

Aus der Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Klinik der Ludwig-Maximilians Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

Das maternale HbA1c bei Geburt als Indikator für Dysglykämien adipöser Schwangerer
und Auswirkungen auf das Geburtsgewicht: Ergebnisse der Mutter-Kind-Kohorte
PEACHES.

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

vorgelegt von
Carina Zwafink

aus
Freising

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Regina Ensenaer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Klaus Parhofer
Prof. Dr. Ursula Peschers

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

Tag der mündlichen Prüfung: 06.02.2020

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Zusammenfassung | IV |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Adipositas - ein weltweites Problem mit Ursprung früh im Leben | 1 |
| 1.1.1 Definition und Klassifizierung der Adipositas..... | 1 |
| 1.1.2 Epidemiologie der Adipositas bei Müttern und Kindern..... | 2 |
| 1.1.3 Folgen von Adipositas in der Kindheit und Adoleszenz..... | 3 |
| 1.2 Metabolische Veränderungen während der Schwangerschaft | 5 |
| 1.2.1 Glukosemetabolismus in der Schwangerschaft..... | 5 |
| 1.2.2 Diagnose einer Glukosetoleranzstörung in der Schwangerschaft..... | 6 |
| 1.2.3. Metabolische Veränderungen in der adipösen Schwangerschaft | 8 |
| 1.3 Perinatale Programmierung – frühe Einflussfaktoren der kindlichen Gewichtsentwicklung | 9 |
| 1.4 Die Bedeutung des glykierten Hämoglobins (HbA1c) in der Schwangerschaft..... | 14 |
| 1.5 Fragestellung und Ziele der Arbeit | 15 |
| 2 Material und Methoden | 18 |
| 2.1 Studiendesign der PEACHES-Mutter-Kind-Kohorte..... | 18 |
| 2.2 Rekrutierung der analysierten Studienpopulationen..... | 19 |
| 2.2.1 Rekrutierungsablauf | 19 |
| 2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien | 20 |
| 2.3 Perinatale Probenentnahme und Laboranalyse | 21 |
| 2.4 Erhebung prä- und perinataler klinischer Daten | 22 |
| 2.4.1 Maternale Parameter – Schwangerschaft und Geburt | 23 |
| 2.4.2 Kindliche anthropometrische Parameter | 27 |
| 2.5 Einflussgrößen und Endpunktvariablen..... | 28 |
| 2.6 Statistische Analyse | 28 |
| 3 Ergebnisse | 30 |
| 3.1 Beschreibung der analysierten Studienpopulationen | 30 |

| | |
|---|-----------|
| 3.2 Zeitpunkte des Glukosetoleranztestes in der Schwangerschaft in Zusammenhang mit maternalen HbA1c-Erhöhungen bei Geburt | 38 |
| 3.3 Untersuchung von maternalen HbA1c-Werten bei Geburt | 38 |
| 3.3.1 Vergleich von maternalen HbA1c-Mittelwerten bei Geburt, aufgeteilt nach Glukosetoleranzstatus und präkonzeptioneller BMI-Kategorie..... | 38 |
| 3.3.2 Definition von maternalen HbA1c-Grenzwerten bei Geburt | 40 |
| 3.3.3 Anwendung von maternalen HbA1c-Grenzwerten bei Geburt bei weiteren Schwangerenpopulationen | 41 |
| 3.3.4 Zusammenhang zwischen maternalen prä- und perinatalen Einflussgrößen und erhöhten maternalen HbA1c-Werten bei Geburt | 43 |
| 3.4 Auswirkungen eines erhöhten maternalen HbA1c bei Geburt auf anthropometrische Parameter der Kinder | 44 |
| 3.4.1 Risiko für Übergewicht bei Kindern von adipösen Frauen nach Ausschluss eines Gestationsdiabetes | 44 |
| 3.4.2 Risiko für Übergewicht bei Kindern von normalgewichtigen Frauen nach Ausschluss eines Gestationsdiabetes | 46 |
| 3.4.3 Risiko für Übergewicht bei Kindern von adipösen Frauen mit Gestationsdiabetes .. | 47 |
| 3.4.4 Risiko für Übergewicht bei Kindern von normalgewichtigen Frauen mit Gestationsdiabetes | 49 |
| 4 Diskussion | 51 |
| 4.1 Studienpopulation | 51 |
| 4.2 Maternale HbA1c-Werte bei Geburt | 58 |
| 4.2.1 Definition der HbA1c-Grenzwerte bei Geburt in nicht-diabetischen, normalgewichtigen Schwangeren..... | 58 |
| 4.2.2 Ausmaß an maternalen HbA1c-Werterhöhungen bei Geburt..... | 59 |
| 4.2.3 Weitere maternale prä- und perinatale Einflussfaktoren auf erhöhte maternale HbA1c-Werte bei Geburt | 62 |
| 4.3 Auswirkungen des maternalen HbA1c bei Geburt auf anthropometrische Parameter der Kinder bei Geburt | 63 |
| 4.4 Auswirkungen des maternalen HbA1c bei Geburt auf anthropometrische Parameter der Kinder im 12. Monat | 68 |
| 4.5 Stärken und Limitierungen..... | 70 |

| | |
|---|-----------|
| 5 Ausblick..... | 72 |
| 6 Literaturverzeichnis | 74 |
| 7 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen | 89 |
| 8 Anhang | 91 |
| Publikation und Kongressbeiträge | 96 |
| Danksagung | 97 |
| Eidesstattliche Versicherung | 98 |

Zusammenfassung

Frauen mit präkonzeptioneller Adipositas haben ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes (GDM), was mit einem ungünstigen Outcome für das Kind verbunden sein kann. Kürzlich wurde ein positiver, *kontinuierlicher* Zusammenhang zwischen Glukosekonzentrationen im oGTT des *zweiten* Trimesters (zur GDM-Diagnose), auch *unterhalb* diagnostischer Grenzwerte, und erhöhtem Geburtsgewicht gezeigt. Unklar ist, ob es auch im *letzten* Trimester in der Hochrisikogruppe der adipösen Frauen zu relevanten Dysglykämien kommt, unabhängig der Diagnose eines GDMs. Ziel war es zu untersuchen, ob je nach präkonzeptionellem BMI und Glukosetoleranzstatus, Dysglykämien auftreten, reflektiert durch ein erhöhtes maternales HbA1c bei Geburt, und ob diese das kindliche Outcome beeinflussen. Zur Definition eines maternalen HbA1c-Grenzwertes bei Geburt wurde eine Population von 120 normalgewichtigen, nicht-diabetischen Schwangeren als Teil der prospektiven PEACHES-Mutter-Kind-Kohorte rekrutiert. Die Frage, ob ein erhöhtes maternales HbA1c bei Geburt als Indikator für das kindliche Gewicht bei Geburt und im 12. Monat dient, wurde an einer kumulativen Kohorte der PEACHES-Studie von 405 adipösen und 218 normalgewichtigen Schwangeren und ihren Nachkommen analysiert. Anhand einer kumulativen Verteilungsfunktion von HbA1c-Werten bei Geburt von normalgewichtigen, nicht-diabetischen Schwangeren entsprach die 88. bzw. 95. Perzentile einem maternalen HbA1c bei Geburt von 5,7 % bzw. 5,9 % ($\geq 5,7\%$ "erhöht" bzw. $\geq 5,9\%$ "stark erhöht"). Unter mehreren prä-/perinatalen Risikofaktoren erwiesen sich der erhöhte präkonzeptionelle BMI (OR 2,78 [95 % KI 1,71;4,66]) und ein GDM (OR 1,60 [95 % KI 1,03;2,50]) als relevante Einflussgrößen für HbA1c-Erhöhungen bei Geburt. Während 44,6 % (95 % KI 35,6;53,9) der adipösen Frauen *mit GDM* erhöhte HbA1c-Werte bei Geburt hatten, waren diese auch bei 29,4 % (95 % KI 23,4;36,0) der adipösen Frauen *ohne GDM* erhöht. Kinder von adipösen Frauen mit GDM und stark erhöhtem HbA1c bei Geburt hatten ein erhöhtes Risiko für Large-for-gestational-age (LGA)-Geburtsgewichte (OR 3,73 [95 % KI 1,18;11,89]). Aber auch Kinder von adipösen Frauen *ohne GDM* und erhöhtem bzw. stark erhöhtem HbA1c bei Geburt hatten im Mittel um 156 g bzw. 225 g höhere Geburtsgewichte als Kinder von adipösen Frauen ohne GDM und niedrigen HbA1c-Werten; sie hatten zudem ein erhöhtes Risiko für LGA-Geburten (OR 2,46 [95 % KI 1,00;6,02]). Dies war bei Kindern normalgewichtiger Mütter nach Adjustierung für Störfaktoren nicht nachweisbar. Die Weight-for-length z-scores der Kinder mit 12 Monaten unterschieden sich bei Frauen mit erhöhtem versus nicht erhöhtem HbA1c bei Geburt in allen Gruppen nicht signifikant. Auch ohne GDM-Diagnose weisen adipöse Schwangere Dysglykämien im letzten Trimester auf, die negative Auswirkungen auf das Geburtsgewicht haben. Die Maßnahmen zur Diagnose eines GDM scheinen aktuell nicht ausreichend zu sein, alle glykometabolischen Risikozustände von adipösen Schwangeren zu identifizieren.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungen

| | |
|--------------|---|
| ACOG | American College of Obstetricians and Gynecologists |
| ADA | American Diabetes Association |
| AGA | Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter |
| AGA | Appropriate-for-gestational-age |
| AEHI-P | Alternate Healthy Eating Index, Pregnancy |
| ALSPAC | Avon Longitudinal Study of Parents and Children |
| ANOVA | Analysis of Variance |
| BAQ | Bayerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung in der stationären Versorgung |
| BIA | Bioelektrische Impedanzanalyse |
| BMI | Body-Mass-Index |
| C-Peptid | Connecting peptide |
| DDG | Deutsche Diabetes Gesellschaft |
| DEGS | Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland |
| DGE | Deutsche Gesellschaft für Ernährung |
| DGGG | Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe |
| ECOG | European Childhood Obesity Group |
| EDTA | Ethylendiamintetraacetat |
| FFQ | Food frequency questionnaire |
| FFS | Freie Fettsäuren |
| GCT | Glucose-Challenge-Test |
| GDM | Gestationsdiabetes |
| GeliS-Studie | <u>G</u> esund <u>l</u> eben <u>i</u> n der <u>S</u> chwangerschaft-Studie |
| GLUT4 | Glukosetransporter Typ 4 |
| GWG | Gestational weight gain |
| HAPO-Studie | <u>H</u> yperglycemia and <u>A</u> dverse <u>P</u> regnancy <u>O</u> utcome-Studie |
| HbA1c | Glykiertes Hämoglobin A1c |
| HDL | High-density lipoprotein |
| HPLC | High-performance liquid chromatography - Hochdruckflüssigkeitschromatographie |
| IADPSG | International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups |
| IFCC | International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine |

| | |
|----------------|---|
| IGF | Insulin-like growth factor |
| IOM | Institute of Medicine |
| IOTF | International Obesity Task Force |
| KI | Konfidenzintervall |
| LGA | Large-for-gestational-age |
| MRT | Magnetresonanz-Tomographie |
| NGSP | National Glycohemoglobin Standardization Program |
| NHANES | National Health and Nutrition Examination Survey |
| NIH | National Institute of Health |
| NDDG | National Diabetes Data Group |
| OGTT | Oraler Glukosetoleranztest |
| OR | Odds Ratio |
| PEACHES-Studie | <u>P</u> rogramming of <u>E</u> nhanced <u>A</u> diposity Risk in <u>C</u> hildhood – <u>E</u> arly <u>S</u> creening-Studie |
| PEPO-Studie | <u>P</u> erinatal <u>P</u> revention of <u>O</u> besity-Studie |
| SGA | Small-for-gestational-age |
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| TAG | Triazylglyzerole |
| TEDDY-Studie | <u>T</u> he <u>E</u> nvironmental <u>D</u> eterminants of <u>D</u> ibabetes in the <u>Y</u> oung- Studie |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| UPBEAT-Studie | <u>U</u> K <u>P</u> regnancy <u>B</u> etter <u>E</u> ating and <u>A</u> ctivity <u>T</u> rial-Studie |
| VLDL | Very-low-density lipoprotein |
| WFL | Weight-for-length |
| WHO | World Health Organization |

SI-Einheiten

| Name | Alte Einheit | SI-Einheit | Umrechnungsfaktor in SI-Einheit |
|---------|--------------|-----------------|---------------------------------|
| Glukose | mg/dl | mmol/l | 0,0555 |
| HbA1c | % (NGSP) | mmol/mol (IFCC) | (HbA1c [%]- 2,15)/0,0915 |

1 Einleitung

1.1 Adipositas - ein weltweites Problem mit Ursprung früh im Leben

1.1.1 Definition und Klassifizierung der Adipositas

“The evidence strongly indicates that obesity marks a metabolic state that *has its roots early in life* [...]”
(World Health Organization, 2007), S. 60

Erwachsene. Bei Adipositas des Erwachsenen handelt es sich um eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfettanteils einer Person, bei der mit möglichen negativen Folgen für die Gesundheit dieser Person zu rechnen ist (Garrow, 1988). Die exakte Bestimmung der Körperfettmasse ist nur durch aufwändige Methoden wie die Messung der Fettschichtdicke durch Sonographie, Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) oder die Magnetresonanz-Tomographie (MRT) möglich (Campos *et al.*, 1989; Wenzel, 2003). In einigen Untersuchungen wurde gezeigt, dass der Body-Mass-Index (BMI) zur Abschätzung des Fettanteils bei Erwachsenen geeignet ist, da er mit der Körperfettmasse gut korreliert (Bray, 1989; Daniels *et al.*, 1997). Der BMI ist eine wissenschaftlich anerkannte, praktikable Screening- und Verlaufgröße, da hier nur zwei (oft bereits routinemäßig gemessene) Größen in Beziehung zueinander gesetzt werden. Bestimmt wird der BMI aus dem Quotienten aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat (kg/m^2). Die WHO kategorisierte die BMI-Werte anhand des Krankheits- und Mortalitätsrisikos (Tabelle 1).

Tabelle 1: Klassifikation des Gewichts anhand des BMI und Risikos für Komorbiditäten (World Health Organization, 2000).

| Klassifikation | BMI (kg/m^2) | Risiko für Komorbiditäten |
|------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Untergewicht | < 18,5 | niedrig |
| Normalgewicht | 18,5–24,9 | durchschnittlich |
| Übergewicht | > 25 | |
| Prä-Adipositas | 25–29,9 | vermehrt |
| Adipositas Klasse I | 30–34,9 | mäßiggradig erhöht |
| Adipositas Klasse II | 35–39,9 | deutlich erhöht |
| Adipositas Klasse III | > 40 | erheblich erhöht |

Kinder und Jugendliche. Die Einteilung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern ist international noch nicht einheitlich festgelegt. Während bei Erwachsenen die oben

genannten Werte als feste Grenzwerte zu betrachten sind, ist die Verwendung von absoluten BMI-Werten bei Kindern problematisch. Wachstum und Körperbau verändern sich während der Kindheit und Jugend kontinuierlich und sind insbesondere von Alter, Geschlecht und Herkunft abhängig (Han *et al.*, 2010). Um dieser Dynamik der kindlichen Entwicklung gerecht zu werden, ist in vielen Ländern eine altersabhängige Einteilung des Gewichts nach der Größe üblich (Reilly, 2010). Diese wird sowohl von der Childhood Group der International Obesity Task Force (IOTF) als auch der European Childhood Obesity Group (ECOG) empfohlen (Himes & Dietz, 1994; Poskitt, 1995). Bezogen auf eine Referenzpopulation werden die BMI-Werte auf alters- und geschlechtsspezifische Perzentilen aufgetragen. In Deutschland wird nach dem Referenzsystem von Kromeyer-Hauschild *et al.* eine Perzentile > 90 als Übergewicht, eine Perzentile > 97 als Adipositas und eine Perzentile > 99,7 als extreme Adipositas definiert (Kromeyer-Hauschild K, 2001). Dieses System wird in Deutschland von der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter empfohlen (Wabitsch & Kunze, 2015). Auch bei Neugeborenen wird das Geburtsgewicht anhand der Perzentilenkurven, alters- und geschlechtskorrigiert eingeteilt. So werden Neugeborene, deren Geburtsgewicht über der 90. Perzentile zu finden ist, als Large-for-gestational-age (LGA) klassifiziert (Voigt *et al.*, 1996).

1.1.2 Epidemiologie der Adipositas bei Müttern und Kindern

Laut World Health Organization (WHO) stellt Adipositas eine der größten Herausforderungen des 21. Jahrhunderts dar. Die WHO spricht sogar von einer Pandemie (World Health Organization, 2005). 2014 waren 39 % der adulten Bevölkerung (> 18 Jahre) weltweit übergewichtig, 13 % sogar adipös (World Health Organization, 2015), eine knappe Verdopplung im Vergleich zum Jahr 1980. Auch in Deutschland sind epidemische Entwicklungen zu sehen, betrachtet man den Verlauf des mittleren BMIs über die vergangenen Jahre (Abbildung 1).

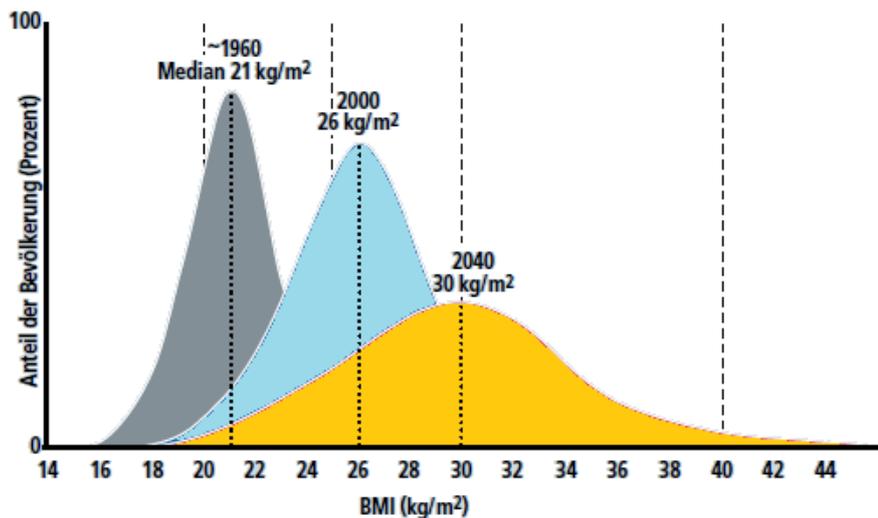


Abbildung 1: Entwicklung des medianen BMIs in Deutschland zwischen 1960 und 2000 sowie geschätzter, medianer BMI für 2040, modifiziert nach Müller *et al.* (2006).

Die kürzlich vom Robert-Koch-Institut Berlin durchgeführte Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS-Studie) untersuchte im Erhebungszeitraum 2008 bis 2011 knapp 7200 deutsche Erwachsene im Alter von 18–79 Jahren. Bei den weiblichen Teilnehmern im gebärfähigem Alter waren 9,6 % (18–29 Jahre) bzw. 17,9 % (30–39 Jahre) adipös (Mensink *et al.*, 2013). Laut bayerischer Perinatalstatistik 2017 hatten ca. ein Drittel (34,9 %) der bayerischen Frauen im fertilen Alter einen erhöhten BMI (Bayerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung in der stationären Versorgung, 2017). In Nordamerika kam es bei der präkonzeptionellen Adipositas sogar zu einem 70-prozentigen Anstieg innerhalb einer Dekade (1993–2003) (Kim *et al.*, 2007).

Diese Zahlen verdeutlichen, dass das „Problem Adipositas“ auch die Schwangerschaftsphase betrifft, mit möglichen Konsequenzen für Mutter und Kind (Vahratian, 2009).

Besonders alarmierend ist die steigende Rate der übergewichtigen bzw. adipösen Kinder und Jugendlichen in den westlichen Ländern. In Deutschland sind laut Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) 15 % der 3–17-jährigen übergewichtig (BMI > 90. Perzentile), 6,3 % sogar adipös (BMI > 97. Perzentile) – eine Verdopplung seit 1985 (Kurth & Schaffrath Rosario, 2007). Da eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Persistenz des kindlichen Übergewichts bis in das Erwachsenenalter besteht (Freedman *et al.*, 2005; Reilly, 2005), entsteht ein folgenschwerer Kreislauf.

