Mullan B, Patterson CC, Hadden DR, Traub AI, McCance DR. Cardiovascular and metabolic abnormalities in the offspring of diabetic pregnancy. *Diabetologia*. 2002;45(7):991-996.
 123. Lindsay RS, Nelson SM, Walker JD, et al. Programming of adiposity in offspring of mothers with type 1 diabetes at age 7 years. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1080-1085.
 124. Krishnaveni GV, Veena SR, Hill JC, Kehoe S, Karat SC, Fall CH. Intrauterine exposure to maternal diabetes is associated with higher adiposity and insulin resistance and clustering of cardiovascular risk markers in Indian children. *Diabetes Care*. 2010;33(2):402-404.
 125. Catalano PM, Farrell K, Thomas A, et al. Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(5):1303-1313.
 126. Hunter WA, Cundy T, Rabone D, et al. Insulin sensitivity in the offspring of women with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1148-1152.
 127. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475-490.
 128. Robert Koch-Institut, Berlin. KiGGS – Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. 2008; <http://www.kiggs-studie.de/deutsch/studie.html>. Aufgerufen am 05.06.2017.
 129. Robert Koch-Institut, Berlin. Kinder- und Jugendgesundheitsurvey 2003-2006, Public Use File KiGGS03_06, Dokumentation des Datensatzes. 2008.

130. World Health Organization, Growth reference, Application tools, WHO AnthroPlus software. <http://www.who.int/growthref/tools/en/>. Aufgerufen am 19.05.2017.
131. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, et al. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland, 12.Mitteilung: Vorstellung engmaschiger Perzentilwerte (-kurven) für die Körpermaße Neugeborener. *Geburtsh Frauenheilk*. 2006;66(10):956–970.
132. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. Rasmussen KM, Yaktine AL, eds. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington (DC). 2009.
133. Winkler J, Stolzenberg H. Adjustierung des Sozialen-Schicht-Index für die Anwendung im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) 2003/2006. *Wismarer Diskussionspapiere / Wismar Discussion Papers* 2009; Heft 07 / 2009: https://www.fww.hs-wismar.de/fileadmin/hswismar/_FWW/Forschung_und_Kooperationen/Veroeffentlichungen/wdp/2009/0907_WinklerStolzenberg.pdf.
134. Textor J, van der Sander B, Gilthorpe MK, Liskiewicz M, Ellison GT. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package 'dagitty'. *International Journal of Epidemiology*. 2016;45(6):1887-1894.
135. Bendel RB, Afifi AA. Comparison of Stopping Rules in Forward Stepwise Regression. *J Am Stat Assoc*. 1977;72(357):46-53.
136. Mickey RM, Greenland S. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am J Epidemiol*. 1989;129(1):125-137.
137. Babyak MA. What you see may not be what you get: a brief, nontechnical introduction to overfitting in regression-type models. *Psychosom Med*. 2004;66(3):411-421.
138. Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol*. 1986;51(6):1173-1182.
139. Judd CM, Kenny DA. Process Analysis: Estimating mediation in treatment evaluations. *Evaluation Review*. 1981;5(5):602-619.
140. Kaufman JS, Maclehorse RF, Kaufman S. A further critique of the analytic strategy of adjusting for covariates to identify biologic mediation. *Epidemiol Perspect Innov*. 2004;1(1):4.
141. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology: Beyond the Basics*. 4th edition ed: Jones & Bartlett Learning; 2018.
142. Imai K, Keele L, Tingley D. A general approach to causal mediation analysis. *Psychol Methods*. 2010;15(4):309-334.
143. Imai K, Keele L, Yamamoto T. Identification, inference, and sensitivity analysis for causal mediation effects. *Statistical Science*. 2010;25(1):51–71.
144. Hicks R, Tingley D. Causal mediation analysis. *The Stata Journal*. 2011;11(4):1–15.
145. Deierlein AL, Siega-Riz AM, Chantala K, Herring AH. The association between maternal glucose concentration and child BMI at age 3 years. *Diabetes Care*. 2011;34(2):480-484.