1.1.3 Folgen von Adipositas in der Kindheit und Adoleszenz

Ein bereits im Kindes- oder Jugendalter bestehendes Übergewicht kann zu vielen organischen und psychischen Veränderungen mit gesundheitlichen Konsequenzen führen

(Abbildung 2).

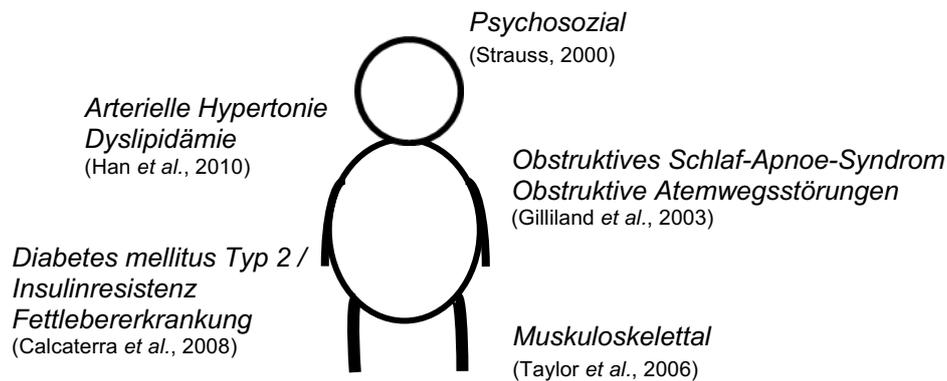


Abbildung 2: Folgeerkrankungen kindlicher Adipositas.

Bei ca. 50 % der betroffenen Kinder liegt mindestens eine Adipositas-bedingte Begleiterkrankung vor (Wabitsch, 2004). Typische Befunde sind kardiovaskuläre Risikofaktoren, die im Erwachsenenalter auftreten: Arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, endotheliale Dysfunktionen, Auffälligkeiten der linksventrikulären Funktion sowie Hyperinsulinämie (Han *et al.*, 2010; Reilly, 2005; Reinehr *et al.*, 2005). Im Rahmen der Bogalusa Heart Study wurde gezeigt, dass 58 % der untersuchten übergewichtigen Kinder im Schulkindalter mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor, 25 % sogar zwei oder mehr aufwiesen (Freedman *et al.*, 1999). Im Zusammenhang hierzu ist kindliches Übergewicht/Adipositas auch häufig mit dem metabolischen Syndrom assoziiert (Schwimmer *et al.*, 2006), für welches bislang keine Definition im Kindes- und Jugendalter existiert (Wabitsch & Kunze, 2015). Beim Erwachsenen wird das metabolische Syndrom definiert durch:

Viszerale Adipositas

Dyslipidämie

Insulinresistenz / Diabetes mellitus Typ 2

Arterielle Hypertonie

Fakultativ: Hyperurikämie, Syndrom der polyzystischen Ovarien, nichtalkoholische Steatohepatitis

Laut Calcaterra *et al.* (2008) erfüllten 13,9 % der adipösen Kinder einer US-amerikanischen Studie die Kriterien für ein metabolisches Syndrom (des Erwachsenen) im Vergleich zu den normalgewichtigen Kindern der Kontrollgruppe, wovon *keines* die Kriterien erfüllte. Auch haben adipöse Kinder bereits ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Insulinresistenz bzw. eines Diabetes mellitus Typ 2 (Pinhas-Hamiel *et al.*, 1996; Sinha *et al.*, 2002). Umgekehrt konnte in der SEARCH for Diabetes in Youth-Studie gezeigt werden, dass bei an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Kindern und Jugendlichen (3–19 Jahre) die Prävalenz von Adipositas bei knapp 80% lag (Liu *et al.*, 2010).

Die Beeinträchtigung verschiedenster Organsysteme durch Adipositas macht deutlich, dass der rasante Anstieg an übergewichtigen und adipösen Kindern ein wachsendes medizinisches Problem darstellt. Eine bereits bestehende Adipositas im Kindesalter ist nur schwer zu therapieren. Um eine Manifestation dieser Erkrankung mitsamt der oben genannten Folgen zu verhindern, sollten Präventionsmaßnahmen bereits möglichst früh etabliert werden. Die pränatale Phase, d.h. die Schwangerschaft, stellt sich als immer wichtiger werdendes primärpräventives Zeitfenster dar.

1.2 Metabolische Veränderungen während der Schwangerschaft

1.2.1 Glukosemetabolismus in der Schwangerschaft

Die normale gesunde Schwangerschaft ist gekennzeichnet durch physiologische Veränderungen im Metabolismus der Frau, beispielsweise die Erhöhung des Plasmavolumens, die Entwicklung eines prothrombotischen Zustands oder die Anpassung des Lipid- und Glukosestoffwechsels an fetale Bedürfnisse. Insbesondere die Plazenta, als aktives endokrines Organ, spielt eine zentrale Rolle, da sie neben den Schwangerschaftshormonen (z.B. humanes Choriongonadotropin), auch Zytokine und Wachstumsfaktoren freisetzt (Anthony *et al.*, 1995). In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass die Anpassungsmechanismen der Schwangeren nicht nur von den plazental freigesetzten Hormonen, sondern auch durch, aus dem Fettgewebe freigesetzte, Adipozytokine, wie Adiponektin, Leptin und TNF-alpha, beeinflusst werden (Catalano *et al.*, 2006; Hendler *et al.*, 2005).

Die Glukosestoffwechselsituation der Frau ist über die gesamte Schwangerschaft variabel, entsprechend des Bedarfs des wachsenden Feten. Insgesamt reduziert sich die Insulinsensitivität von der Früh- bis zur Spätschwangerschaft um ca. 50 % (Catalano *et al.*, 1991). In der frühen Schwangerschaft jedoch, kann eine erhöhte Insulinsekretion bei unveränderter bis leicht *verbesselter Insulinsensitivität* beobachtet werden, u.a. durch das von der Plazenta gebildete, insulinanalogwirkende, β -HCG (Catalano *et al.*, 1991). Um den zunehmenden Glukosebedarf des Fetus zu decken, werden gegen Ende der Schwangerschaft vermehrt insulinantagonistische Hormone wie Kortisol, humanes Plazentalaktogen und humanes Choriongonadotropin produziert. Hierdurch nimmt die Insulinresistenz der Schwangeren zu, d.h. die Zellen sprechen vermindert auf das zirkulierende Insulin an (Butte, 2000). Dies führt zu einer verstärkten hepatischen Glukoneogenese und einer verminderten Glukoseaufnahme in Fettgewebe, Skelettmuskulatur und Leber. Die dadurch entstehenden erhöhten Glukosekonzentrationen im mütterlichen Blut gelangen somit zum Fetus (Homko *et al.*, 1999). Sowohl die Insulinresistenz als auch die oben genannten Hormone selbst haben auch Auswirkung auf

den mütterlichen Fettstoffwechsel. Die Lipolyse wird weniger unterdrückt bzw. verstärkt stimuliert, sodass vermehrt freie Fettsäuren (FFS) in das mütterliche Blut freigesetzt werden. Die erhöhten Fettsäurekonzentrationen vermindern den mütterlichen Glukosebedarf, sodass die vermehrt anfallende Glukose für den Fetus zur Verfügung steht. Auf diese physiologische Erhöhung der Glukose reagieren die gesunden mütterlichen Betazellen des Pankreas mit einer verstärkten Insulinproduktion. Kann das Pankreas diesem Bedarf aber nicht nachkommen, kann dies zu mütterlichen Hyperglykämien und einer Glukosetoleranzstörung in der Schwangerschaft führen.

1.2.2 Diagnose einer Glukosetoleranzstörung in der Schwangerschaft

Bereits 1882 beschrieb J. Matthews Duncan, dass ein Diabetes während der Schwangerschaft neu auftreten und mit Ende dieser ebenso enden kann (Duncan, 1882). Heute ist der Gestationsdiabetes (GDM) definiert als erstmalig in der Schwangerschaft aufgetretene bzw. diagnostizierte Glukosetoleranzstörung.

Die Prävalenz des GDMs in Deutschland liegt laut aktuellen Daten bei 13,2 % (Melchior *et al.*, 2017). Diese heterogenen Zahlen spiegeln die laufende internationale Diskussion um die Diagnosekriterien des GDMs wider (Coustan, 2014; Sacks, 2014). Verschiedene Glukosetoleranz-Messmethoden mit unterschiedlichen Glukosemengen (50g, 75g, 100g), unterschiedlichen Zeitpunkten der Messung oder unterschiedlichen Glukosegrenzwerten für die Diagnosestellung liegen diesen stark schwankenden Prävalenzen zugrunde. Die American Diabetes Association (ADA) empfiehlt in ihrer aktuellen Stellungnahme zwei Herangehensweisen für die Diagnose eines GDMs (American Diabetes Association, 2015) (Tabelle 2). Hauptsächlich in den USA wird eine Zwei-Stufen-Methode verwendet, die vom American National Institute of Health (NIH) und dem American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) empfohlen wird (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013; National Institutes of Health, 2013). Nach Einnahme von 50g Glukose während der 24.–28. SSW wird die Blutglukose nach einer Stunde gemessen. Bei positivem Screening (≥ 140 mg/dl) folgt eine Messung nach drei Stunden mit 100g Glukose, bewertet anhand der Carpenter & Coustan- oder der National Diabetes Data Group (NDDG)-Kriterien (Tabelle 2).

Die NDDG-Kriterien und die Carpenter & Coustan-Kriterien sind unterschiedliche mathematische Anpassungen an die ursprünglich im Vollblut etablierten Glukosegrenzwerte von O'Sullivan and Mahan (1964), die auf dem maternalen Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 basieren. Weil die Glukosewerte statt im venösen Vollblut nun im venösen Blutplasma gemessen werden, wurden diese Kriterien für im Plasma gemessene Werte konvertiert (Ferrara *et al.*, 2002). Die ACOG legt sich auf keine der beiden Methoden fest (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013).

Tabelle 2: Screening und Diagnose eines GDMs nach NIH-Konsensus-Empfehlungen (National Institutes of Health, 2013) und IADPSG-Empfehlungen (Metzger *et al.*, 2010).

| Kriterien – Glukosegrenzwerte | Zwei-Stufen-Methode (100g-oGTT) | | Ein-Stufen-Methode (75g-oGTT) |
|----------------------------------|--|------|--|
| | Carpenter & Coustan | NDDG | IADPSG |
| | wenn 50g-GCT in der 24.–28. SSW ≥ 140 mg/dl | | bei allen schwangeren Frauen in der 24.–28. SSW |
| Nüchternglukose [mg/dl] | 95 | 105 | 92 |
| 1-h-Glukose [mg/dl] | 180 | 190 | 180 |
| 2-h-Glukose [mg/dl] | 155 | 165 | 153 |
| 3-h-Glukose [mg/dl] | 140 | 145 | - |

Abkürzungen: GCT: Glucose-Challenge-Test; oGTT: oraler Glukosetoleranztest; SSW: Schwangerschaftswoche; NDDG: National Diabetes Data Group; IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups.

Nach Veröffentlichung der HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome)-Studie 2008 überarbeitete die International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) ihre Empfehlungen für die Diagnose eines GDMs (Metzger *et al.*, 2010), welche in Deutschland angewandt werden. Diese, mit über 25 000 Teilnehmerinnen durchgeführte Studie attestierte, dass mütterliche Blutglukosewerte des zweiten Trimesters (Nüchternwert, 1- und 2h-Wert) mit einem kindlichen Risiko für erhöhtes Geburtsgewicht und veränderter Insulinlage (erhöhte C-Peptid Spiegel und Hypoglykämie), aber auch mit ungünstigen Auswirkungen für die Mutter selbst (Risiko einer Sectio, Präeklampsie) assoziiert sind (Metzger *et al.*, 2008). Im Gegensatz zu den bis *dato* geltenden WHO-Kriterien von 1999 (World Health Organization, 1999), empfiehlt die IADPSG nun niedrigere Grenzwerte für die Diagnose eines GDMs sowie die Testung aller Frauen – auch derer *ohne* Risikofaktoren – in der 24.–28. SSW. Bereits bei Erreichen oder Überschreiten einer der drei gemessenen Werte ist die Diagnose eines GDMs zu stellen (Tabelle 2).

Der amerikanische NIH-Konsensus lehnt in seiner aktuellen Stellungnahme die neuen IADPSG-Kriterien aufgrund der Befürchtung mit den strengeren IADPSG-Kriterien die Prävalenz der GDM-Diagnosen um das Zwei- bis Dreifache zu erhöhen ab. Laut NIH-Konsensus stünden die mit der erhöhten GDM-Prävalenz verbundenen vermehrten Therapien und höheren Kosten einer ungenügenden Evidenz bezüglich gesundheitlicher Vorteile für Mütter und Kinder gegenüber (National Institutes of Health, 2013). Die kontroversen Empfehlungen beruhen laut einer 2015 veröffentlichten Stellungnahme der ADA darauf, dass sowohl die Verwendung der Ein-Stufen- als auch der Zwei-Stufen-Methode (Tabelle 2) durch Studienergebnisse unterstützt werden können (American Diabetes Association, 2015). Daher sollten andere Faktoren, wie vor allem die

Kosteneffektivität, verglichen werden. Eine 2014 veröffentlichte Studie zeigt, dass die Anwendung der neuen IADPSG-Kriterien zwar die Rate an GDM-Diagnosen erhöht, aber durch Verbesserung des Schwangerschafts-Outcomes (z.B. LGA-Raten, Schwangerschaftshypertonie) Kosten eingespart werden verglichen mit den Kosten bei Anwendung der Carpenter & Coustan-Kriterien (Duran *et al.*, 2014). Aufgrund dieses Ergebnisses könnte laut ADA die Anwendung der IADPSG-Kriterien für die Diagnose eines GDMs bevorzugt werden (American Diabetes Association, 2015). Eindeutiger spricht sich die WHO für die Anwendung der IADPSG-Kriterien mittels eines 75g-oGTTs zwischen der 24.–28. SSW aus (World Health Organization, 2013). Auch die Deutsche Diabetes Gesellschaft empfiehlt die Verwendung der Kriterien des IADPSG-Konsensus mit einem 75g-oGTT zwischen der 24. –28. SSW in Deutschland für *alle* Schwangeren (S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), 2018). Jedoch existieren bis heute keine separaten Empfehlungen für das Screening und die Diagnose eines GDMs für die Hochrisikogruppe der *adipösen* Schwangeren. Besonders die Schwangerschaft von Frauen mit präkonzeptioneller Adipositas führt deutlich häufiger zu der Entwicklung einer Glukosetoleranzstörung in der Schwangerschaft (Ogonowski *et al.*, 2009; Torloni *et al.*, 2009; Weiss *et al.*, 2004). Ogonowski *et al.* zeigten, dass Schwangere mit präkonzeptioneller Adipositas ein OR von 3,51 für die Entwicklung eines GDMs hatten (Ogonowski *et al.*, 2009). Schwangere, die in die Adipositas Klasse II eingeordnet werden können, hatten bereits ein deutlich höheres OR von 9,01 für das Auftreten eines GDMs.

1.2.3. Metabolische Veränderungen in der adipösen Schwangerschaft

Schwangere mit präkonzeptioneller Adipositas haben ein besonders hohes Risiko metabolische Störungen während der Schwangerschaft zu entwickeln (Johns *et al.*, 2018; Sacks, 2014). Sie beginnen die Schwangerschaft mit einer bereits höheren Insulinresistenz als normalgewichtige Frauen (Zeyda & Stulnig, 2009). Hierdurch erhöht sich das Risiko die physiologische Glukoseerhöhung in der Schwangerschaft nicht mehr durch eine vermehrte Insulinsekretion des Pankreas adäquat kompensieren zu können – eine Hyperglykämie resultiert (1.2.1). Catalano & Ehrenberg zeigten, dass die *Insulinsensitivität* gegenüber schlanken Schwangeren vermindert ist (P. M. Catalano & Ehrenberg, 2006). Die nicht-diabetische adipöse Schwangerschaft ist assoziiert mit einer signifikanten Erhöhung der peripheren und hepatischen Insulinresistenz (Sivan *et al.*, 1997). Die Insulinresistenz wird auch durch die bei adipösen Schwangeren bestehende Dyslipidämie und resultierender metabolischer Dysfunktion gefördert. Adipositas gilt als niedriggradige chronische Inflammation mit metabolischer Dysfunktion (Zeyda & Stulnig, 2009). Die metabolische Dysfunktion scheint mit der Fettverteilung der adipösen Schwangeren assoziiert zu sein. Adipöse Schwangere neigen zu einer zentralen (viszeralen) Fettverteilung, während bei normalgewichtigen Schwangeren eher eine periphere (gluteofemorale) Verteilung vorliegt

(Ehrenberg *et al.*, 2003). Viszeral angelegtes Fett ist bei nicht-schwangeren Erwachsenen mit metabolischen Dysregulationen assoziiert (Jensen, 2008). Diese sind zum einen mit dem Fettgewebe selbst, zum anderen auch mit dem nicht-fettgeweblichem Gewebe (Lipotoxizität) der adipösen Frau assoziiert: Das maternale Fettgewebe dient nicht nur als Speicherorgan, sondern auch als Sekretionsorgan von Zytokinen und Proteinen mit para- und endokriner Wirkung (Halberg *et al.*, 2008). Die Dysfunktion der Adipozyten bei Adipositas führt zur fehlregulierten Sekretion von die Insulinsensitivität beeinflussenden Peptidhormonen (z.B. Adiponektin), dem Appetit-regulierenden Hormon Leptin sowie von Inflammationsmarkern (Tumor-Nekrose-Faktor α , Interleukin-6), die u.a. durch Modulation der Insulinsignalwege die Insulinresistenz fördern (Hotamisligil & Erbay, 2008). Auch die Lipotoxizität scheint bei der metabolischen Dysregulation der adipösen Schwangeren eine wichtige Rolle zu spielen. Diese beschreibt die Akkumulation von FFS in nicht-fettgeweblichem (ektopem) Gewebe. Durch die vor allem im dritten Trimester bei adipösen Schwangeren zu findenden höheren Konzentrationen an TAGs, höherem VLDL und niedrigerem HDL als bei schlanken Frauen (Ramsay *et al.*, 2002) und die durch Insulinresistenz verstärkte Lipolyse, kommt es zu einer vermehrten Freisetzung von FFS. Übersteigt die Ansammlung von FFS in ektopem Gewebe die Fähigkeit der Zellen diese zu metabolisieren, führt dies zu dysfunktionalen Zellen. Beispielsweise ist die Akkumulation von FFS in Skelettmuskelzellen mit der Entwicklung einer Insulinresistenz in einer nicht-schwangeren Population assoziiert (Shulman, 2000). Bei adipösen Schwangeren scheinen die FFS für lipotoxische Effekte in der Plazenta verantwortlich zu sein. Es zeigte sich sowohl im Tiermodell als auch in Humanstudien eine ektope Ansammlung von Lipiden in der Plazenta (Saben *et al.*, 2014; Sun *et al.*, 2012). Durch die plazentare Lipotoxizität scheint der Metabolismus der Plazenta alteriert zu werden. Eine Zunahme des oxidativen Stresses, damit einhergehend eine Endothelschädigung sowie die Entstehung von proinflammatorischen Zytokinen werden beschrieben (Saben *et al.*, 2014). Die Plazenta könnte so als Mediator für metabolische Abnormalitäten das intrauterine Milieu beeinflussen. Dass das intrauterine Milieu Auswirkungen auf das frühkindliche Wachstum hat und so die zukünftige Adipositas des Kindes programmieren kann, ist anerkannt (Freeman, 2010).

1.3 Perinatale Programmierung – frühe Einflussfaktoren der kindlichen Gewichtsentwicklung

Im alten Ägypten galt der Mutterleib nur als Brutkasten für das Heranreifen eines, bereits im väterlichen Spermium sitzenden, vollständigen Minimenschen (Koch, 2012). Diese Vorstellung eines festgelegten, starren Bauplans ist durch den Mechanismus der sogenannten „fetalen bzw. perinatalen Programmierung“ verworfen worden. Sie beschreibt

die Programmierung von kindlichen Organen und Organsystemen in bestimmten Zeiträumen der Schwangerschaft durch epigenetische, nicht hereditäre Prozesse. Diese Prozesse scheinen durch Hormone, den Metabolismus und die Umwelt beeinflusst zu werden. Die kritischen Entwicklungsphasen sind die prä- und postnatale Zeit. Im intrauterinen Milieu wird die pränatale Programmierung, beispielsweise durch den BMI der Mutter beeinflusst. Die frühe postnatale Zeit wird u.a. durch die Gewichtszunahme während der ersten Lebensmonate des Kindes geprägt. Störungen in diesem Prozess können die Organe morphologisch und funktionell verändern. Dadurch kann eine erhöhte Disposition für chronische Erkrankungen wie Adipositas oder Diabetes mellitus entstehen und somit die langfristige Gesundheit des Kindes beeinflusst werden.

Wegweisend für dieses Konzept waren erstmals vor 40 Jahren der Berliner Endokrinologe Günter Dörner und im Jahre 1989 und 1992 der britische Arzt David Barker. Das Konzept der „funktionelle(n) Teratologie“ von Dörner besagt, dass Hormone, Neurotransmitter und Umwelteinflüsse zur „Fehlprogrammierung fetaler Regelsysteme während kritischer Entwicklungsphasen führen können“ (Dörner, 1975).

Barker *et al.* (1989) entdeckten erste Hinweise auf den Zusammenhang von kindlichem Geburtsgewicht und späteren Herzerkrankungen: Wachstumsretardierte Kinder hatten ein höheres Risiko im späteren Leben kardiale Erkrankungen und ein metabolisches Syndrom zu entwickeln. Hieraus beschrieben Barker und Hales 1992 die sogenannte „fetal origins hypothesis“ oder „thrifty phenotype hypothesis“. Bedingt durch ein limitiertes Nahrungsangebot *in utero* adaptiert sich der fetale Stoffwechsel an den Zustand der Mangelernährung. Der Fetus entwickelt eine Überlebensstrategie für lebenswichtige Organe, wodurch sich dessen Wachstum verzögert (intrauterine Wachstumsretardierung) (Hales & Barker, 1992).

Mit einem bis zu 25-prozentigen Anstieg an makrosom geborenen Kindern in den letzten Jahren (Orskou *et al.*, 2001; Rooth, 2003) wechselte die Aufmerksamkeit von untergewichtigen zu übergewichtigen Neugeborenen. Dies liegt vor allem an der drastischen Zunahme der adipösen Frauen im gebärfähigem Alter (Catalano *et al.*, 2005; Devlieger *et al.*, 2016). Ein zu hoher präkonzeptioneller BMI der Schwangeren erhöht das Risiko für makrosom geborene Kinder (1.3 – *Erhöhter präkonzeptioneller BMI*). Diese sind wiederum gefährdet im späteren Leben übergewichtig oder adipös zu werden (1.3 – *Erhöhtes Geburtsgewicht*) (Abbildung 3).

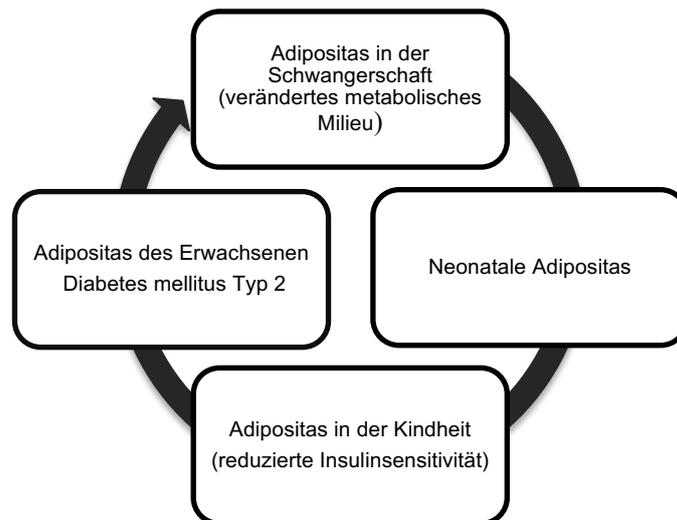


Abbildung 3: "Teufelskreislauf der Adipositas", modifiziert nach Catalano (2003).

Eine bereits bestehende Adipositas im Kindesalter ist nur schwer zu therapieren. Um eine Manifestation dieser Erkrankung zu verhindern, ist eine frühst mögliche Intervention, beispielsweise durch Präventionsmaßnahmen in der Schwangerschaft nötig (Anzman *et al.*, 2010). Die WHO und das Institute of Medicine (IOM) betonen wie wichtig mütterliche Adipositas als Risikofaktor und die Schwangerschaft als Zeitfenster für die Prävention von Adipositas in der Kindheit sind (Institute of Medicine, 2007; World Health Organization, 2007). Durch Mechanismen der fetalen Programmierung in der Schwangerschaft scheint das metabolische System des sich entwickelnden Feten beeinflusst zu werden (Oken & Gillman, 2003). Einige dieser beeinflussenden Faktoren werden im Folgenden erläutert.

Erhöhtes Geburtsgewicht. Makrosomie erhöht nicht nur das Risiko an Geburtskomplikationen, sondern scheint auch zu einer metabolischen Fehlprogrammierung zu führen. Kinder mit erhöhtem Geburtsgewicht haben ein vervielfachtes Risiko für die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas im späteren Leben haben im Vergleich zu normgewichtigen geborenen Kindern (Curhan *et al.*, 1996; Garn & Clark, 1976; Oken & Gillman, 2003; Sparano *et al.*, 2012). In einer Metaanalyse von 81 untersuchten Studien korrelierte bei 89 % der Kinder das Geburtsgewicht positiv mit Übergewicht und Adipositas im späteren Alter (Harder *et al.*, 2007). Eine weitere Analyse von 12 Studien zeigte ein OR von 2,07 für Adipositas von Vorschulalter bis Adoleszenz bei einem Geburtsgewicht ≥ 4000 g (Yu *et al.*, 2011). Auch unabhängig von der Messmethode für kindliche Adipositas (BMI, Hautfaltendicke etc.) gibt es eine positive Assoziation von Geburtsgewicht und späterer Adipositas (Parsons *et al.*, 1999).

Gestationsdiabetes. Neben dem Geburtsgewicht als Einflussfaktor auf das spätere Gewicht der Nachkommen ist der Einfluss der mütterlichen Glukosestoffwechselsituation bereits gut untersucht. Bei Vorhandensein eines GDMs ist der Anteil an LGA-Geburten erhöht (Catalano *et al.*, 2012; Kim *et al.*, 2014). Aber auch erst im Kindes- und Jugendalter

ist eine vermehrte Entwicklung von metabolisch assoziierten Leiden wie Adipositas bzw. Insulinresistenz zu beobachten (Gillman *et al.*, 2003; Kawasaki *et al.*, 2018). Auch nach *Adjustierung* für Störfaktoren wie präkonzeptionelle maternale Adipositas zeigte sich in einer kürzlich veröffentlichten Studie eine Assoziation zwischen mütterlichem GDM und kindlichem Gewicht bei Schuleintritt mit einem OR von 2,80 für die Entwicklung von kindlicher Adipositas (Nehring *et al.*, 2013a). Dies ist jedoch eine der wenigen Studien, die den Zusammenhang von GDM und kindlichem Übergewicht/Adipositas unter Beachtung eines maternalen erhöhten präkonzeptionellen BMIs, der selbst ein bekannter Risikofaktor für kindliches Übergewicht ist, untersucht hat (Beyerlein *et al.*, 2012; Gillman *et al.*, 2003; Pirkola *et al.*, 2010).

Aufgrund der mangelnden Adjustierung für maternale Adipositas ist die aktuelle Datenlage bezüglich des *alleinigen* Ausmaßes des GDMs als Risikofaktor für kindliches Übergewicht/Adipositas aber unklar (Kim *et al.*, 2011; Philipps *et al.*, 2011).

Rauchen während der Schwangerschaft. Schließlich scheint auch das Rauchverhalten der Schwangeren für die Entwicklung von Übergewicht bzw. Adipositas in der Kindheit und im späteren Leben entscheidend zu sein, wie zahlreiche Studien und Metaanalysen zeigen konnten (Ino, 2010; Oken *et al.*, 2008a; von Kries *et al.*, 2002). Nach Auswertung von 14 Studien mit über 80 000 Kindern zeigten Oken *et al.* (2008a), dass Rauchen während der Schwangerschaft zu einem OR von 1,5 für Übergewicht im späteren Alter (zwischen 3 und 33 Jahre) führt, verglichen mit Nachkommen nicht rauchender Mütter. Die Zeitspanne, die der Fetus dem Rauchen ausgesetzt ist, scheint diesen Effekt zu beeinflussen, denn v.a. im ersten Trimester ist Rauchen mit ungünstigen Folgen für das Kind verbunden (Rayfield & Plugge, 2017; Toschke *et al.*, 2003). Im Gegensatz dazu ist schon lange bekannt, dass das Rauchverhalten der Mutter ein Risikofaktor für intrauterine Wachstumsverzögerung ist (Butler *et al.*, 1972). Eine kürzlich veröffentlichte Studie bestätigte, dass Rauchen zu einem niedrigeren Geburtsgewicht führt (Timmermans *et al.*, 2013). Im Alter von 6–7 Jahren hatten die exponierten Kinder jedoch ein erhöhtes Risiko für einen BMI > 85. Perzentile, was sich vermutlich durch eine höhere Gewichtszunahme im ersten Lebensjahr („catch up growth“) erklären lässt. Diese starke Gewichtszunahme in der frühen Kindheit scheint ein weiterer Risikofaktor für die Entwicklung von Übergewicht im späteren Leben zu sein (Monteiro & Victora, 2005).

Übermäßige Gewichtszunahme während der Schwangerschaft. Die Gewichtszunahme der Mutter in der Schwangerschaft (GWG) hat erheblichen Einfluss auf die Entwicklung des Kindes. Bereits 1990 veröffentlichte das Institute of Medicine, Washington, DC (IOM) Leitlinien für die empfohlene Gewichtszunahme in der Schwangerschaft in Abhängigkeit des präkonzeptionellen BMIs (Institute of Medicine, 1990). Diese wurden im Jahr 2009 überarbeitet, wobei die Empfehlungen für die Gewichtszunahme von adipösen Frauen

strenger wurden (Rasmussen & Yaktine, 2009). Ein Zusammenhang zwischen maternaler GWG und einer LGA-Geburt wurde gezeigt (Goldstein *et al.*, 2018; Kim *et al.*, 2014). Je stärker dabei die empfohlene Gewichtszunahme überschritten wird, desto höher ist die Prävalenz an LGA-Geburtsgewichten (Margerison Zilko *et al.*, 2010). Schließlich ist eine exzessive GWG mit einem erhöhten Risiko für einen kindlichen BMI und Taillenumfang ≥ 90 . Perzentile zum Schuleintritt assoziiert (Ensenauer *et al.*, 2013).

Jedoch wird der Effekt der maternalen GWG auf das kindliche Übergewicht noch durch weitere Faktoren erheblich beeinflusst. Hier muss vor allem der maternale präkonzeptionelle BMI als wichtiger Risikofaktor beachtet werden (1.3 – *Erhöhter präkonzeptioneller BMI*). Die Kombination aus maternaler präkonzeptioneller Adipositas und exzessiver GWG nach aktuellen IOM-Kriterien geht mit einem höheren OR für eine LGA-Geburt einher als bei normalgewichtigen Frauen mit exzessiver GWG (Ferraro *et al.*, 2012; Li *et al.*, 2013). Auch Kinder im Alter von 9–14 Jahren hatten ein höheres OR (1,42) für Adipositas (BMI ≥ 95 . Perzentile), wenn die Mutter während der Schwangerschaft exzessiv an Gewicht zugenommen hatte und an den maternalen präkonzeptionellen BMI und das Geburtsgewicht adjustiert wurde (Oken *et al.*, 2008b).

Die in einigen Studien fehlende Adjustierung für wichtige weitere Risikofaktoren des kindlichen Übergewichts sowie unterschiedliche Definitionen der Zielgröße (kindliche Adipositas) erschweren die Interpretation und zeigen die große Heterogenität der aktuellen Datenlage. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von sieben Studien ergab ein OR von 1,38 für das Auftreten von Adipositas in der Kindheit (definiert durch BMI-Perzentilen), wenn die Mutter nach aktuellen IOM-Kriterien exzessiv Gewicht in der Schwangerschaft zugenommen hatte (Nehring *et al.*, 2013b). Sechs der eingeschlossenen Studien hatten für den maternalen BMI adjustiert.

Erhöhter präkonzeptioneller BMI. Ein erhöhter maternaler präkonzeptioneller BMI ist einer der stärksten Risikofaktoren für kindliches Übergewicht bzw. Adipositas (Friedman, 2018). Eine Metaanalyse unter Einbeziehung von 21 Studien, die den Zusammenhang des präkonzeptionellen BMIs der Schwangeren mit der kindlichen Gewichtsentwicklung untersuchte, wurde 2013 veröffentlicht (Yu, Z *et al.*, 2013). Die finale Analyse von 7 Studien ergab ein erhöhtes Risiko für eine LGA-Geburt (OR 2,08), wenn die Mutter präkonzeptionell adipös war. Das Risiko für die Geburt eines makrosomen Kindes (Geburtsgewicht ≥ 4500 g) bei präkonzeptioneller Adipositas der Mutter war dreifach erhöht. Aber auch unabhängig vom Geburtsgewicht oder anderen Risikofaktoren, wie einem GDM, ist ein erhöhter maternaler BMI ein starkes Maß für die Entwicklung von Übergewicht im späteren Lebensalter der Kinder (Catalano & Shankar, 2017; Godfrey *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2005). In einer Studie mit 8494 amerikanischen Kindern hatten Kinder deren Mütter in der Schwangerschaft adipös waren (BMI ≥ 30 kg/m²) im Alter von 2, 3 und

4 Jahren ein OR von 2,2–2,6 für Adipositas im entsprechenden Alter (BMI \geq 95. Perzentile), wobei dieser Effekt nur moderat vom Geburtsgewicht beeinflusst wurde (Whitaker, 2004). Trotz normwertigen oGTT-Werten hatten Neugeborene von übergewichtigen Schwangeren ein OR von 2,60 für das Auftreten von Adipositas in der Jugend (Pirkola *et al.*, 2010). Ein erhöhter maternaler BMI gilt sogar als stärkerer Prädiktor für das kindliche Übergewichtsrisiko als ein vorhandener GDM (Catalano *et al.*, 2012; Ricart *et al.*, 2005; Ryan, 2011).

Die genauen Mechanismen hierfür sind weitestgehend unbekannt. Neben genetischen Einflüssen und Lebensstilfaktoren scheint ein verändertes intrauterines Milieu des Fetus durch Lipotoxizität und maternale Hyperglykämie eine Rolle zu spielen (Catalano & Shankar, 2017; Jarvie *et al.*, 2010; Saben *et al.*, 2014). Trotz des deutlichen Zusammenhangs maternaler präkonzeptioneller Adipositas mit dem kindlichen Outcome gibt es bislang noch keine spezifischen Empfehlungen für das Management von adipösen Schwangeren, ganz besonders in Hinblick auf das hohe Risiko dieser Frauen glykometabolische Störungen zu entwickeln.

1.4 Die Bedeutung des glykierten Hämoglobins (HbA1c) in der Schwangerschaft

Als Marker für eine chronische Hyperglykämie ist das HbA1c etabliert in der Diagnose und Therapie des Diabetes mellitus (American Diabetes Association, 2015). Aber auch in einer *nicht-diabetischen* Population zeigte sich das HbA1c als Indikator sowohl für kardiovaskuläre Erkrankungen als auch als Mortalitätsprädiktor (Pai *et al.*, 2013; Selvin *et al.*, 2010; Silbernagel *et al.*, 2011). Selvin *et al.* (2010) schlossen ca. 11 000 Erwachsene ohne Diabetes- oder kardiovaskuläre Anamnese in die Studie ein. Nach einem medianen Follow-Up von 14 Jahren konnte gezeigt werden, dass auch mit subdiabetischen HbA1c-Werten das Risiko für das Auftreten eines Diabetes mellitus, einer Koronaren Herzerkrankung oder eines Schlaganfalles erhöht ist. Ein HbA1c-Grenzwert \geq 5,7% würde Erwachsene mit einem hohen kardiovaskulären und diabetischen Risiko identifizieren (Ackermann *et al.*, 2011).

In der Schwangerschaft wurde gezeigt, dass der obere HbA1c-Grenzwert bei Schwangeren einen variablen, trimesterspezifischen Verlauf hat und niedriger als bei nicht-schwangeren Frauen ist (Mosca *et al.*, 2006; O'Kane *et al.*, 2001; Yu *et al.*, 2014). Die Glykierung des Hämoglobins wird neben allgemeinen Gegebenheiten wie Alter oder Ethnizitäten auch durch die physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft beeinflusst (Sacks & John, 2014). Durch erniedrigte Nüchtern- und postprandiale Glukosewerte, einen höheren Erythrozytenumsatz oder die Verringerung des Erythrozytenvolumens kann sich die

HbA1c-Konzentration während der Schwangerschaft vermindern (Makris & Spanou, 2011) oder durch den physiologisch auftretenden Eisenmangel erhöhen (Koga *et al.*, 2007).

Die diagnostische Bedeutung des maternalen HbA1c in der Schwangerschaft wird aktuell stark diskutiert (Hughes *et al.*, 2016). Es wird als Screening-Test für einen noch nicht entdeckten Diabetes mellitus in der frühen Schwangerschaft empfohlen (American Diabetes Association, 2015; World Health Organization, 2013). Für die Diagnose eines Gestationsdiabetes ist es aber laut Empfehlung der aktuellen Leitlinie nicht sensitiv genug – der oGTT im zweiten Trimester ist hier überlegen (S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), 2018). Dass maternale Glukosekonzentrationen, gemessen im oGTT des zweiten Trimesters, mit einem ungünstigen Outcome sowohl für die Mutter als auch das Kind assoziiert sind, zeigte die 2008 veröffentlichte HAPO-Studie (Metzger *et al.*, 2008). Das Risiko für ein Geburtsgewicht > 90. Perzentile stieg kontinuierlich mit dem Anstieg der maternalen Glukosewerte: Nüchternglukose (OR 1,38), 1h-Glukosewert (OR 1,46) und 2h-Glukosewert (OR 1,38).

Vor allem die Gruppe der adipösen Schwangeren zeigt Störungen in ihrem Glukosemetabolismus mit negativen Folgen für die Nachkommen, auch trotz Ausschluss einer diabetischen Erkrankung während der Schwangerschaft mittels eines oGTTs (GDM, Diabetes mellitus; 1.2.3, 1.3). Als Ausdruck solcher Dysglykämien im letzten Drittel der Schwangerschaft von adipösen Frauen konnten in einer früheren Analyse der PEACHES-Kohorte bei einer hohen Anzahl von adipösen Frauen, bei denen ein GDM ausgeschlossen wurde, erhöhte HbA1c-Werte bei Geburt ($\geq 5,7\%$) nachgewiesen werden (Ensenauer *et al.*, 2012). Der verwendete HbA1c-Wert von 5,7 % basierte auf einem *geschätzten* HbA1c-Referenzintervall für die Spätschwangerschaft, das die Literatur hervorbrachte (Mikkelsen *et al.*, 2011; Mosca *et al.*, 2006). Um die Aussagekraft eines erhöhten maternalen HbA1c-Wertes bei Geburt als Ausdruck mütterlicher Dysglykämien in der Spätschwangerschaft zu beurteilen, fehlt bislang ein eindeutig definierter HbA1c-Grenzwert für schwangere Frauen bei Geburt. Die in der Literatur zu findenden HbA1c-Werte wurden nur in früheren Zeitfenstern der Schwangerschaft und in uneinheitlichen Populationen an Schwangeren (Diabetes mellitus, GDM, BMI-unabhängig) gemessen (Mikkelsen *et al.*, 2011; Mosca *et al.*, 2006; Nielsen *et al.*, 2004; Radder & van Roosmalen, 2005; Versantvoort *et al.*, 2013).

1.5 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Adipöse Frauen haben ein hohes Risiko Störungen des Glukosemetabolismus – einen GDM – zu entwickeln (1.2.2), der mit vielerlei Risiken für ein ungünstiges Outcome der Mutter und Kinder verbunden ist (1.3. – *Gestationsdiabetes*). Aber auch trotz normaler oGTT-Werte in der Schwangerschaft haben Kinder von adipösen Schwangeren ein

erhöhtes Risiko für höhere Geburtsgewichte und Übergewicht in der Kindheit (Catalano & Ehrenberg, 2006; Catalano *et al.*, 2009; Pirkola *et al.*, 2010).