6 Zusammenfassung

Einleitung: Es konnte bereits mehrfach gezeigt werden, dass Gestationsdiabetes (GDM) mit einem gesteigerten Risiko für erhöhtes Geburtsgewicht (Large-for-Gestational-Age/LGA) sowie für das Auftreten von Übergewicht der Nachkommen einhergeht. LGA-Neugeborene sind zudem stärker gefährdet, im späteren Kindes- und Jugendalter an Übergewicht zu leiden. Daraus ergibt sich die Fragestellung, ob ein Zusammenhang zwischen GDM und Übergewicht der Nachkommen insbesondere für Neugeborene mit erhöhtem Geburtsgewicht besteht.

Material und Methoden: Die der Untersuchung zugrundeliegenden Daten stammen aus der deutschlandweiten KIGGS-Basiserhebung (2003 bis 2006). Eingeschlossen wurden 10.794 Kinder und Jugendliche (Studienteilnehmer gesamt: 17.640) im Alter von 3 bis 17 Jahren, die mit ihren leiblichen Müttern zusammenleben und zu denen vollständige Informationen hinsichtlich der Hauptvariablen vorlagen. Das Geburtsgewicht wurde mittels Perzentilen nach Voigt et al. (2006) bestimmt, wobei ein Geburtsgewicht über der 90. Perzentile als LGA erfasst wurde. Aktuelles Übergewicht wurde gemäß den Kriterien der International Obesity Task Force (IOTF) ermittelt sowie zusätzlich der BMI Z-Score (WHO-Referenzpopulation) bestimmt.

Ergebnisse: Die eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen waren im Durchschnitt $10,0 \pm 4,2$ Jahre alt und in 51,0% Jungen. Es wurden zudem die folgenden Prävalenzen ermittelt: GDM (2,3%), LGA (8,5%), Übergewicht (17,5%). Der BMI Z-Score lag im Mittel bei $0,37 \pm 1,11$. Ein Zusammenhang besteht sowohl zwischen GDM und LGA (Logistische Regression (LR): AOR (95%-KI) 2,19 (1,53; 3,13); $p < 0,001$) als auch zwischen LGA und Übergewicht (LR: AOR (95%-KI) 1,63 (1,39; 1,92); $p < 0,001$). Kinder, deren Geburtsgewicht erhöht war, weisen darüber hinaus einen höheren BMI Z-Score auf (Multiple lineare Regression (MLR): β (95%-KI) 0,35 (0,28; 0,43); $p < 0,001$). In der nicht-adjustierten Analyse zeigte sich ein geringer (allerdings nicht statistisch signifikanter) Zusammenhang von GDM und Übergewicht (F-Approximation-Test: OR (95%-KI): 1,26 (0,89; 1,77); $p = 0,19$) bzw. einer Erhöhung des BMI-Z Scores der Nachkommen (T-Test: GDM-: $0,37 \pm 1,11$; GDM+: $0,51 \pm 1,21$; $p = 0,13$). Die Stratifizierung hinsichtlich des Geburtsgewichtes ergab keinen Hinweis auf ein ausschließliches Vorhandensein bzw. eine Verstärkung dieser Effekte in der LGA-Untergruppe. Dementsprechend war weder der direkte Effekt von GDM auf Übergewicht bei Kontrolle von LGA (LR: AOR (95%-KI): 1,09 (0,75; 1,58); $p = 0,64$) noch der Gesamteffekt (LR: AOR (95%-KI): 1,12 (0,78; 1,61); $p = 0,55$) statistisch signifikant. Dies gilt auch für den BMI Z-Score der Nachkommen (MLR: β (95%-KI) 0,05 (-0,12; 0,21); $p = 0,57$ bzw. β (95%-KI) 0,07 (-0,10; 0,24); $p = 0,41$). Daraus ergab sich ein durch LGA mediierter Anteil des Gesamteffektes von 19,3% im Falle von Übergewicht bzw. von 26,9% für den BMI Z-Score (Mediationsanalyse nach Imai et al.). Diese Anteile könnten allerdings auch im Falle von statistischer Signifikanz nur als sehr limitiert eingestuft werden.

Diskussion: Obwohl ein Zusammenhang von GDM und LGA sowie LGA und Übergewicht nachgewiesen werden konnte und auch der spätere BMI Z-Score LGA-Neugeborener höher ist, scheint LGA die Beziehung zwischen GDM und erhöhtem Gewicht der Nachkommen nicht zu beeinflussen. Die Resultate geben Anlass zu der Vermutung, dass ein erhöhtes Geburtsgewicht nicht als entscheidender Faktor dieser Kausalkette in Frage kommt.

7 Anhang

Tabelle 13. Charakteristika der Studienteilnehmer (3 bis 17 Jahre) und ihrer Mütter, unterteilt nach unabhängiger Variable (GDM) (n=10.974), KIGGS 2003-06 (Zeilenprozente, ungewichtete Fallzahlen, gewichtete Prozentzahlen).

Charakteristikum	GDM- 10.720 (97,7%)	GDM+ 254 (2,3%)	Teststatistik	P-Wert
Alter (Jahre), MW \pm SD	10,0 \pm 4,2	8,9 \pm 4,0	t = -4,1	<0,001
Geschlecht, n (%)				
Weiblich	5.273 (97,8%)	123 (2,2%)	F = 0,1	0,78
Männlich	5.447 (97,7%)	131 (2,3%)		
BMI Mutter (kg/m ²), n (%)				
Untergewicht (< 18,5)	265 (97,6%)	7 (2,4%)	F = 4,8	0,0032
Normalgewicht (\geq 18,5 < 25)	6.761 (98,1%)	126 (1,9%)		
Übergewicht (\geq 25 < 30)	2.438 (97,6%)	68 (2,4%)		
Adipositas (\geq 30)	1.174 (96,2%)	50 (3,8%)		
Schwangerschaftsdauer (Wochen), MW \pm SD	39,4 \pm 1,9	39,1 \pm 2,4	t = -2,1	0,034
Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, n (%)				
Gering	2.619 (98,1%)	52 (1,9%)	F = 3,7	0,025
Normal	3.701 (98,1%)	74 (1,9%)		
Übermäßig	4.318 (97,2%)	125 (2,8%)		
Rauchen in der Schwangerschaft, n (%)				
Nein, nie	8.848 (97,7%)	211 (2,3%)	F = 0,0	0,97
Ja, ab und zu	1.342 (97,7%)	31 (2,3%)		
Ja, regelmäßig	425 (97,8%)	10 (2,2%)		
Stillen, n (%)				
Nie gestillt	2.265 (97,8%)	54 (2,2%)	F = 2,8	0,017
Jemals gestillt (aber nicht voll)	836 (95,9%)	38 (4,1%)		
Jemals gestillt (k. A. volles Stillen)	526 (98,4%)	9 (1,6%)		
Jemals voll gestillt (< 4. Monat)	2.427 (97,7%)	56 (2,3%)		
Bis zum 4. Monat voll gestillt	2.136 (98,2%)	39 (1,8%)		
Bis zum 6. Monat voll gestillt	2.479 (98,0%)	56 (2,0%)		
Migrantenstatus, n (%)				
Nein	9.867 (97,8%)	232 (2,2%)	F = 0,1	0,80
Ja	849 (97,6%)	22 (2,4%)		
Soziale Schicht, n (%)				
Niedriger Sozialstatus	2.521 (97,7%)	61 (2,3%)	F = 3,6	0,029
Mittlerer Sozialstatus	5.225 (98,1%)	105 (1,9%)		
Hoher Sozialstatus	2.958 (97,1%)	88 (2,9%)		

Tabelle 14. Charakteristika der Studienteilnehmer (3 bis 17 Jahre) und ihrer Mütter, unterteilt nach unabhängiger Variable (LGA) (n=10.974), KIGGS 2003-06 (Zeilenprozente, ungewichtete Fallzahlen, gewichtete Prozentzahlen).