Neben genetischen Einflüssen und Lebensstilfaktoren könnten die Auswirkungen der präkonzeptionellen Adipositas auf das fetale Wachstum durch ein verändertes intrauterines Milieu durch Lipotoxizität und maternale Hyperglykämie, auch unter den diagnostischen Grenzwerten für einen GDM, bedingt sein (Jarvie *et al.*, 2010; Lendvai *et al.*, 2016; Saben *et al.*, 2014). Dass ein positiver, kontinuierlicher Zusammenhang zwischen maternalen Glukosekonzentrationen im oGTT, auch unterhalb diagnostischer Glukosegrenzwerte, und negativem kindlichem Outcome besteht, zeigte die HAPO-Studie (Metzger *et al.*, 2008). Unklar ist, ob Veränderungen des maternalen Glukosemetabolismus auch im letzten Drittel der Schwangerschaft, unabhängig von der Diagnose eines GDM, weiterhin bestehen und ob diese einen Einfluss auf das kindliche Outcome haben. Als Ausdruck dieser Dysglykämien sollte das maternale HbA1c bei Geburt bestimmt werden. Hierzu war zunächst die Definition eines maternalen HbA1c-Grenzwertes bei Geburt nötig, der bislang nicht in der Literatur zu finden ist. Die bisher publizierten maternalen HbA1c-Werte sind nur zu früheren Zeitpunkten der Schwangerschaft sowie unabhängig des präkonzeptionellen BMIs und des Glukosetoleranzstatus der Schwangeren bestimmt worden (1.4).

Nach Identifikation eines maternalen HbA1c-Grenzwertes bei Geburt anhand einer kumulativen Verteilungsfunktion einer großen Kohorte normalgewichtiger, nicht-diabetischer Schwangerer planten wir, diesen Cut-Off (Grenzwert) im nächsten Schritt auch bei adipösen Schwangeren, mit und ohne GDM sowie ohne orale Glukosetoleranztestung (oGTT/GCT), anzuwenden. In einem weiteren Schritt stellten wir die Frage, ob ein erhöhtes maternales HbA1c bei Geburt als Indikator für das kindliche Gewicht gelten kann, insbesondere bei der Hochrisikogruppe der adipösen Schwangeren.

In dieser Arbeit wurden daher folgende Ziele gesetzt:

- 1.) Ein bislang nicht existierender maternaler HbA1c-Grenzwert bei Geburt sollte anhand einer Population nicht-diabetischer, normalgewichtiger Schwangerer definiert werden.
- 2.) Dieser definierte maternale HbA1c-Grenzwert bei Geburt sollte bei einer Gruppe von Schwangeren mit präkonzeptioneller Adipositas, mit und ohne GDM, sowie bei normalgewichtigen Schwangeren mit GDM und Frauen ohne orale Glukosetoleranztestung angewendet werden.
- 3.) Anhand des definierten maternalen HbA1c-Grenzwertes bei Geburt war es das Ziel einen möglichen Zusammenhang zwischen erhöhten HbA1c-Werten bei Geburt von Schwangeren mit präkonzeptioneller Adipositas bzw. Gestationsdiabetes und dem

Geburtsgewicht, LGA-Geburten sowie kindlichen Gewicht-zu-Länge (Weight-for-length [WFL]) z-scores im 12. Monat zu ermitteln.

4.) Neben dem präkonzeptionellen BMI und dem Glukosetoleranzstatus wurden weitere perinatale Risikofaktoren für kindliches Übergewicht, wie die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft und das mütterliche Rauch- und Ernährungsverhalten während der Schwangerschaft als potentielle Einflussgrößen für HbA1c-Werterhöhungen bei Geburt evaluiert.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign der PEACHES-Mutter-Kind-Kohorte

Die Promotionsarbeit erfolgte im Rahmen der PEACHES (Programming of Enhanced Adiposity Risk in Childhood – Early Screening)-Studie in Zusammenarbeit mit dem PEACHES-Studienteam. Diese prospektive Mutter-Kind-Kohorten-Studie wurde im Studienzentrum des Dr. von Haunerschen Kinderspitals (Ludwig-Maximilians-Universität München) unter der Studienleitung von Prof. Dr. med. Regina Ensenaer im Jahr 2010 initiiert und in Zusammenarbeit mit 24 deutschen Geburtskliniken durchgeführt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Teilnehmende Geburtskliniken von A – Z.

| | |
|---|-----------------------------------|
| Krankenhaus Agatharied | Krankenhaus Landshut-Achdorf |
| Kreiskliniken Altötting-Burghausen | Marienhospital Osnabrück |
| Klinikum Augsburg | Klinikum Memmingen |
| Amper Kliniken AG Dachau | Klinikum München-Pasing |
| Klinikum Dritter Orden, München | Klinikum Neuperlach, München |
| Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe - Campus Innenstadt, München | Klinikum Rechts der Isar, München |
| Klinikum Fürstfeldbruck | Klinikum Rosenheim |
| Klinikum Garmisch-Partenkirchen | Rotkreuzklinikum München |
| Klinikum Großhadern, München | Klinikum Schwabing, München |
| Klinikum Harlaching, München | St. Elisabeth Krankenhaus Jülich |
| Heidekreis-Klinikum Walsrode | Klinikum Traunstein |
| Josefinum in Augsburg | Klinikum Weilheim |

Das übergeordnete Ziel der PEACHES-Mutter-Kind-Kohorte ist die Identifikation von klinischen Biomarkern von Mutter und Kind zum Zeitpunkt der Geburt, um bereits bei Geburt ein potentiell erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Übergewicht im späteren Alter des Kindes aufzudecken. Die Kinder werden bezüglich ihrer Gewichtsentwicklung bis zu ihrem Schuleintritt (5. Lebensjahr) beobachtet (Abbildung 4). Die Rekrutierung schwangerer Frauen erfolgte jeweils einige Monate bis Wochen vor dem Geburtstermin während ihres Kontakts mit der Geburtsklinik und wurde Ende 2015 beendet. Bei Geburt wird Probenmaterial sowohl von der Mutter als auch vom Kind abgenommen. 6–8 Wochen nach Geburt wird ein standardisiertes Telefoninterview mit der Mutter durch die Studienleitung durchgeführt sowie ein Fragebogen zur Schwangerschaft versandt. Die Familien erhalten weitere Fragebögen jährlich zum Geburtstag des teilnehmenden Kindes bis zum 5. Lebensjahr.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt (Protokollnummer 165-10, 07.07.2010). Die Teilnehmerinnen gaben ein schriftliches Einverständnis.

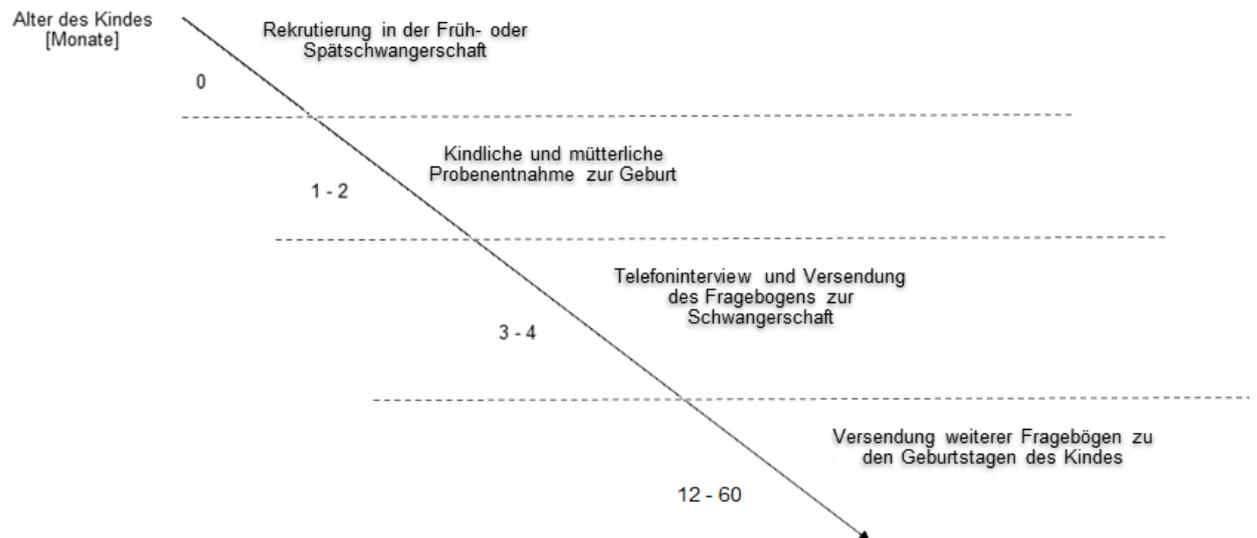


Abbildung 4: Studienverlauf von Geburt bis zum 60. Lebensmonat des Kindes.

2.2 Rekrutierung der analysierten Studienpopulationen

2.2.1 Rekrutierungsablauf

Die in dieser Promotionsarbeit analysierte Subkohorte der PEACHES-Studie besteht aus von 2010 bis 2013 eingeschlossenen Frauen (n=623). In diese Subkohorte ging eine Population von normalgewichtigen, nicht-diabetischen Schwangeren ein, die vorrangig (n=120) im Rahmen dieser Promotionsarbeit selbst rekrutiert wurden. Dazu wurden regelmäßig eine gynäkologische Arztpraxis in München, eine Hebammenpraxis, Schwangerenambulanzen von drei Münchener Frauen- und Geburtskliniken sowie zwei Kreißsäle in München besucht. Um auch Schwangere mit Gestationsdiabetes in die Studie einzuschließen, wurden in einem Hormon- und Stoffwechselzentrum und der Ambulanz für Diabetes des Klinikums Münchens – Campus Innenstadt geeignete Probandinnen auf die Studie aufmerksam gemacht (Abbildung 5).



Abbildung 5: „Rekrutierungsnetzwerk“ bestehend aus Kreißsälen, Schwangerenambulanzen, Praxen und auf Diabetes spezialisierte Zentren.

Nach entsprechender Aufklärung und schriftlicher Zustimmung wurden die Patientinnen in die erste Phase der Studie eingeschlossen.

Wurden die Frauen bereits im Schwangerschaftsverlauf in die Studie (Praxen, Schwangerenambulanzen, diabetologische Zentren) aufgenommen, wurde bis zur Entbindung regelmäßig Kontakt gehalten. In der 32. SSW sendeten wir den Teilnehmerinnen das zur Probenentnahme nötige Material, welches sie den Hebammen ihrer Geburtsklinik bei Geburt übergaben. Den entsprechenden Kreißaal informierten wir schriftlich und telefonisch in der 37. SSW über die Teilnahme der werdenden Mutter an der PEACHES-Studie.

Zur Schulung der kooperierenden Kreißsäle wurden die teilnehmenden Kliniken regelmäßig mittels schriftlicher Berichte über den aktuellen Rekrutierungsstand informiert und wiederholte Schulungen des Personals durch Mitarbeiter der PEACHES-Studie durchgeführt. Um die Projektinhalte der Bevölkerung zu vermitteln und so potenzielle Frauen auf die Teilnahme an diesem Präventionsprogramm aufmerksam zu machen, wurden regionale Zeitungen, Radiosender und klinikeigene Pressestellen kontaktiert.

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studienpopulation. Nach schriftlicher Einverständniserklärung wurden volljährige Schwangere mit einer Einlingsschwangerschaft und einem Gestationsalter bei Geburt ≥ 37 . Schwangerschaftswoche eingeschlossen.

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der Mutter-Kind-Kohorte.

| Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien |
|---|--|
| Schriftliche Einverständniserklärung | Mehrlingsschwangerschaft |
| Alter \geq 18 Jahre | Frühgeburt ($< 37. + 0$ Schwangerschaftswoche) |
| Präkonzeptioneller BMI in $[\text{kg}/\text{m}^2]$ Adipöse Studiengruppe: ≥ 30 Kontrollgruppe: > 18 bis < 26 | Genetische Defekte und Malformationen der Neugeborenen |
| Einlingsschwangerschaft | Chronische Erkrankungen der Mutter |
| Gestationsalter bei Geburt $\geq 37.$ Schwangerschaftswoche | Diabetes mellitus Typ 1/2 vor Schwangerschaft |

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index.

2.3 Perinatale Probenentnahme und Laboranalyse

Probenentnahme bei Geburt innerhalb der PEACHES-Mutter-Kind-Kohorte. In der jeweiligen Geburtsklinik wurde die Probenentnahme von Hebammen bzw. den zuständigen Geburtshelfern durchgeführt, wobei das benötigte Material zur Probenentnahme samt Anleitung hierzu von unserer Studiengruppe regelmäßig an die teilnehmenden Krankenhäuser versandt wurde. Zum Zeitpunkt der Geburt (U1) erfolgten die Blutentnahme aus der Nabelschnur des Neugeborenen und eine venöse Blutentnahme der Mutter. Das Probenmaterial besteht aus ca. 6 ml kindlichem Nabelschnurblutserum und Vollblut für die kindliche RNA. Ein Abstrich der Wangenschleimhaut des Kindes wurde ebenfalls abgenommen. Nach erfolgreicher Probensammlung wurden diese umgehend an das Forschungszentrum des Dr. von Haunerschen Kinderspitals gesandt und dort von Mitarbeitern des PEACHES-Teams bearbeitet. 1,2 ml kindliches Serum wurden nach Zentrifugation (1800g für 5 Minuten bei 22 °C, Hettich Zentrifuge Universal 30 F) in einem sterilen Röhrchen in das Labor Becker, Olgemöller & Kollegen (München/Deutschland) für die Analyse von hormonellen und metabolischen Stoffwechselfparametern des Kindes versandt.

Das abgenommene mütterliche, venöse Blut zur Bestimmung des HbA1c bei Geburt und eines Blutbildes wurde bei + 4 °C während der Verarbeitung der kindlichen Proben zwischengelagert und ebenso unverzüglich an das Labor Becker, Olgemöller & Kollegen (München/Deutschland) verschickt. Die restlichen Biomaterialien werden bei – 80 °C gelagert.

Bestimmung des mütterlichen HbA1c bei Geburt. Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurden mütterliche HbA1c-Werte bei Geburt ausgewertet. Aus dem mütterlichen Blut, mit EDTA stabilisiert, wurde das HbA1c mittels High performance liquid chromatography

(HPLC) mit dem Tosoh G8 HPLC Analyzer (Tosoh Bioscience) monozentrisch gemäß dem National Glycohemoglobin Standardization Programm bestimmt (Sacks *et al.*, 2011) (Interassay-Varianzkoeffizient [CV]: < 2,0 %, analytischer Bias: < 0,03 % bezüglich Ziel-HbA1c 5,44 %). Das Labor Becker, Olgemöller & Kollegen (München/Deutschland) verwendete den Referenzbereich NGSP: 4,2–5,9 % und IFCC 22,4–41,0 mmol/mol. In dieser Arbeit wird die NGSP-Einheit des HbA1c in [%] verwendet. Anhand des Umrechnungsfaktors (HbA1c [%] nach NGSP - 2,5) / 0,0915 kann die SI-Einheit (IFCC) berechnet werden.

Hämoglobin-Anteile haben unterschiedliche Größe und Ladungen, sodass sie sich mittels Elektrophorese oder Chromatographie in einzelne Fraktionen auftrennen lassen können. Die Chromatographie separiert Einzelbestandteile eines Stoffgemisches (nicht-glykiertes HbA [HbA0] und HbA1 im Blut), um diese quantifizieren zu können, abhängig von deren Größe, chemischen Eigenschaften und Ladung. Basierend auf der Veränderung der Ladungseigenschaften des stabilen glykierten Hämoglobins detektiert die Ionenaustauschchromatographie die Absorptionsveränderungen und Zeitdauer mittels LED-Photometer der Teilchen (Weiß, 2001). Durch die Ionenaustauschchromatographie werden so die unterschiedlichen Hämoglobinvarianten, die in der Blutprobe vorhanden sind, schrittweise ausgewaschen und getrennt. Glykiertes Hämoglobin ist bei neutralem pH weniger positiv geladen als HbA0, bindet daher weniger stark, wird also rascher ausgewaschen und detektiert (Timper, 2012). Das Chromatogramm misst sodann das stabile HbA1c in Prozent des gesamten Hämoglobins der Probe (Abbildung 6).

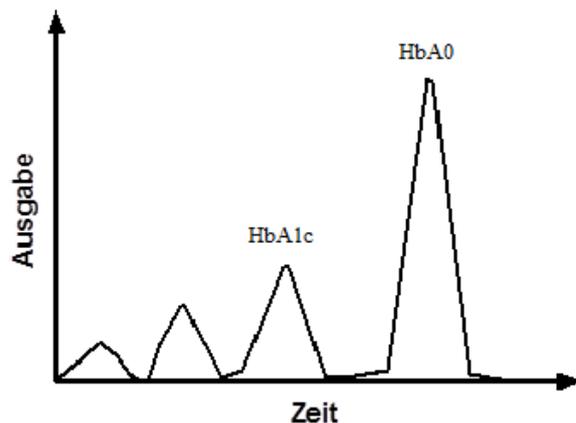


Abbildung 6: Chromatogramm des Hämoglobins A1c.

2.4 Erhebung prä- und perinataler klinischer Daten

Prä- und perinatale Einflussvariablen wurden im Rahmen der Promotionsarbeit in Zusammenarbeit mit dem PEACHES-Studententeam aus Dokumenten der Geburtskliniken und der behandelnden Gynäkologen, Diabetologen und Kinderärzte entnommen. Über ein

standardisiertes Telefoninterview durch die Studienleitung 6–8 Wochen *postpartum* und Fragebögen zur Schwangerschaft der Teilnehmerin und zum ersten Lebensjahr des Kindes wurden weitere Daten erfasst, die in dieser Promotionsarbeit analysiert wurden. Die Fragen der Fragebögen entstammen der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) (Rosario *et al.*, 2010), der TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young)-Studie (Hagopian *et al.*, 2011) und der innerhalb der eigenen Arbeitsgruppe durchgeführten PEPO (Perinatal Prevention of Obesity)-Studie (Chmitorz *et al.*, 2012; Ensenauer *et al.*, 2013). Bei fehlenden Informationen wurden die Teilnehmerin, die Geburtsklinik oder die behandelnden Ärzte nach Zustimmung der Teilnehmerin kontaktiert und die Daten nachträglich schriftlich eingeholt.

2.4.1 Maternale Parameter – Schwangerschaft und Geburt

Vorgeburtliche Faktoren wie Größe und mütterliche Gewichtsentwicklung während der Schwangerschaft wurden aus dem Mutterpass entnommen, der regelmäßig vom Gynäkologen zu den Vorsorgeuntersuchungen der Schwangeren geführt wird und den Schwangerschaftsverlauf dokumentiert. Hieraus erhielten wir Informationen zu Anamnese und allgemeinen Befunden der Schwangeren (Alter, Gewicht vor Schwangerschaft, Erkrankungen, Risikofaktoren) sowie das Gravidogramm. In diesem werden unter anderem die Ergebnisse zu Blutdruck und Gewicht der Schwangeren in ihrem Schwangerschaftsverlauf dokumentiert.

Zur Klassifizierung der Subpopulationen im Rahmen der Promotionsarbeit wurden der präkonzeptionelle BMI und der Glukosetoleranzstatus der Frau (mit GDM, ohne GDM, ohne oGTT/GCT) ermittelt (Abbildung 7).