Charakteristikum	LGA- 10.002 (91,5%)	LGA+ 972 (8,5%)	Teststatistik	P-Wert
Alter (Jahre), MW ± SD	10,0 ± 4,2	9,8 ± 4,5	t = -1,7	0,10
Geschlecht, n (%)			F = 1,4	0,23
Weiblich	4.891 (91,1%)	505 (8,9%)		
Männlich	5.111 (91,8%)	467 (8,2%)		
BMI Mutter (kg/m ²), n (%)			F = 27,6	<0,001
Untergewicht (< 18,5)	264 (97,1%)	8 (2,9%)		
Normalgewicht (≥ 18,5 < 25)	6.394 (93,1%)	493 (6,9%)		
Übergewicht (≥ 25 < 30)	2.239 (89,6%)	267 (10,4%)		
Adipositas (≥ 30)	1.035 (85,6%)	189 (14,4%)		
Schwangerschaftsdauer (Wochen), MW ± SD	39,4 ± 1,9	39,2 ± 2,3	t = -2,9	0,0045
Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, n (%)			F = 49,3	<0,001
Gering	2.543 (95,2%)	128 (4,8%)		
Normal	3.500 (92,8%)	275 (7,2%)		
Übermäßig	3.889 (88,2%)	554 (11,8%)		
Rauchen in der Schwangerschaft, n (%)			F = 5,7	0,0037
Nein, nie	8.214 (91,0%)	845 (9,0%)		
Ja, ab und zu	1.282 (93,2%)	91 (6,8%)		
Ja, regelmäßig	407 (94,3%)	28 (5,7%)		
Stillen, n (%)			F = 1,2	0,32
Nie gestillt	2.104 (90,9%)	215 (9,1%)		
Jemals gestillt (aber nicht voll)	786 (90,4%)	88 (9,6%)		
Jemals gestillt (k. A. volles Stillen)	494 (93,3%)	41 (6,7%)		
Jemals voll gestillt (< 4. Monat)	2.263 (91,4%)	220 (8,6%)		
Bis zum 4. Monat voll gestillt	1.993 (92,5%)	182 (7,5%)		
Bis zum 6. Monat voll gestillt	2.314 (91,3%)	221 (8,7%)		
Migrantenstatus, n (%)			F = 5,4	0,022
Nein	9.221 (91,7%)	878 (8,3%)		
Ja	777 (89,0%)	94 (11,0%)		
Soziale Schicht, n (%)			F = 0,1	0,92
Niedriger Sozialstatus	2.361 (91,4%)	221 (8,6%)		
Mittlerer Sozialstatus	4.851 (91,4%)	479 (8,6%)		
Hoher Sozialstatus	2.776 (91,6%)	270 (8,4%)		

Tabelle 15. Charakteristika der Studienteilnehmer (3 bis 17 Jahre) und ihrer Mütter, unterteilt nach abhängiger Variable (Übergewicht) (n=10.974), KIGGS 2003-06 (Zeilenprozente, ungewichtete Fallzahlen, gewichtete Prozentzahlen).

Charakteristikum	Übergewicht- 9.035 (82,5%)	Übergewicht+ 1.939 (17,5%)	Teststatistik	P-Wert
Alter (Jahre), MW ± SD	9,8 ± 4,3	10,9 ± 3,9	t = 10,6	<0,001
Geschlecht, n (%)			F = 0,1	0,75
Weiblich	4.426 (82,3%)	970 (17,7%)		
Männlich	4.609 (82,6%)	969 (17,4%)		
BMI Mutter (kg/m ²), n (%)			F = 148,8	<0,001
Untergewicht (< 18,5)	259 (96,7%)	13 (3,3%)		
Normalgewicht (≥ 18,5 < 25)	6.019 (87,5%)	868 (12,5%)		
Übergewicht (≥ 25 < 30)	1.922 (76,8%)	584 (23,2%)		
Adipositas (≥ 30)	770 (63,2%)	454 (36,8%)		
Schwangerschaftsdauer (Wochen), MW ± SD	39,4 ± 1,9	39,5 ± 1,7	t = 2,5	0,013
Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, n (%)			F = 58,9	<0,001
Gering	2.336 (87,4%)	335 (12,6%)		
Normal	3.186 (84,8%)	589 (15,2%)		
Übermäßig	3.448 (77,4%)	995 (22,6%)		
Rauchen in der Schwangerschaft, n (%)			F = 39,7	<0,001
Nein, nie	7.587 (84,2%)	1.472 (15,8%)		
Ja, ab und zu	1.039 (74,9%)	334 (25,1%)		
Ja, regelmäßig	324 (73,5%)	111 (26,5%)		
Stillen, n (%)			F = 16,2	<0,001
Nie gestillt	1.814 (78,1%)	505 (21,9%)		
Jemals gestillt (aber nicht voll)	693 (79,1%)	181 (20,9%)		
Jemals gestillt (k. A. volles Stillen)	421 (78,4%)	114 (21,6%)		
Jemals voll gestillt (< 4. Monat)	2.029 (81,2%)	454 (18,8%)		
Bis zum 4. Monat voll gestillt	1.834 (85,0%)	341 (15,0%)		
Bis zum 6. Monat voll gestillt	2.202 (87,5%)	333 (12,5%)		
Migrantenstatus, n (%)			F = 12,0	<0,001
Nein	8.360 (83,0%)	1.739 (17,0%)		
Ja	671 (77,6%)	200 (22,4%)		
Soziale Schicht, n (%)			F = 61,2	<0,001
Niedriger Sozialstatus	1.981 (76,1%)	601 (23,9%)		
Mittlerer Sozialstatus	4.373 (82,3%)	957 (17,7%)		
Hoher Sozialstatus	2.667 (87,8%)	379 (12,2%)		