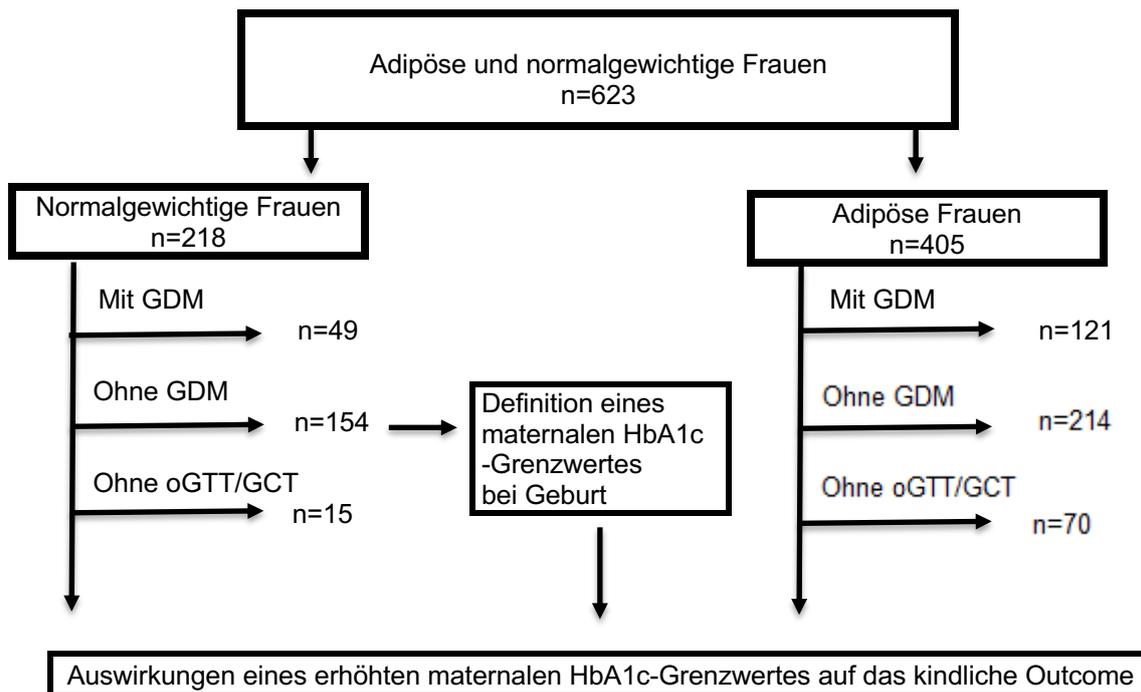


Abbildung 7: Subkohorte der Studienpopulation. Normalgewichtige und adipöse Frauen, aufgeteilt nach Glukosetoleranzstatus.

Body-Mass-Index. Der BMI [=Gewicht (kg) / Größe (m²)] wurde aus dem präkonzeptionellen Gewicht und der Größe berechnet. Diese Daten stammen aus dem Anamnesebogen des Mutterpasses. War das mütterliche Gewicht vor der Schwangerschaft unbekannt, wurde das erste gemessene Gewicht in der Schwangerschaft (Gravidogramm des Mutterpasses) verwendet, wobei Normalgewicht durch einen BMI von > 18,0 kg/m² bis < 26,0 kg/m² definiert wurde und Adipositas als BMI ≥ 30,0 kg/m².

Gewichtszunahme während der Schwangerschaft. Die totale Gewichtszunahme während der Schwangerschaft wurde aus der Differenz des ersten Gewichts (Mittelwert ± SD: 9,6 ± 3,8. SSW) sowie letzten gemessenen Gewichts (Mittelwert ± SD: 38,9 ± 1,7. SSW) in der Schwangerschaft berechnet. Die Gewichtszunahme jeder Frau wurde nach aktuellen Empfehlungen des Institute of Medicine (IOM) in adäquat, inadäquat oder exzessiv, abhängig vom präkonzeptionellen BMI der Schwangeren, eingestuft (Rasmussen & Yaktine, 2009). Eine adäquate Gewichtszunahme während der Schwangerschaft für untergewichtige Frauen wird empfohlen zwischen 12,5–18 kg, für Normalgewicht 11,5–16 kg, für Übergewicht 7–11,5 kg sowie für Adipositas 5–9 kg (Tabelle 5). Lag die GWG unter der entsprechenden Empfehlung, wurde sie als „inadäquat“ klassifiziert. Bei Überschreitung der IOM–Empfehlungen, gilt die Gewichtszunahme als „exzessiv“

Tabelle 5: Institute of Medicine, Empfehlung für die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft (Rasmussen & Yaktine, 2009).

| Präkonzeptioneller BMI [kg/m ²] | Totale Gewichtszunahme [kg] |
|---|-----------------------------|
| Untergewicht (< 18,5) | 12,5–18,0 |
| Normales Gewicht (18,5–24,9) | 11,5–16,0 |
| Übergewicht (25,0–29,9) | 7,0–11,5 |
| Adipositas (≥ 30) | 5,0–9,0 |

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index.

Glukosetoleranzstatus während der Schwangerschaft. Informationen über die Ergebnisse der Glukosetoleranztestung während der Schwangerschaft wurden entweder aus den Angaben des Mutterpasses gewonnen bzw. bei den behandelnden Ärzten mit Zustimmung der Frauen telefonisch erfragt und schriftlich übermittelt.

Die Diagnose „Gestationsdiabetes“ wurde anhand eines während der Schwangerschaft durchgeführten 75g-oGTT gestellt und die Glukosewerte anhand der aktuell geltenden IADPSG-Kriterien evaluiert (Metzger *et al.*, 2010). Die Teilnehmerin wurde als „mit GDM“ geführt, sobald mindestens ein im oGTT gemessener Glukosewert größer oder gleich der IADPSG-Referenzwerte war (Tabelle 6). Wurde ein 50g-Glukosetest (Glucose-Challenge-Test; GCT) als Screeningtest vorab durchgeführt und war der darauffolgende 75g-oGTT ebenfalls positiv, wurde die Teilnehmerin ebenfalls als „mit GDM“ geführt. Nach der Zwei-Stufen-Methode wird ein positiver GCT als 1-Stunden-Glukosewert ≥ 140 mg/dl definiert (American Diabetes Association, 2014). Ein GDM während der Schwangerschaft wurde ausgeschlossen („ohne GDM“), wenn ein negativer 50g-GCT vorlag bzw. alle drei, im oralen Glukosetoleranztest gemessenen Glukosewerte unter den IADPSG-Referenzwerten lagen (Tabelle 6). Frauen ohne orale Glukosetoleranztestung (ohne oGTT/GCT) wurden als eigene Gruppe klassifiziert.

Der Zeitpunkt des Glukosetoleranztests (Schwangerschaftswoche), die mütterlichen Blutglukosekonzentrationen und die Art der Blutentnahme (kapillär oder venös) wurden erfasst.

Tabelle 6: Diagnosegrenzwerte für Glukosekonzentrationen im Rahmen des 75g-oGTT nach Empfehlungen der IADPSG (Metzger *et al.*, 2010).

| Grenzwerte des 75g-oGTT für Glukose im venösen Plasma | |
|---|-----|
| Nüchternglukose [mg/dl] | 92 |
| 1-h-Glukose [mg/dl] | 180 |
| 2-h-Glukose [mg/dl] | 153 |

Abkürzungen: oGTT: oraler Glukosetoleranztest; IADPSG: International Association of the Diabetes and Pregnancy Study.

Wir schlossen Frauen, bei denen während der Schwangerschaft im ersten Trimester (≤ 12 . SSW) ein erhöhter Nüchternblutglukosewert (Tabelle 6) erhoben wurde, aus, da bei so früh gemessenen, erhöhten Glukosewerten der Verdacht auf einen prädiabetischen Status besteht (American Diabetes Association, 2015). Auch Frauen, bei denen keine vollständige Dokumentation zur Erhebung des Glukosetoleranzstatus eingeholt werden konnte, obwohl eine Testung durchgeführt worden war, wurden ausgeschlossen.

In Deutschland wurde erst 2011 mit den neuen Gestationsdiabetes-Leitlinien eine Empfehlung zur Messung der Glukose im venösen Plasma statt im kapillären Vollblut gegeben (Kleinwechter *et al.*, 2011). Die PEACHES-Studie erfasst jedoch auch Frauen, die vor den neuen Leitlinien diagnostiziert wurden. Bei ausschließlich kapillaren Blutzuckermessungen entschieden wir diese in Äquivalenz zu venösen Blutzuckermessungen zu werten. Nach Larsson-Cohn *et al.* sind kapilläre Glukosewerte während eines Glukosetoleranztests um ca. 20–25 % höher als venöse Plasmawerte (Larsson-Cohn, 1976). Da in dieser Studie vor allem der Ausschluss eines GDMs wichtig ist, ist eine kapilläre Blutentnahme ebenfalls aussagekräftig. Wenn kapillär gemessene Glukosewerte bereits im Normbereich des Glukosetoleranztest liegen, wäre ein Äquivalent an venös abgenommenen, 20-25 % geringeren Werten nun ebenfalls normwertig.

Anhand des ersten Fragebogens zur Schwangerschaft der Teilnehmerin als auch während des Telefoninterviews erfassten wir das **Therapieregime** bei Frauen mit GDM, wobei die Mutter zwischen "Diät", "Diät und Insulin", "Insulin (ohne Diät)" oder "keine Behandlung" wählen musste.

Ernährungsverhalten während der Schwangerschaft. Während eines standardisierten Telefoninterviews wenige Wochen *postpartum* wurde mittels food frequency questionnaire (FFQ) das Ernährungsverhalten während der Trimester abgeschätzt, basierend auf dem Ernährungsprotokoll von Winkler *et al.* (Winkler & Döring, 1998; Winkler *et al.*, 1995a; Winkler *et al.*, 1995b). Jede Frau gab die Häufigkeit ihres Verzehr der jeweiligen Lebensmittelgruppe (25 Lebensmittelbereiche, z.B. Brot, Milchprodukte, Süßigkeiten, Getränke) für jedes Trimester mittels einer sechsteiligen Abstufung (1 = nahezu täglicher Konsum bis 6 = nie) an. Um das Ernährungsverhalten der Frau auf der Basis der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung abschätzen zu können wurde eine Codierung nach Winkler *et al.* (1995b) vorgenommen:

optimale Verzehrshäufigkeit = 2
durchschnittliche Verzehrshäufigkeit = 1
fehlende/geringe Verzehrshäufigkeit = 0

Nach Summierung dieser Indices konnte ein Gesamtscore je Trimester vergeben werden. Je höher, desto vorteilhafter war das Ernährungsverhalten während der Schwangerschaft (Score ≥ 16 in *jedem* Trimester: Günstiges Ernährungsverhalten; 14 und 15 in jedem Trimester: Normales Ernährungsverhalten; ≤ 13 in mindestens einem Trimester: Ungünstiges Ernährungsverhalten).

Rauchverhalten während der Schwangerschaft. Das Rauchverhalten während der Schwangerschaft (ja oder nein) wurde doppelt erhoben. Erstmals im Rahmen des Telefoninterviews durch die Studienleitung erfragt und ein weiteres Mal durch schriftlich Angaben der Mutter im ersten Fragebogen zur Schwangerschaft der Teilnehmerin erfasst. Wir unterschieden in „nie geraucht“ und „jemals geraucht“ in der Schwangerschaft. Lediglich 6,4 % der Frauen verneinten das Rauchen im Telefoninterview, gaben jedoch schriftlich "Rauchen während der Schwangerschaft" an. Diese Frauen wurden als „jemals geraucht“ klassifiziert.

Chronische (Vor)Erkrankungen. Im Rahmen des Telefoninterviews wurden die Teilnehmerinnen ca. 6–8 Wochen nach Geburt zu familiären Diabetes-mellitus-Vorbelastungen und chronischen Erkrankungen befragt. Ob eine therapiebedürftige Depression besteht oder jemals bestanden hatte, wurde während des Interviews evaluiert. Zudem wurde im ersten Fragebogen zur Schwangerschaft der Frau auch jede Art von chronischen Erkrankungen erfragt.

Gestationsalter bei Geburt. Das Gestationsalter wurde aus den Aufzeichnungen der Geburtskliniken übernommen.

Parität. Ob die Frau erstgebärend (Geburt des ersten lebenden Kindes) oder mehrgebärend (vorherige Geburt mindestens eines lebendes Kindes) war, entnahmen wir den Aufzeichnungen der Geburtsklinik sowie dem ersten Fragebogen zur Schwangerschaft der Mutter.

Geburtsmodus. Den Geburtsmodus (Spontangeburt oder Schnittentbindung) entnahmen wir den Aufzeichnungen der Geburtsklinik. Primäre und sekundäre Sectio caesarea wurden als „Schnittentbindung“ zusammengefasst, die Vakuumextraktion als „Spontangeburt“ klassifiziert.

Stillverhalten der Mutter. Anhand zweier Datenquellen, dem Telefoninterview und dem Fragebogen zum ersten Lebensjahr des Kindes, evaluierten wir das Stillverhalten. Wir klassifizierten in „Stillen ≥ 1 Monat: mindestens 1 Monat ohne Unterbrechungen und ausschließlich gestillt“ oder „Stillen < 1 Monat: unter 1 Monat gestillt oder gar nicht gestillt“.

2.4.2 Kindliche anthropometrische Parameter

Daten zur Geburt (Geburtsmodus und Geburtsdatum und –zeit) stammen aus den Aufzeichnungen der Geburtskliniken. Größe, Kopfumfang und Gewicht des Kindes bei Geburt und zum ersten Lebensjahr wurden aus dem Geburtenprotokoll der Kliniken

und/oder dem gelben Kinderuntersuchungsheft, in welchem die Ergebnisse der Früherkennungsuntersuchungen (U1–U9) durch den Kinder- und Jugendarzt dokumentiert werden, übernommen.

Alle erhobenen Daten wurden nach Pseudonymisierung in einer passwortgeschützten Microsoft Access Datenbank eingegeben.

2.5 Einflussgrößen und Endpunktvariablen

Die Haupteinflussgröße war ein erhöhter bzw. stark erhöhter maternaler HbA1c bei Geburt. Als Endpunkte wurden der LGA-Status des Neugeborenen, das absolut gemessene Geburtsgewicht sowie die alters- und geschlechtsspezifischen Gewicht-zu-Länge (weight-for-length; WFL) z-scores der Kinder im Alter von 12 Monaten gewählt. Wir definierten ein zu geringes bzw. ein erhöhtes Geburtsgewicht – nach Gestationsalter und Geschlecht korrigiert – nach Voigt *et al.* (1996) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Definition des Geburtsgewichtes für das Gestationsalter (Voigt *et al.*, 1996).

| Geburtsgewicht (Perzentilen) | Geburtsgewicht für das Gestationsalter |
|--|--|
| Geburtsgewicht < 10. Perzentile | small-for-gestational-age (SGA) |
| Geburtsgewicht ≥ 10. Perzentile und ≤ 90. Perzentile | appropriate-for-gestational-age (AGA) |
| Geburtsgewicht > 90. Perzentile | large-for-gestational-age (LGA) |

Gewicht und Körperlänge der Kinder, die bei den Vorsorgeuntersuchungen U1 und U6 gemessen wurden, wurden verwendet um den kindlichen BMI an alters- und geschlechtsspezifischen Standardabweichungsscores (standard deviation scores; SDS) anzupassen. Diese WFL z-scores wurden anhand der Last-Mean-Squares (LMS)-Methode von Cole & Green auf Basis der WHO-Wachstumskurven für Mädchen und Jungen im Alter von 12 Monaten berechnet (Cole & Green, 1992; World Health Organization, 2006).

2.6 Statistische Analyse

Um die Charakteristika der adipösen und normalgewichtigen Mütter sowie die Charakteristika der Kinder zu vergleichen, verwendeten wir das Programm GraphPad Prism (Version 4.0). In Zusammenarbeit mit der Abteilung Epidemiologie des Instituts für soziale Pädiatrie und Jugendmedizin (Ludwig-Maximilians-Universität München) unter Leitung von Prof. Dr. med. Rüdiger von Kries wurde die Statistiksoftware R 3.1.2 verwendet.

Der T-Test für unverbundene Stichproben (zweiseitig) wurde für die Berechnung der Mittelwertsunterschiede zweier stetiger, normalverteilter Variablen verwendet, der Mann-

Whitney-U-Test für stetige, nicht-normalverteilte Variablen. Bei mehr als zwei Gruppen wurde mithilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse (Analysis of Variance; ANOVA) der Einfluss eines unabhängigen Faktors (einfaktoriell) auf diese Gruppen untersucht. Um im nächsten Schritt bei einem signifikanten Testergebnis die Lokalisation dieses Unterschiedes zu bestimmen, wurde ein Post-hoc-Test (Tukey-Test) durchgeführt (Tukey, 1959; Weiß, 2013). Um kategoriale Variablen zu vergleichen, wurde der Chi-Quadrat-Test (mit Korrektur nach Yates) bzw. Exakter Test nach Fisher angewandt (Weiß, 2013).

Um die HbA1c-Grenzwerte bei Geburt zu berechnen, wurde eine kumulative Verteilungskurve von HbA1c-Werten bei Geburt von normalgewichtigen Frauen nach Ausschluss eines GDMs erstellt. Dort wurden die 88. und 95. Perzentilen der Verteilung für die HbA1c-Grenzwertberechnung bei Geburt herangezogen. Frauen, die diese HbA1c-Grenzwerte überschritten, wurden mit exakten binominalen Konfidenzintervallen nach Clopper und Pearson gelistet (Clopper & Pearson, 1934). Die Einflüsse von mütterlichen Parametern (präkonzeptioneller BMI, GDM, GWG, Rauch- und Ernährungsverhalten in der Schwangerschaft) auf das mütterliche HbA1c bei Geburt wurden mittels multipler linearer Regressionsanalyse berechnet. Alle Regressionsmodelle wurden mit der Statistiksoftware R 3.1.2 analysiert.

Wir beurteilten LGA-Geburtsgewichte als kategoriale Endpunkte sowie das Geburtsgewicht und WFL z-scores im 12. Lebensmonat als stetige Endpunkte. Der Einfluss eines maternalen HbA1c bei Geburt $\geq 5,7$ % bzw. $5,9$ % auf diese Endpunkte wurde mittels eines multiplen linearen Regressionsmodells ermittelt. Wir adjustierten jeweils für potentielle Störfaktoren. Das Signifikanzniveau (p) der statistischen Analyse wurde definiert durch einen p -Wert $< 0,05$.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der analysierten Studienpopulationen

Anhand peri- und postnataler Parameter wurde eine kumulative Kohorte der PEACHES-Studie bestehend aus 218 normalgewichtigen Frauen und 405 adipösen Frauen mit ihren Kindern analysiert (Abbildung 8), wobei ein Großteil der normalgewichtigen Frauen (n=120) hauptsächlich im Rahmen dieser Promotionsarbeit innerhalb Münchens selbst rekrutiert wurde. Die übrige Rekrutierung wurde in Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern der PEACHES-Studie und in Rücksprache mit den teilnehmenden Geburtskliniken außerhalb Münchens vorgenommen. 49 normalgewichtige und 121 adipöse Frauen mit GDM sowie 154 normalgewichtige und 214 adipöse Schwangere ohne GDM standen für die finale Analyse in dieser Promotionsarbeit zur Verfügung. Bei weiteren 15 normalgewichtigen und 70 adipösen Frauen, die in diese Analyse eingingen, war keine orale Glukosetoleranztestung (oGTT/GCT) durchgeführt worden (Abbildung 8).

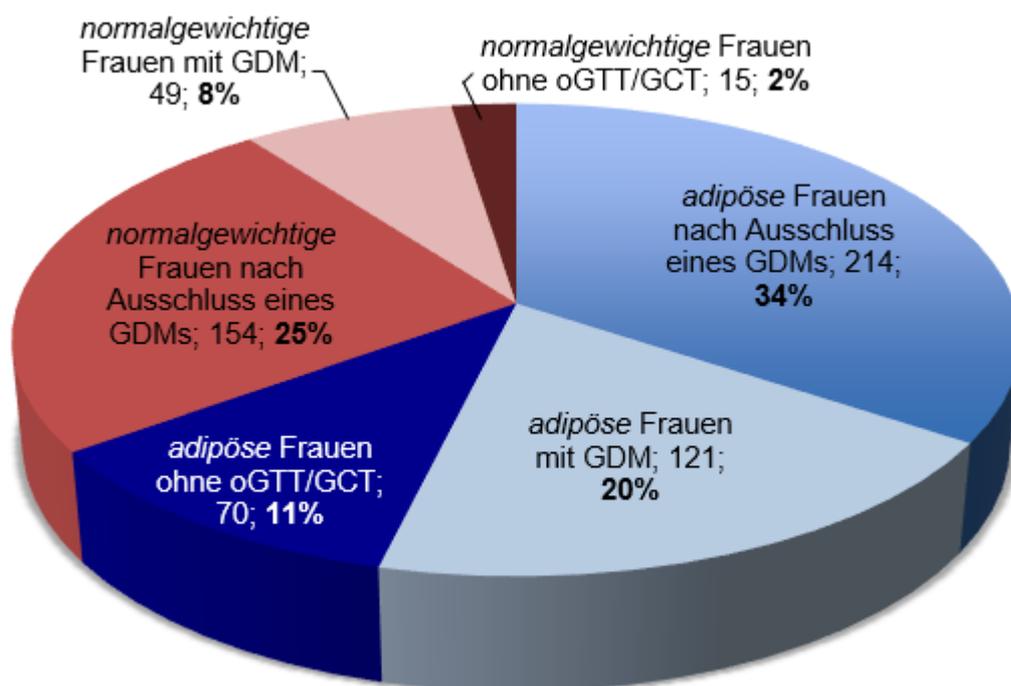


Abbildung 8: Studienpopulation in n (%), aufgeteilt nach BMI- und Glukosetoleranzstatus. n=405 adipöse Frauen (blau); n=218 normalgewichtige Frauen (rot).