Tabelle 16. Charakteristika der Studienteilnehmer (3 bis 17 Jahre) und ihrer Mütter, unterteilt nach abhängiger Variable (BMI Z-Score) (n=10.974), KIGGS 2003-06 (Spaltenprozente, ungewichtete Fallzahlen, gewichtete Prozentzahlen).

Charakteristikum	BMI Z-Score MW ± SD	n (%)	Teststatistik	P-Wert
Alter (Jahre)		10.974 (100%)	t = 3,7	<0,001
Geschlecht				
Weiblich	0,34 ± 1,06	5.396 (49,0%)	t = 2,6	0,011
Männlich	0,41 ± 1,16	5.578 (51,0%)		
BMI Mutter (kg/m ²)				
Untergewicht (< 18,5)	-0,27 ± 0,96	272 (2,4%)	t = 22,2	<0,001
Normalgewicht (≥ 18,5 < 25)	0,21 ± 1,04	6.887 (63,3%)		
Übergewicht (≥ 25 < 30)	0,60 ± 1,11	2.506 (23,1%)		
Adipositas (≥ 30)	0,98 ± 1,22	1.224 (11,2%)		
Schwangerschaftsdauer (Wochen)		10.974 (100%)	t = 5,8	<0,001
Gewichtszunahme in der Schwangerschaft				
Gering	0,16 ± 1,07	2.671 (24,7%)	t = 13,3	<0,001
Normal	0,30 ± 1,08	3.775 (35,2%)		
Übermäßig	0,57 ± 1,13	4.443 (40,1%)		
Rauchen in der Schwangerschaft				
Nein, nie	0,32 ± 1,09	9.059 (82,7%)	t = 8,5	<0,001
Ja, ab und zu	0,61 ± 1,16	1.373 (12,9%)		
Ja, regelmäßig	0,70 ± 1,15	435 (4,4%)		
Stillen				
Nie gestillt	0,48 ± 1,16	2.319 (22,3%)	t = -7,1	<0,001
Jemals gestillt (aber nicht voll)	0,47 ± 1,14	874 (8,0%)		
Jemals gestillt (k. A. volles Stillen)	0,52 ± 1,13	535 (4,7%)		
Jemals voll gestillt (< 4. Monat)	0,39 ± 1,17	2.483 (21,3%)		
Bis zum 4. Monat voll gestillt	0,31 ± 1,07	2.175 (19,7%)		
Bis zum 6. Monat voll gestillt	0,25 ± 1,00	2.535 (24,0%)		
Migrantenstatus				
Nein	0,35 ± 1,11	10.099 (90,9%)	t = 4,4	<0,001
Ja	0,57 ± 1,12	871 (9,1%)		
Soziale Schicht				
Niedriger Sozialstatus	0,59 ± 1,20	2.582 (23,2%)	t = -11,6	<0,001
Mittlerer Sozialstatus	0,38 ± 1,13	5.330 (47,6%)		
Hoher Sozialstatus	0,20 ± 0,98	3.046 (29,2%)		