Die Charakterisierung der Studienpopulation, aufgeteilt anhand des präkonzeptionellen BMIs der Mütter, ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Vergleich von peri- und postnatalen kindlichen und maternalen Parametern bei allen Studienteilnehmerinnen, aufgeteilt nach präkonzeptioneller BMI-Kategorie.

| Parameter | Normalgewicht n = 218 | Adipositas n = 405 | p- Wert |
|---|--------------------------|-----------------------|------------|
| Mutter | | | |
| Präkonzeptioneller BMI ¹ [kg/m ²], M (SD) | 22,1 (2,0) | 37,3 (5,1) | < 0,001*** |
| Alter bei Geburt [Jahre], M (SD) | 32,1 (5,1) | 30,4 (5,2) | < 0,001*** |
| Gestationsalter bei Geburt [Wochen], M (SD) | 40,4 (1,5) | 40,1 (1,3) | 0,016* |
| Glukosetoleranzstatus | | | |
| Normale Glukosetoleranz, % (n) | 70,6 (154) | 52,8 (214) | < 0,001*** |
| Gestationsdiabetes, % (n) | 22,5 (49) | 30,0 (121) | |
| Ohne Glukosetoleranztestung, % (n) | 6,9 (15) | 17,3 (70) | |
| Therapieregime bei Frauen mit GDM , % (n) | | | |
| Rein diätetisch | 36,8 (14) | 32,9 (28) | 0,680 |
| Diät und Insulin | 42,1 (16) | 35,3 (30) | |
| Insulin (ausschließlich) | 17,5 (7) | 28,2 (24) | |
| Keine Behandlung | 2,6 (1) | 3,5 (3) | |
| Nüchternglukosekonzentration im 75g-oGTT [mg/dl], M (SD) | 82 (11) | 87 (14) | < 0,001*** |
| Gewichtszunahme in der Schwangerschaft ² | | | |
| Inadäquat, % (n) | 16,1 (35) | 16,0 (65) | < 0,001*** |
| Adäquat, % (n) | 29,4 (64) | 11,9 (48) | |
| Exzessiv, % (n) | 54,6 (119) | 71,4 (289) | |
| Totale Gewichtszunahme [kg], M (SD) | 15,4 (5,2) | 12,7 (7,5) | < 0,001*** |
| Parität ³ | | | |
| Erstgebärend, % (n) | 58,7 (128) | 56,3 (228) | 0,619 |
| Mehrgebärend, % (n) | 41,3 (90) | 43,7 (177) | |
| Spontangeburt , % (n) | 70,2 (153) | 53,2 (215) | < 0,001*** |
| Schnittentbindung , % (n) (primär, sekundär) | 29,8 (65) | 46,8 (189) | |
| Rauchen während der Schwangerschaft ⁴ | | | |
| Nie geraucht, % (n) | 84,4 (146) | 73,2 (267) | 0,006** |
| Jemals geraucht, % (n) | 15,6 (27) | 26,8 (98) | |
| Ernährungsverhalten während der Trimester ⁵ | | | |
| Ungünstig (≤ 13 in einem Trimester), % (n) | 23,7 (40) | 41,6 (144) | < 0,001*** |
| Neutral, % (n) | 32,5 (55) | 23,4 (81) | |
| Günstig (≥ 16 in jedem Trimester), % (n) | 43,8 (74) | 35,0 (121) | |
| Ernährungsverhalten während der gesamten Schwangerschaft [Score], M (SD) | 15,8 (2,8) | 14,8 (3,3) | < 0,001*** |
| Depression (anamnestisch), % (n) | 10,4 (22) | 15,6 (60) | 0,098 |

| Kind | | | |
|---|------------|------------|------------|
| Geschlecht | | | |
| Weiblich, % (n) | 53,7 (117) | 46,7 (189) | 0,113 |
| Männlich, % (n) | 46,3 (101) | 53,3 (216) | |
| Geburtsgewicht für das Gestationsalter⁶ | | | |
| Small-for-gestational-age (SGA), % (n) | 15,1 (33) | 8,9 (36) | 0,015* |
| Appropriate-for-gestational-age (AGA), % (n) | 78,0 (170) | 79,2 (319) | |
| Large-for-gestational-age (LGA), % (n) | 6,9 (15) | 11,9 (48) | |
| Geburtsgewicht [g], M (SD) | 3446 (459) | 3540 (489) | 0,018* |
| Geburtslänge [cm], M (SD) | 51,9 (2,8) | 51,8 (2,7) | 0,731 |
| Stillen⁷ | | | |
| ≥ 1 Monat, % (n) | 73,2 (153) | 48,0 (178) | < 0,001*** |
| < 1 Monat, % (n) | 26,8 (56) | 52,0 (193) | |

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; oGTT: oraler Glukosetoleranztest.

Daten dargestellt als M (SD): Mittelwert (Standard Deviation) oder % (n)

Signifikante Unterschiede:

* p<0,05.

** p<0,01.

*** p<0,001. T-Test oder Mann-Whitney-U-Test sowie Chi-Quadrat-Test mit Korrektur nach Yates angewandt.

¹ BMI = Gewicht [kg] / Größe [m]², mütterliches Gewicht vor Schwangerschaft oder erstes gemessenes Gewicht ≤ 12. SSW. Normalgewicht definiert als BMI 18,0 - 26,0 kg/m²; Adipositas als BMI ≥ 30 kg/m².

² Nach IOM-Kriterien (Rasmussen & Yaktine, 2009):

Inadäquate Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert als:

GWG < 11,5 kg bei einem BMI = 18,5–24,9 kg/m²

GWG < 7,0 kg bei einem BMI = 25,0–29,9 kg/m²

GWG < 5,0 kg bei einem BMI ≥ 30,0 kg/m²

Adäquate Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert als:

GWG 11,5-16,0 kg bei einem BMI = 18,5–24,9 kg/m²

GWG 7,0-11,5 kg bei einem BMI = 25,0–29,9 kg/m²

GWG 5,0-9,0 kg bei einem BMI ≥ 30,0 kg/m²

Exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert als:

GWG > 16,0 kg bei einem BMI = 18,5–24,9 kg/m²

GWG > 11,5 kg bei einem BMI = 25,0–29,9 kg/m²

GWG > 9,0 kg bei einem BMI ≥ 30,0 kg/m²

³ Erstgebärend definiert als Geburt des ersten lebenden Kindes. Mehrgebärend definiert als mehr als 1 Kind.

⁴ Nie geraucht definiert als 0 Zigaretten pro Tag geraucht. Jemals geraucht definiert als 1 Zigarette oder mehr pro Tag geraucht.

⁵ Berechnung über Mittelwertbestimmung der einzelnen Indices pro Trimester (Winkler *et al.*, 1995b):

Ungünstig: ≤ 13 in einem Trimester

Neutral: 14 und 15

Günstig: ≥ 16 in jedem Trimester

⁶ Geschlechts- und altersspezifische Berechnung (Voigt *et al.*, 1996):

SGA bei einem Geburtsgewicht < 10. Perzentile. AGA bei einem Geburtsgewicht ≥ 10. Perzentile und ≤

90. Perzentile. LGA bei einem Geburtsgewicht > 90. Perzentile.

⁷ Stillen ≥ 1 Monat: mindestens 1 Monat ohne Unterbrechungen und ausschließlich gestillt.

< 1 Monat: unter 1 Monat gestillt oder gar nicht gestillt.

Die Beschreibung der Studienpopulation, aufgeteilt nach Glukosetoleranzstatus und subklassifiziert nach präkonzeptionellem BMI, ist in Tabelle 9 zu sehen.

Präkonzeptioneller BMI und Glukosetoleranzstatus. Normalgewichtige Frauen hatten einen mittleren präkonzeptionellen BMI von 22,1 kg/m² (Tabelle 8). Die 405 adipösen Frauen hatten im Mittel einen präkonzeptionellen BMI von 37,3 kg/m² (Tabelle 8). Auch unterteilt nach Glukosetoleranzstatus (GDM, ohne GDM, ohne oGTT/GCT) bewegten sich die präkonzeptionellen BMI-Werte der Frauen in ähnlichen Bereichen (Tabelle 9).

Gestationsalter bei Geburt. Das Gestationsalter bei Geburt war bei präkonzeptioneller Adipositas geringer (40,1 versus 40,4 SSW; p-Wert 0,016, Tabelle 8). Adipöse Frauen mit GDM zeigten mit 39,8 SSW das geringste Gestationsalter bei Geburt auf (Tabelle 9). Das höchste Gestationsalter bei Geburt zeigten hingegen die normalgewichtigen Frauen ohne orale Glukosetoleranztestung (oGTT/GCT) (40,8 SSW; Tabelle 9).

Geburtsmodus. Adipöse Frauen hatten mit 46,8 % signifikant häufiger eine Schnittentbindung (primäre oder sekundäre Sectio caesarea) als die normalgewichtigen Schwangeren (29,8 %; p-Wert < 0,001; Tabelle 8).

Parität. In Bezug auf die Parität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen adipösen und normalgewichtigen Frauen (Tabelle 8) sowie bei Vergleich von adipösen und normalgewichtigen Frauen mit GDM, nach Ausschluss eines GDMs und ohne Glukosetoleranztestung (oGTT/GCT) (Tabelle 9).

GWG. Der Großteil der Studienteilnehmerinnen nahm über den Empfehlungen des IOM an Gewicht zu („exzessiv“). Adipöse Schwangere nahmen mit 12,7 kg signifikant weniger Gewicht während der gesamten Schwangerschaft (totale GWG) zu als ihre normalgewichtigen Gegenspielerinnen, überschritten damit jedoch deutlich häufiger die BMI-bezogenen IOM-Empfehlungen zur Gewichtszunahme als die normalgewichtigen Frauen (Tabelle 8). In Tabelle 9 ist dargestellt, dass normalgewichtige Frauen, auch unabhängig des Glukosetoleranzstatus, mehr Gewicht während der Schwangerschaft zunahmten als adipöse Mütter: Über 75 % der adipösen Frauen *ohne GDM* nahmen während der Schwangerschaft – basierend auf den BMI-bezogenen Empfehlungen – exzessiv an Gewicht zu, während in der normalgewichtigen Kontrollkohorte *ohne GDM* knapp 55 % in der Kategorie „exzessiv“ lagen (Tabelle 9). Bei den adipösen Frauen *mit GDM* nahmen 66,4 % mehr Gewicht zu als empfohlen versus 55,1 % der normalgewichtigen Frauen *mit GDM* (Tabelle 9).

Bei Vergleich der *adipösen* Kohorte, aufgeteilt nach Glukosetoleranzstatus, die in Tabelle A1 des Anhangs zu finden sind, fiel auf, dass adipöse Frauen *mit GDM* insgesamt signifikant weniger Gewicht zunahmten als Frauen *ohne GDM* (totale Gewichtszunahme: 11,1 versus 13,6 kg, Tabelle 9 und Tabelle A1). 22,7 % der adipösen Frauen *mit GDM* nahmen weniger Gewicht zu als empfohlen. Bei den adipösen Frauen *ohne GDM* waren dies lediglich 10,8 % der Frauen.

Die Gewichtszunahmen der normalgewichtigen Frauen, aufgeteilt nach Glukosetoleranzstatus, unterschieden sich dagegen nicht signifikant (Tabelle A2).

Tabelle 9: Vergleich von peri- und postnatalen kindlichen und maternalen Parametern, klassifiziert nach Glukosetoleranzstatus und subklassifiziert nach präkonzeptioneller BMI-Kategorie.

| Parameter - Mutter | Ausschluss eines Gestationsdiabetes | | Gestationsdiabetes | | Ohne oGTT/GCT | |
|--|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------|
| | Normalgewicht n = 154 | Adipositas n = 214 | Normalgewicht n = 49 | Adipositas n = 121 | Normalgewicht n = 15 | Adipositas n = 70 |
| Präkonzeptioneller BMI¹ [kg/m ²], M (SD) | 22,0 (2,0) | 37,1 (5,1) | 22,3 (2,2) | 37,9 (5,3) | 22,3 (2,3) | 36,8 (4,6) |
| p-Wert (Vergleich von NG und Adipositas) | < 0,001*** | | < 0,001*** | | < 0,001*** | |
| Alter bei Geburt [Jahre] | 32,5 (4,9) | 30,2 (5,3) | 32,1 (5,2) | 31,4 (5,0) | 28,3 (5,5) | 29,0 (5,1) |
| p-Wert (Vergleich von NG und Adipositas) | < 0,001*** | | 0,472 | | 0,660 | |
| Gestationsalter [Wochen], M (SD) | 40,5 (1,3) | 40,2 (1,4) | 40,1 (1,3) | 39,8 (1,4) | 40,8 (1,0) | 40,4 (1,5) |
| p-Wert (Vergleich von NG und Adipositas) | 0,075 | | 0,220 | | 0,591 | |
| Parität² | | | | | | |
| Erstgebärend, % (n) | 55,8 (86) | 58,4 (125) | 65,3 (32) | 57,9 (70) | 66,7 (10) | 47,1 (33) |
| Mehrgebärend, % (n) | 44,2 (68) | 41,6 (89) | 34,7 (17) | 42,1 (51) | 33,3 (5) | 52,9 (37) |
| p-Wert (Vergleich von NG und Adipositas) | 0,701 | | 0,468 | | 0,277 | |
| Gewichtszunahme in der Schwangerschaft³ | | | | | | |
| Inadäquat, % (n) | 16,9 (26) | 10,8 (23) | 12,2 (6) | 22,7 (27) | 20,0 (3) | 21,4 (15) |
| Adäquat, % (n) | 28,6 (44) | 11,7 (25) | 32,7 (16) | 10,9 (13) | 26,7 (4) | 14,3 (10) |
| Exzessiv, % (n) | 54,5 (84) | 77,5 (165) | 55,1 (27) | 66,4 (79) | 53,3 (8) | 64,3 (45) |
| p-Wert (Vergleich von NG und Adipositas) | < 0,001*** | | 0,002** | | 0,497 | |
| Totale Gewichtszunahme [kg], M (SD) | 15,3 (4,8) | 13,6 (6,9) | 15,4 (5,1) | 11,1 (8,3) | 16,2 (8,9) | 12,7 (7,8) |
| p-Wert (Vergleich von NG und Adipositas) | 0,010* | | < 0,001*** | | 0,180 | |
| Rauchen während der Schwangerschaft⁴ | | | | | | |
| Nie geraucht, % (n) | 89,7 (104) | 75,5 (151) | 77,3 (34) | 85,6 (77) | 61,5 (8) | 71,9 (46) |
| Jemals geraucht, % (n) | 10,3 (12) | 24,5 (49) | 22,7 (10) | 34,4 (31) | 38,5 (5) | 28,1 (18) |
| p-Wert (Vergleich von NG und Adipositas) | 0,003** | | 0,581 | | 0,682 | |
| Ernährungsverhalten während der Trimester⁵ | | | | | | |
| Ungünstig, % (n) | 22,1 (25) | 36,8 (74) | 32,6 (14) | 52,3 (57) | 7,7 (1) | 42,4 (28) |
| Neutral, % (n) | 30,1 (34) | 26,4 (53) | 32,6 (14) | 16,5 (18) | 53,8 (7) | 27,3 (18) |
| Günstig, % (n) | 47,8 (54) | 36,8 (74) | 34,8 (15) | 31,2 (34) | 38,5 (5) | 30,3 (20) |
| p-Wert (Vergleich von NG und Adipositas) | 0,024* | | 0,039* | | 0,045* | |
| Ernährungsverhalten während der gesamten Schwangerschaft [Score], M (SD) | 15,9 (2,8) | 15,2 (2,8) | 15,5 (3,1) | 14,5 (3,6) | 15,6 (1,3) | 14,4 (3,1) |
| p-Wert (Vergleich von NG und Adipositas) | 0,028* | | 0,116 | | 0,032* | |

| Parameter - Kind | Ausschluss eines Gestationsdiabetes | | Gestationsdiabetes | | Ohne oGTT/GCT | |
|---|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------|
| | Normalgewicht n = 154 | Adipositas n = 214 | Normalgewicht n = 49 | Adipositas n = 121 | Normalgewicht n = 15 | Adipositas n = 70 |
| Geschlecht | | | | | | |
| Weiblich, % (n) | 48,7 (75) | 45,8 (98) | 61,2 (30) | 50,4 (61) | 80 (12) | 42,9 (30) |
| Männlich, % (n) | 51,3 (79) | 54,2 (116) | 38,8 (19) | 49,6 (60) | 20 (3) | 57,1 (40) |
| p-Wert (Vergleich von NG und Adipositas) | 0,656 | | 0,267 | | 0,020** | |
| Geburtsgewicht für das Gestationsalter⁶ | | | | | | |
| SGA, % (n) | 5,2 (22) | 10,3 (22) | 12,2 (46) | 6,7 (8) | 33,3 (5) | 8,6 (6) |
| AGA, % (n) | 79,9 (123) | 78,9 (168) | 77,6 (38) | 78,3 (94) | 60,0 (9) | 81,4 (157) |
| LGA, % (n) | 5,8 (9) | 10,8 (23) | 10,2 (5) | 15,0 (18) | 6,7 (1) | 10,0 (7) |
| p-Wert (Vergleich von NG und Adipositas) | 0,158 | | 0,387 | | 0,040* | |
| Geburtsgewicht [g] M (SD) | 3466 (451) | 3530 (480) | 3425 (485) | 3520 (477) | 3300 (455) | 3603 (536) |
| p-Wert (Vergleich von NG und Adipositas) | 0,192 | | 0,250 | | 0,033* | |
| Geburtslänge [cm], M (SD) | 52,0 (2,9) | 51,7 (2,9) | 51,9 (2,8) | 51,8 (2,4) | 51,2 (1,9) | 52,2 (2,5) |
| p-Wert (Vergleich von NG und Adipositas) | 0,382 | | 0,824 | | 0,085 | |
| Stillen⁷ | | | | | | |
| ≥ 1 Monat, % (n) | 75,2 (112) | 50,8 (100) | 70,2 (33) | 49,6 (58) | 61,5 (8) | 35,1 (20) |
| < 1 Monat, % (n) | 24,8 (37) | 49,2 (97) | 29,8 (14) | 50,4 (59) | 38,5 (5) | 64,9 (37) |
| p-Wert (Vergleich von NG und Adipositas) | < 0,001*** | | 0,026* | | 0,149 | |

Abkürzungen: GDM: Gestationsdiabetes; oGTT: oraler Glukosetoleranztest; GCT: Glucose-Challenge-Test; BMI: Body-Mass-Index; NG: Normalgewicht; SGA: Small-for-gestational-age; AGA: Appropriate-for-gestational-age; LGA: Large-for-gestational-age.

Daten dargestellt als M (SD): Mittelwert (Standard Deviation) oder % (n)

Signifikante Unterschiede:

* p<0,05.

** p<0,01.

*** p<0,001. T-Test oder Mann-Whitney-U-Test sowie Chi-Quadrat-Test mit Korrektur nach Yates angewandt.

¹ BMI = Gewicht [kg] / Größe [m]², mütterliches Gewicht vor Schwangerschaft oder erstes gemessenes Gewicht ≤ 12.

SSW. Normalgewicht definiert als BMI 18,0–26,0 kg/m²; Adipositas als BMI ≥ 30 kg/m².

² Erstgebärend definiert als Geburt des ersten lebenden Kindes. Mehrgebärend definiert als mehr als 1 Kind.

³ Nach IOM-Kriterien (Rasmussen & Yaktine, 2009):

Inadäquate Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert als:

GWG < 11,5 kg bei einem BMI = 18,5–24,9 kg/m²

GWG < 7,0 kg bei einem BMI = 25,0–29,9 kg/m²

GWG < 5,0 kg bei einem BMI ≥ 30,0 kg/m²

Adäquate Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert als:

GWG 11,5–6,0 kg bei einem BMI = 18,5–24,9 kg/m²

GWG 7,0–11,5 kg bei einem BMI = 25,0–29,9 kg/m²

GWG 5,0–9,0 kg bei einem BMI ≥ 30,0 kg/m²

Exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert als:

GWG > 16,0 kg bei einem BMI = 18,5–24,9 kg/m²

GWG > 11,5 kg bei einem BMI = 25,0–29,9 kg/m²

GWG > 9,0 kg bei einem BMI ≥ 30,0 kg/m²

⁴ Nie geraucht definiert als 0 Zigaretten pro Tag geraucht. Jemals geraucht definiert als 1 Zigarette oder mehr pro Tag geraucht.

⁵ Berechnung über Mittelwertbestimmung der einzelnen Indices pro Trimester (Winkler *et al.*, 1995b):

Ungünstig: ≤ 13 in einem Trimester

Neutral: 14 und 15

Günstig: ≥ 16 in jedem Trimester

⁶ Geschlechts- und altersspezifische Berechnung (Voigt *et al.*, 1996):

SGA bei einem Geburtsgewicht < 10. Perzentile. AGA bei einem Geburtsgewicht ≥ 10. Perzentile und ≤ 90. Perzentile. LGA bei einem Geburtsgewicht > 90. Perzentile.

⁷ Stillen ≥ 1 Monat: mindestens 1 Monat ohne Unterbrechungen und ausschließlich gestillt.

< 1 Monat: unter 1 Monat gestillt oder gar nicht gestillt.

Betrachtet man weitere als pränatale Risikofaktoren geltende Parameter wie das Rauch- und Ernährungsverhalten in der Schwangerschaft, zeigten hier adipöse Frauen ein höheres Risikoprofil.

Rauchen während der Schwangerschaft. 15,6 % der normalgewichtigen Frauen gaben an jemals in der Schwangerschaft geraucht zu haben (Tabelle 8). Bei präkonzeptioneller Adipositas lag die Rate der Raucherinnen bei 26,8 % (p-Wert 0,006). 24,5 % der *adipösen Frauen ohne GDM* berichteten, dass sie jemals in der Schwangerschaft geraucht haben (Tabelle 9). Dies waren signifikant mehr Frauen, die sich diesem Risikofaktor aussetzten als *normalgewichtige Frauen ohne GDM* (10,3 %).

Bei adipösen und normalgewichtigen Frauen *mit GDM* und *ohne oGTT/GCT* unterschied sich das Rauchverhalten während der Schwangerschaft nicht signifikant, jedoch zeigte sich eine leichte Tendenz zu vermehrtem Zigarettenkonsum bei den adipösen Schwangeren mit GDM im Vergleich zu den normalgewichtigen Frauen mit GDM (Tabelle 9). Bei Vergleich der drei normalgewichtigen Gruppen hatten Frauen *ohne oGTT/GCT* die höchste Prävalenz an Raucherinnen und Frauen *ohne GDM* die geringste (38,5 % versus 10,3 %; p-Wert 0,010; Tabelle 9 und Tabelle A2).

FFQ. Das Ernährungsverhalten wurde mittels FFQ und darauf basierenden Scores evaluiert. Je Trimester wurde ein Score sowie ein aus allen Trimestern gemittelter Gesamtscore vergeben. Werte < 13 zeigten ein ungünstiges Ernährungsverhalten während der Schwangerschaft an. Der Großteil der adipösen Frauen zeigte ein ungünstiges Ernährungsverhalten während der Trimester (41,6 %, Tabelle 8). Bei Normalgewicht waren dies nur 23,7 % der Frauen (p-Wert < 0,001). Dies spiegelt sich auch in dem Ernährungsverhalten über die *gesamte* Schwangerschaft, ausgedrückt als Gesamtscore, wider. Bei den adipösen Frauen war der Gesamtscore signifikant niedriger, d.h. ungünstiger als bei den normalgewichtigen Frauen (14,8 versus 15,8; p-Wert < 0,001; Tabelle 8). Auch bei Gegenüberstellung der adipösen und normalgewichtigen Frauen, aufgeteilt nach ihrem Glukosetoleranzstatus, zeigten in allen drei Gruppen adipöse Frauen ein ungünstigeres Ernährungsprofil (gemessen am Gesamtscore) als normalgewichtige Frauen, außer bei den Frauen *mit GDM* (Tabelle 9).

Depression. Hinsichtlich der Frage, ob bei der Frau jemals eine therapiebedürftige Depression bestanden hatte oder noch besteht, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen adipösen und normalgewichtigen Frauen (Tabelle 8).

Stillen. Deutliche Unterschiede zeigte auch das Stillverhalten der beiden Gruppen. 73,2 % der Frauen in der Gesamtgruppe der normalgewichtigen Mütter stillten mindestens einen Monat ohne Zufütterung von Formulanahrung (Tabelle 8), bei der Gesamtgruppe der adipösen Mütter waren dies lediglich 48 % (p-Wert < 0,001). Auch bei Vergleich der normalgewichtigen und adipösen Frauen, jeweils ohne GDM, mit GDM und ohne

oGTT/GCT, waren die Ergebnisse ähnlich (Tabelle 9). Circa die Hälfte der adipösen Frauen, egal ob mit oder ohne GDM, stillte einen Monat oder weniger (Tabelle 8 und Tabelle 9). Bei allen normalgewichtigen Frauen waren dies nur knapp ein Drittel.

Insgesamt zeigten sich innerhalb der drei normalgewichtigen Gruppen kaum Unterschiede bezüglich des Stillverhaltens (Tabelle A2). Die Mehrheit der normalgewichtigen Frauen stillte ihre Kinder mindestens einen Monat ausschließlich, d.h. ohne Zufütterung von Formulanahrung (Tabelle A2). Auch in den drei adipösen Gruppen war das Stillverhalten nahezu ähnlich verteilt, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle A1).

Kindliche Parameter. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung sowie der Geburtslänge der Kinder unterschieden sich die Kinder der normalgewichtigen und adipösen Frauen nicht (Tabelle 8). Differenzen zeigten sich bei Vergleich des mittleren Geburtsgewichtes dahingehend, dass adipöse Frauen Neugeborene mit signifikant höheren Geburtsgewichten gebären als normalgewichtige Frauen (3540 g versus 3446 g; p-Wert 0,018, Tabelle 8). Wurde das Geburtsgewicht an das entsprechende Gestationsalter des Kindes angepasst, hatten adipöse Frauen eine signifikant höhere Prävalenz an LGA-Geburten mit 11,9 % versus 6,9 % bei normalgewichtigen Frauen (Tabelle 8). Diese hatten jedoch eine höhere Rate an SGA-Geburten als adipöse Mütter (15,1 % versus 8,9 %; p-Wert 0,015).

Vergleicht man nun normalgewichtige und adipöse Frauen *ohne GDM* (Tabelle 9), hatten *normalgewichtige Frauen ohne GDM* 5,8 % LGA-Geburten im Gegensatz zu 10,8 % LGA-Geburten bei *adipösen Frauen ohne GDM*. Diese Änderung war jedoch nicht signifikant. Bei *normalgewichtigen Frauen mit GDM* gab es 10,2 % LGA-Geburten versus 15,0 % LGA-Geburten bei *adipösen Gestationsdiabetikerinnen* (Tabelle 9). Jedoch waren diese Ergebnisse ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. Bei den adipösen und normalgewichtigen Müttern ohne orale Glukosetoleranztestung (oGTT/GCT) waren die Fallzahlen für eine stratifizierte Auswertung nach Kategorien (LGA versus SGA) zu klein (Tabelle 9). Bei Vergleich der Geburtsgewichte dieser Mütter kamen bei den adipösen Frauen deutlich schwerere Kinder zur Welt (3603 g versus 3300 g; p-Wert 0,033; Tabelle 9).

Bei Vergleich innerhalb der drei Adipositas-Gruppen gab es LGA-Geburtsgewichte in 10,8 %, 15,0 % und 10,0 % der Fälle (ohne GDM, mit GDM, ohne oGTT/GCT, Tabelle 9, Tabelle A1). Die Geburtsgewichte sowie –längen der Kinder waren in allen drei Kategorien ähnlich.

Bei den normalgewichtigen Frauen mit GDM, nach Ausschluss eines GDMs und ohne oGTT/GCT waren die Fallzahlen für eine stratifizierte Auswertung nach Kategorien (LGA versus SGA) zu gering (Tabelle 9 und Tabelle A2).

3.2 Zeitpunkte des Glukosetoleranztestes in der Schwangerschaft in Zusammenhang mit maternalen HbA1c-Erhöhungen bei Geburt

Die aktuellen IADPSG-Kriterien zur Diagnose eines GDMs empfehlen ein Diagnosezeitfenster zwischen der 24. und 28. SSW (Metzger *et al.*, 2010). Ein größeres Diagnosezeitfenster (24. SSW bis 32. SSW) wurde in der HAPO-Studie verwendet (Metzger *et al.*, 2008). In diese Promotionsarbeit wurden auch Schwangere eingeschlossen, die vor der aktuellen IADPSG-Empfehlung ihre Glukosetoleranztestung erhielten, sodass wir auch für unsere Analysen das Diagnosezeitfenster (17. SSW bis 34. SSW; Mittelwert \pm SD: 26,2 \pm 3,2. SSW) erweiterten. Einige Frauen, die in diese Promotionsarbeit mit einbezogen wurden, überschreiten damit das aktuell empfohlene Diagnosezeitfenster, das die Testung bis zur 28. SSW empfiehlt. Daher testeten wir beispielhaft anhand der Gruppe der adipösen Frauen ohne GDM, ob sich der Anteil der Frauen, die unsere HbA1c-Grenzwerte bei Geburt überschritten und ihre Glukosetoleranztestung vor der 28. SSW erhalten hatten, signifikant unterschied zum Anteil der Frauen, die die HbA1c-Grenzwerte bei Geburt überschritten, aber ihre Glukosetoleranztestung nach dem empfohlene Diagnosezeitfenster (\geq 28. SSW) erhalten hatten.

Tabelle 10: Anteil der adipösen Frauen nach Ausschluss eines GDMs, die die HbA1c-Grenzwerte bei Geburt überschreiten, abhängig vom Zeitpunkt des Glukosetoleranztestes (in % [95%KI]).

| Maternale HbA1c-Grenzwerte bei Geburt | Zeitpunkt des Glukosetoleranztestes | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|--|
| | < 28. SSW n=150 in % [95%KI] | \geq 28. SSW n=55 in % [95%KI] |
| \geq 5,7% | 29,3 [22,2;37,3] | 29,1 [17,6; 42,9] |
| \geq 5,9% | 14,0 [8,9;20,6] | 14,5 [6,5;14,5] |

Abkürzungen: SSW: Schwangerschaftswoche; KI: Konfidenzintervall.

3.3 Untersuchung von maternalen HbA1c-Werten bei Geburt

3.3.1 Vergleich von maternalen HbA1c-Mittelwerten bei Geburt, aufgeteilt nach Glukosetoleranzstatus und präkonzeptioneller BMI-Kategorie

In Tabelle 11 und Abbildung 9 sind die mütterlichen HbA1c-Werte bei Geburt im Mittel einschließlich der Standardabweichungen angegeben.

Tabelle 11: Mütterliche HbA1c-Mittelwerte der Studienpopulation bei Geburt, aufgeteilt nach Glukosetoleranzstatus und subklassifiziert nach präkonzeptioneller BMI-Kategorie.

| Glukosetoleranzstatus | BMI-Kategorie | HbA1c [%], M (SD) | p-Wert |
|--|---------------------------------------|-------------------|-----------|
| ohne GDM | Normalgewicht ^a n = 154 | 5,4 (0,3) | < 0,001** |
| | Adipositas ^b n = 214 | 5,5 (0,3) | |
| mit GDM | Normalgewicht n = 49 | 5,4 (0,4) | 0,006** |
| | Adipositas ^{a,b} n = 121 | 5,6 (0,5) | |
| Ohne orale Glukosetoleranztestung (oGTT/GCT) | Normalgewicht n=15 | 5,3 (0,4) | 0,015* |
| | Adipositas n = 70 | 5,6 (0,4) | |

Abkürzungen: GDM: Gestationsdiabetes; BMI: Body-Mass-Index; oGTT: oraler Glukosetoleranztest; GCT: Glucose-Challenge-Test; M (SD): Mittelwert (Standard Deviation).

Signifikante Unterschiede:

* p<0,05.

** p<0,01.

*** p<0,001.

^a Vergleich der beiden mit „a“ gekennzeichneten Gruppen: p-Wert < 0,001 (T-Test).

^b Vergleich der beiden mit „b“ gekennzeichneten Gruppen: p-Wert 0,015 (T-Test).

Die höchsten maternalen HbA1c-Werte bei Geburt zeigten adipöse Frauen mit GDM und adipöse Frauen ohne Testung des Glukosetoleranzstatus (oGTT/GCT) mit jeweils 5,6 % im Mittel (Tabelle 11 und Abbildung 9). Der niedrigste HbA1c-Mittelwert bei Geburt von 5,3 % wurde bei der Konstellation Normalgewicht und fehlende Glukosetoleranztestung (oGTT/GCT) beobachtet. Bei Vergleich der adipösen und normalgewichtigen Frauen innerhalb der drei Glukosetoleranzstatus-Gruppen hatten adipöse Frauen stets signifikant höhere HbA1c-Werte bei Geburt als normalgewichtige Frauen (Tabelle 11). Die deutlichste Differenz wies der HbA1c-Mittelwert bei Geburt von *normalgewichtigen Frauen ohne GDM* und *adipösen Frauen mit GDM* auf (5,4 % versus 5,6 %, p-Wert < 0,001). Innerhalb der adipösen Kohorte hatten adipöse Frauen *mit GDM* im Mittel einen signifikant höheren HbA1c-Wert bei Geburt als adipöse Frauen *ohne GDM* (5,6 % versus 5,5 %; p-Wert 0,015). Der Vergleich der HbA1c-Mittelwerte bei Geburt der normalgewichtigen Frauen zeigte kaum Unterschiede, egal ob mit oder ohne GDM (p-Wert 0,481).

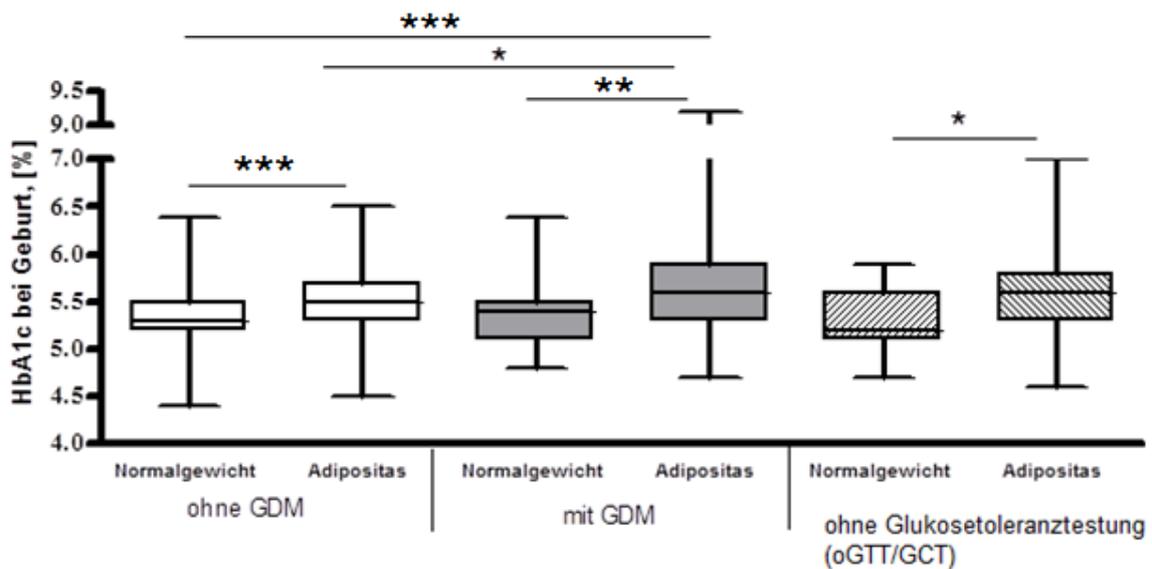


Abbildung 9: Maternale HbA1c-Mittelwerte bei Geburt im Vergleich, klassifiziert nach Glukosetoleranzstatus der Frau und subklassifiziert nach präkonzeptionellem BMI. Signifikante Unterschiede: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

3.3.2 Definition von maternalen HbA1c-Grenzwerten bei Geburt

Unser Ziel war es einen oberen Grenzwert für das maternale HbA1c bei Geburt zu identifizieren und zu definieren. Hierzu analysierten wir eine kumulative Verteilungsfunktion von HbA1c-Werten bei Geburt von einer Kohorte normalgewichtiger Schwangerer ohne Nachweis eines GDMs ($n=154$) (Abbildung 10), deren Hauptanteil ($n=120$) in dieser Arbeit selbst rekrutiert wurde. Innerhalb der Verteilungsfunktion entsprach die 88. Perzentile bzw. 95. Perzentile einem maternalen HbA1c-Wert bei Geburt von 5,7 % bzw. 5,9 %. Wir definierten einen HbA1c-Wert bei Geburt $\geq 5,7$ % als „erhöht“ und einen HbA1c-Wert bei Geburt $\geq 5,9$ % als „stark erhöht“.

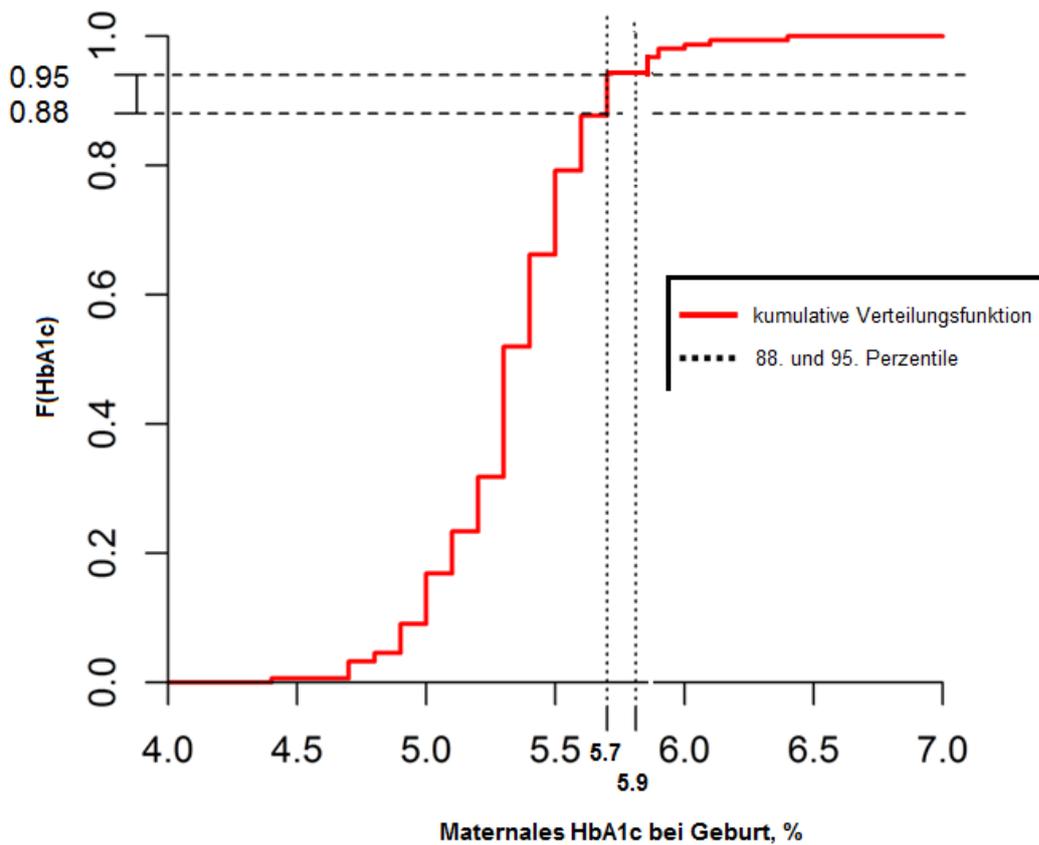


Abbildung 10: Kumulative Verteilung des HbA1c bei Geburt für normalgewichtige, nicht-diabetische Frauen (Kontrollen).