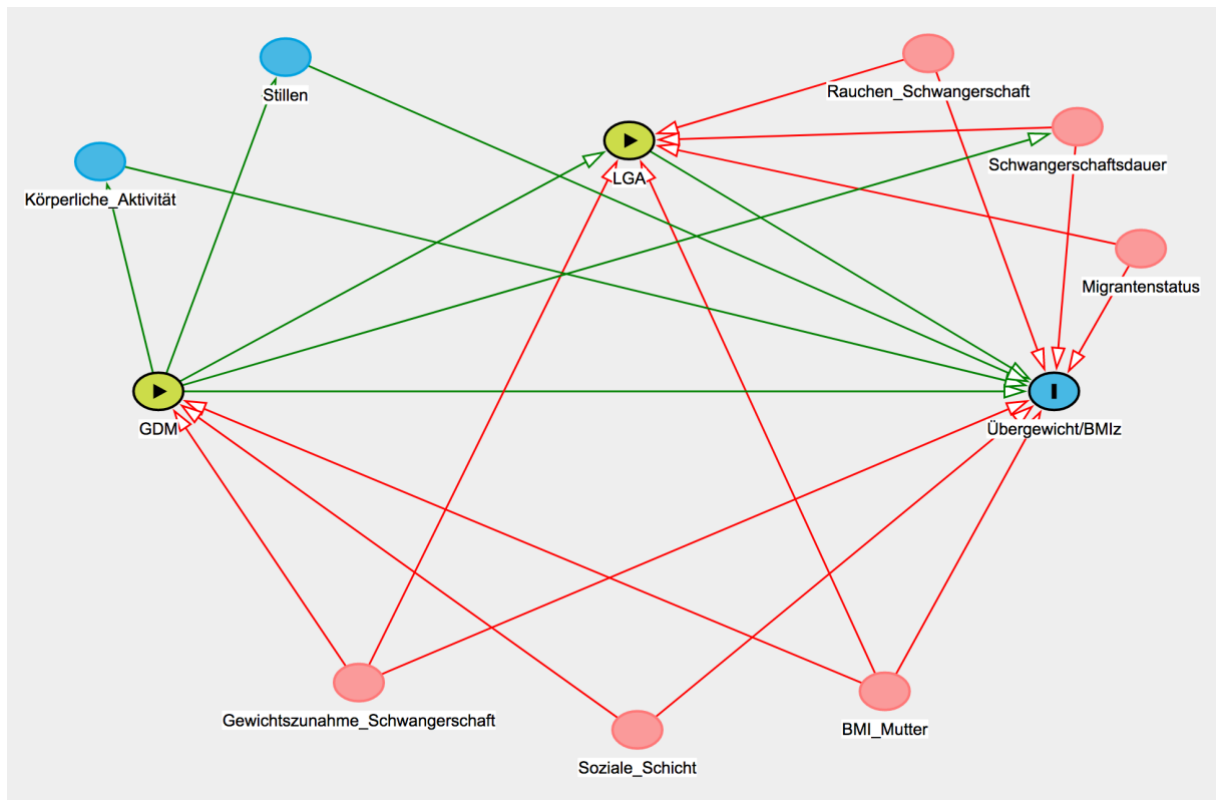


Abbildung 4. DAG mit Übergewicht bzw. BMI Z-Score als abhängiger Variable sowie deren Beziehungen zu allen unabhängigen Variablen.

8 Danksagung

Ich möchte meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Rüdiger von Kries, M.Sc., herzlich danken, dass er die Betreuung meiner Doktorarbeit übernommen hat. Der unkomplizierten Kommunikation mit ihm, der anspornenden Unterstützung sowie seinem kritischen Hinterfragen verdanke ich, dass sich der Schaffensprozess so konstruktiv gestaltet hat. Unsere Treffen waren für mich stets eine Bereicherung.

Mein Dank gilt meinen Eltern, ohne die ich nicht die Grundlage für diese Doktorarbeit hätte schaffen können.

Ich widme diese Doktorarbeit meiner Frau Carina.

9 Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

Sebelefsky, Christian

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Untersuchung des Zusammenhangs von Gestationsdiabetes und späterem Übergewicht der Nachkommen unter Berücksichtigung des Einflusses von erhöhtem Geburtsgewicht

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 25.09.2019

Ort, Datum

Christian Sebelefsky

Unterschrift Doktorandin/Doktorand