3.3.3 Anwendung von maternalen HbA1c-Grenzwerten bei Geburt bei weiteren Schwangerenpopulationen

Die so definierten Grenzwerte wurden im nächsten Schritt bei den Gruppen der adipösen und normalgewichtigen Schwangeren mit GDM, ohne GDM und ohne orale Glukosetoleranztestung angewandt. In Tabelle 12 ist der Anteil der normalgewichtigen und adipösen Frauen, die die HbA1c-Grenzwerte bei Geburt überschritten, aufgeteilt nach ihrem Glukosetoleranzstatus, zu sehen.

Tabelle 12: Anteil der normalgewichtigen und adipösen Frauen, die die HbA1c-Grenzwerte bei Geburt überschritten, aufgeteilt nach Glukosetoleranzstatus (in % [95 % KI]).

| Maternale HbA1c-Grenzwerte bei Geburt | | ≥ 5,7 % | p-Wert | ≥ 5,9 % | p-Wert |
|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|------------|---------------------------------|--------|
| mit GDM | Normalgewicht n = 49 | 16,3 [7,3;29,7] | < 0,001*** | 10,2 [3,4;22,2] | 0,027* |
| | Adipositas n = 121 | 44,6 [35,6;53,9] ^{a b} | | 27,3 [19,6;36,1] ^{c d} | |
| ohne GDM | Normalgewicht n = 154 | 12,3 [8,8;19,8] ^b | < 0,001*** | 5,2 [1,7;8,7] ^d | 0,010* |
| | Adipositas n = 214 | 29,4 [23,4;36,0] ^a | | 14,0 [9,7;19,4] ^c | |
| ohne Glukosetoleranz testung | Normalgewicht n=15 | 20,0 [4,3;48,1] | 0,383 | 13,3 [1,7;40,5] | 0,638 |
| | Adipositas n = 70 | 35,7 [24,6;48,1] | | 22,9 [13,7; 34,4] | |

Abkürzungen: GDM: Gestationsdiabetes. Chi-Quadrat-Test mit Korrektur nach Yates.

Signifikante Unterschiede:

* p<0,05.

** p<0,01.

*** p<0,001.

^a Vergleich der beiden mit „a“ gekennzeichneten Gruppen p-Wert **0,007**.

^b Vergleich der beiden mit „b“ gekennzeichneten p-Wert **< 0,001**.

^c Vergleich der beiden mit „c“ gekennzeichneten p-Wert **0,005**.

^d Vergleich der beiden mit „d“ gekennzeichneten p-Wert **< 0,001**.

Den höchsten Anteil an HbA1c-Werten bei Geburt $\geq 5,7\%$ gab es bei der Konstellation *Adipositas mit GDM* (44,6 %) (Tabelle 12). Im Vergleich dazu hatten signifikant weniger *normalgewichtige* Frauen *mit GDM* (16,3 %; p-Wert $< 0,001$) HbA1c-Werte bei Geburt $\geq 5,7\%$. Bei Verwendung des HbA1c-Grenzwertes bei Geburt von 5,9 % ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied bei Vergleich der adipösen und normalgewichtigen Frauen mit GDM: Der Anteil an adipösen *Gestationsdiabetikerinnen*, die ein HbA1c $\geq 5,9\%$ bei Geburt hatten, lag bei 27,3 % versus 10,2 % bei normalgewichtigen Frauen *mit GDM* (Tabelle 12).

Im Vergleich zu der Kontrollgruppe der *normalgewichtigen Mütter ohne GDM*, die zur Definition der HbA1c-Grenzwerte gedient hatten (3.3.2), hatten auch hier die *adipösen* Frauen ohne GDM (29,4%) signifikant mehr HbA1c-Werte bei Geburt $\geq 5,7\%$ (Tabelle 12). Auch bei stärker erhöhten HbA1c-Werten bei Geburt ($\geq 5,9\%$) überschritten signifikant mehr adipöse Frauen ohne GDM den HbA1c-Grenzwert bei Geburt als normalgewichtige Frauen ohne GDM (14,0 % versus 5,2 %, p-Wert 0,010).

Vergleicht man diese normalgewichtigen Frauen ohne GDM mit den normalgewichtigen Frauen mit GDM, sah man keine signifikanten Differenzen sowohl bei einem maternalen HbA1c-Grenzwert von $\geq 5,7\%$ als auch bei $\geq 5,9\%$ (Tabelle 12).

Bei Vergleich innerhalb der adipösen Frauen jedoch, zeigten sich bei Frauen *mit GDM* signifikant häufiger HbA1c-Werte bei Geburt $\geq 5,7\%$ als bei adipösen Frauen *ohne GDM*

(44,6 % versus 29,4 %; p-Wert 0,007). Auch bei stärker erhöhten HbA1c-Werten bei Geburt ($\geq 5,9$ %) zeigten adipöse Frauen *mit GDM* signifikant mehr HbA1c-Grenzwert erhöhungen als adipöse Frauen *ohne GDM* (27,3 % versus 14,0 %; p-Wert 0,005)

Der Vergleich der HbA1c-Werterhöhungen von normalgewichtigen und adipösen Frauen, die keine Glukosetoleranztestung während der Schwangerschaft (oGTT/GCT) erhielten, ergab keine signifikanten Unterschiede. Hier waren die Fallzahlen gering.

3.3.4 Zusammenhang zwischen maternalen prä- und perinatalen Einflussgrößen und erhöhten maternalen HbA1c-Werten bei Geburt

Tabelle 13 zeigt die Regressionsanalyse von mütterlichen prä- und perinatalen Einflussfaktoren auf die Endpunktvariable mütterlicher HbA1c $\geq 5,7$ % bzw. $\geq 5,9$ % bei Geburt.

Tabelle 13: OR mit 95 % Konfidenzintervallen von mütterlichen HbA1c-Grenzwerten bei Geburt und mütterlichen prä- und perinatalen Einflussgrößen.

| Parameter | Ausprägung | HbA1c \geq 5,7 % | HbA1c \geq 5,7 % [†] | HbA1c \geq 5,9 % | HbA1c \geq 5,9 % [†] |
|---|-----------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| | | OR [95 % KI] | OR [95 % KI] | OR [95 % KI] | OR [95 % KI] |
| Erhöhter präkonzeptioneller BMI (Referenz: Normalgewicht) | adipös | 3,02* [2,00; 4,68] | 2,78* [1,71; 4,66] | 3,28* [1,89; 6,01] | 2,75* [1,44; 5,72] |
| Gestationsdiabetes (Referenz: Ausschluss GDM) | GDM | 1,91* [1,29; 2,84] | 1,60* [1,03; 2,50] | 2,50* [1,53; 4,10] | 1,98* [1,13; 3,46] |
| | kein oGTT/GCT | 1,64 [0,97; 2,71] | 1,45 [0,82; 2,53] | 2,33* [1,23; 4,29] | 1,94 [0,97; 3,76] |
| GWG (Referenz: adäquat) | exzessiv | 1,89* [1,15; 3,22] | 1,46 [0,83; 2,65] | 1,84 [0,97; 3,79] | 1,47 [0,71; 3,36] |
| | inadäquat | 1,89 [0,55; 2,13] | 0,82 [0,39; 1,74] | 1,37 [0,58; 3,27] | 1,13 [0,44; 2,97] |
| Rauchen während der Schwangerschaft (Referenz: nie) | jemals | 1,41 [0,91; 2,16] | 1,12 [0,71; 1,74] | 1,43 [0,83; 2,42] | 1,18 [0,67; 2,03] |
| FFQ – Score (Referenz: ≥ 16) | FFQ –Score < 16 | 1,22 [0,83; 1,81] | 1,06 [0,75; 1,71] | 1,22 [0,83; 1,81] | 0,99 [0,59; 1,67] |

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; GDM: Gestationsdiabetes; oGTT: oraler Glukosetoleranztest; GCT: Glukose-Challenge-Test; GWG: Gestational Weight Gain; FFQ: food frequency questionnaire; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall.

* signifikanter Unterschied (p-Wert < 0,05).

[†] adjustiert für alle Parameter in der Tabelle.

Ein knapp dreifach erhöhtes Risiko für HbA1c-Grenzwert erhöhungen bei Geburt zeigte sich bei präkonzeptioneller Adipositas, sowohl bei Verwendung des Grenzwertes von 5,7 % als auch bei 5,9 % (Tabelle 13). Diese signifikante Assoziation blieb auch nach Adjustierung für andere, mit der Endpunktvariable in Beziehung stehenden, perinatalen Faktoren (GDM, GWG, Rauch- und Ernährungsverhalten während der Schwangerschaft) erhalten (OR 2,78 und OR 2,75) (Tabelle 13).

Bei Vorliegen eines GDMs verdoppelte sich das Risiko für erhöhte HbA1c-Werte bei Geburt nahezu, besonders für ein HbA1c $\geq 5,9$ % (OR adjustiert 1,98). Auch bei Frauen ohne orale Glukosetoleranztestung (oGTT/GCT) war das Risiko für HbA1c-Werte bei Geburt $\geq 5,9$ % erhöht (OR 2,33). Nach Adjustierung für die anderen perinatalen Variablen der Tabelle zeigte sich jedoch nur noch eine Tendenz.

Frauen mit exzessiver GWG während ihrer Schwangerschaft hatten ein signifikant höheres OR für ein erhöhtes HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7$ %) als Frauen mit adäquater Gewichtszunahme nach IOM-Empfehlungen (Tabelle 13). Im multiplen Modell blieb diese Assoziation jedoch nach Adjustierung für andere Störfaktoren nicht mehr statistisch signifikant. Eine GWG unter dem IOM-Empfehlungsbereich (inadäquat), Rauchen während der Schwangerschaft und eine ungünstige Ernährung über alle Trimester (FFQ-Score < 16) zeigten keine statistisch signifikanten Risikoerhöhungen für erhöhte oder stark erhöhte maternale HbA1c-Werte bei Geburt sowohl im einfachen Modell als auch im multiplen, adjustierten Regressionsmodell.

3.4 Auswirkungen eines erhöhten maternalen HbA1c bei Geburt auf anthropometrische Parameter der Kinder

Um die Auswirkungen eines mütterlichen HbA1c-Wertes bei Geburt auf anthropometrische Parameter des Kindes zu evaluieren, wurden anhand multipler linearer Regressionsmodelle die ORs für eine LGA-Geburt berechnet. Auch wurde das Geburtsgewicht und die alters- und geschlechtsspezifischen WFL z-scores der Kinder im Alter von 12 Monaten als Endpunkte gewählt.

3.4.1 Risiko für Übergewicht bei Kindern von adipösen Frauen nach Ausschluss eines Gestationsdiabetes

Ein erhöhtes Risiko für die Geburt eines Kindes mit LGA hatten adipöse Frauen ohne GDM mit einem HbA1c-Wert $\geq 5,7$ % bei Geburt gegenüber Frauen mit einem HbA1c-Wert $< 5,7$ % (Tabelle 14). Das Risiko blieb auch nach Adjustierung für Störfaktoren wie den mütterlichen präkonzeptionellen BMI und das Rauchverhalten während der

Schwangerschaft bestehen. Bei HbA1c-Werten $\geq 5,9\%$ waren die OR nicht signifikant erhöht. Vergleicht man den prozentualen Anteil an LGA-Geburten, hatten adipöse Frauen ohne GDM mit HbA1c-Werten $\geq 5,9\%$ bei Geburt signifikant mehr LGA-Geburten als adipöse Frauen ohne GDM und HbA1c-Werten unter diesem Grenzwert (20,7 % versus 9,2 %; Tabelle 14).

Tabelle 14: OR mit 95 % Konfidenzintervallen für das Auftreten von LGA-Geburten bei adipösen Frauen nach Ausschluss eines Gestationsdiabetes bei HbA1c-Werten bei Geburt $\geq 5,7\%$ und $\geq 5,9\%$.

| HbA1c-Kategorie | LGA n (%) | LGA OR [95 % KI] | LGA [†] OR [95 % KI] |
|------------------------------|--------------|----------------------|----------------------------------|
| HbA1c $\geq 5,7\%$ n = 62 | 11 (17,7) | 2,45* [1,09;5,54] | 2,46* [1,00;6,02] |
| HbA1c $< 5,7\%$ n = 151 | 12 (7,9) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| HbA1c $\geq 5,9\%$ n = 29 | 6 (20,7) | 2,56 [0,85;6,89] | 2,36 [0,77;6,45] |
| HbA1c $< 5,9\%$ n = 184 | 17 (9,2) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |

Abkürzungen: LGA: Large-for-gestational-age, Ref: Referenz, OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall.

* signifikanter Unterschied (p-Wert $< 0,05$)

[†] adjustiert für mütterlichen präkonzeptionellen BMI, Rauchen während der Schwangerschaft (ja oder nein).

In Tabelle 15 sind die errechneten Regressionkoeffizienten für das kindliche Geburtsgewicht sowie die Weight-for-length z-scores im 12. Monat zu sehen. Kinder von adipösen Frauen ohne GDM und einem HbA1c-Wert $\geq 5,7\%$ waren schwerer als Kinder von adipösen Frauen ohne GDM und einem *geringeren* HbA1c-Wert bei Geburt (Differenz von 156 g im Mittel; Tabelle 15). Dieser Unterschied wurde jedoch erst nach Adjustierung für die SSW, den mütterlichen präkonzeptionellen BMI und das Rauchverhalten während der Schwangerschaft signifikant. Frauen mit einem stark erhöhten HbA1c-Wert bei Geburt ($\geq 5,9\%$) gebaren um 203 g im Mittel schwerere Kinder, nach Adjustierung 225 g im Mittel als Frauen mit HbA1c-Werten bei Geburt unter diesem Grenzwert.

Im 12. Monat zeigten sich keine erhöhten WFL z-scores bei Kindern von adipösen Frauen ohne GDM und einem *erhöhten bzw. stark erhöhten* HbA1c-Wert bei Geburt ($\geq 5,7\%$ und $\geq 5,9\%$) gegenüber den Kindern adipöser Frauen ohne GDM und *geringeren* HbA1c-Werten bei Geburt (Tabelle 15). Nach Adjustierung für das mütterliche Alter, den präkonzeptionellen BMI, das Rauchverhalten während der Schwangerschaft und Stillverhalten der Mutter waren ebenso keine signifikanten Unterschiede der WFL z-scores zu sehen.

Tabelle 15: Regressionskoeffizienten (β) für das Geburtsgewicht und die WFL z-scores im 12. Lebensmonat der Kinder von adipösen Frauen nach Ausschluss eines Gestationsdiabetes bei maternalen HbA1c-Werten bei Geburt $\geq 5,7\%$ und $\geq 5,9\%$.

| Regressionskoeffizient | Geburtsgewicht | | WFL z-scores im 12. Lebensmonat | |
|---|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|------------------------|
| | β [95 % KI] | β [95 % KI] † | β [95 % KI] | β [95 % KI] # |
| HbA1c $\geq 5,7\%$ versus HbA1c $< 5,7\%$ | 124 [-17; 265] | 156* [20;292] | 0,36 [-0,04;0,78] | 0,42 [-0,01;0,84] |
| HbA1c $\geq 5,9\%$ versus HbA1c $< 5,9\%$ | 203* [19;387] | 225* [47;404] | 0,21 [-0,38;0,80] | 0,32 [-0,31;0,95] |

Abkürzungen: WFL: Weight-for-length.

† adjustiert für Schwangerschaftswoche, mütterlichen präkonzeptionellen BMI, Rauchen während der Schwangerschaft,

adjustiert für Alter der Mutter, Rauchen während der Schwangerschaft, präkonzeptionellen mütterlichen BMI und mütterliches Stillverhalten.

* signifikanter Unterschied (p-Wert $< 0,05$).

3.4.2 Risiko für Übergewicht bei Kindern von normalgewichtigen Frauen nach Ausschluss eines Gestationsdiabetes

Normalgewichtige Frauen ohne GDM und einem HbA1c-Wert $\geq 5,7\%$ bzw. $\geq 5,9\%$ hatten höhere ORs für die Geburt eines Kindes mit LGA als normalgewichtige Frauen ohne GDM und einem geringeren HbA1c bei Geburt (Tabelle 16). Nach Adjustierung für Störgrößen (präkonzeptioneller BMI, Rauchverhalten) verschwand die signifikante Assoziation für beide HbA1c-Grenzwerte bei Geburt.

Tabelle 16: OR mit 95 % Konfidenzintervallen für das Auftreten von LGA-Geburten bei normalgewichtigen Frauen nach Ausschluss eines Gestationsdiabetes bei maternalen HbA1c-Werten bei Geburt $\geq 5,7\%$ und $\geq 5,9\%$.

| HbA1c-Kategorie | LGA n (%) | LGA OR [95 % KI] | LGA† OR [95 % KI] |
|------------------------------|--------------|-------------------------------------|----------------------|
| HbA1c $\geq 5,7\%$ n = 22 | 4 (18,2) | 5,64* [1,30;23,3] | 3,86 [0,41;30,7] |
| HbA1c $< 5,7\%$ n = 132 | 5 (3,8) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| HbA1c $\geq 5,9\%$ n = 8 | 2 (25) | 6,61* [1,12;38,91] | 3,31 [0,13;42,3] |
| HbA1c $< 5,9\%$ n = 146 | 7 (4,8) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |

Abkürzungen: LGA: Large-for-gestational-age, Ref: Referenz, OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall.

* signifikanter Unterschied (p-Wert $< 0,05$)

† adjustiert für mütterlichen präkonzeptionellen BMI, Rauchen während der Schwangerschaft (ja oder nein).

Die Geburtsgewichte der Kinder von normalgewichtigen Frauen ohne GDM und *einem HbA1c-Wert $\geq 5,7\%$* und normalgewichtigen Frauen ohne GDM und einem *geringeren HbA1c-Wert bei Geburt* waren ähnlich (Tabelle 17). Normalgewichtige Frauen ohne GDM und einem HbA1c-Wert $\geq 5,9\%$ hatten im Mittel um 352 g schwerere Neugeborene als normalgewichtige Frauen ohne GDM und einem HbA1c-Wert $< 5,9\%$ bei Geburt. Nach Adjustierung für Störfaktoren (mütterlicher BMI, Rauchverhalten während der Schwangerschaft, SSW) waren keine Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen zu sehen (Tabelle 17).

Auch die WFL z-scores im 12. Monat des Kindes waren bei erhöhten bzw. stark erhöhten mütterlichen HbA1c-Werten bei Geburt ähnlich den WFL z-scores der Kinder bei geringeren mütterlichen HbA1c-Werten bei Geburt innerhalb der Gruppe der normalgewichtigen Frauen ohne GDM (Tabelle 17).

Tabelle 17: Regressionskoeffizienten (β) für das Geburtsgewicht und die WFL z-scores im 12. Lebensmonat der Kinder von normalgewichtigen Frauen nach Ausschluss eines Gestationsdiabetes bei maternalen HbA1c-Werten bei Geburt $\geq 5,7\%$ und $\geq 5,9\%$.

| Regressionskoeffizient | Geburtsgewicht | | WFL z-scores im 12. Lebensmonat | |
|---|--------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| | β [95 % KI] | β [95 % KI] [†] | β [95 % KI] | β [95 % KI] [#] |
| HbA1c $\geq 5,7\%$ versus HbA1c $< 5,7\%$ | 158 [-47; 362] | 98 [-129;325] | 0,27 [-0,86;1,41] | 0,33 [-0,81;1,46] |
| HbA1c $\geq 5,9\%$ versus HbA1c $< 5,9\%$ | 352* [33;671] | 313 [-64;691] | 1,32 [-0,53;3,18] | 1,30 [-0,54;3,13] |

Abkürzungen: WFL: Weight-for-length.

[†] adjustiert für Schwangerschaftswoche, mütterlichen präkonzeptionellen BMI, Rauchen während der Schwangerschaft.

[#] adjustiert für Alter der Mutter, Rauchen während der Schwangerschaft, präkonzeptionellen mütterlichen BMI und mütterliches Stillverhalten.

* signifikanter Unterschied (p-Wert $< 0,05$).

3.4.3 Risiko für Übergewicht bei Kindern von adipösen Frauen mit Gestationsdiabetes

Adipöse Frauen mit GDM und einem HbA1c-Wert bei Geburt $\geq 5,7\%$ bzw. $\geq 5,9\%$ hatten prozentual mehr LGA-Geburten als adipöse Frauen mit GDM und einem HbA1c-Wert bei Geburt unter den Grenzwerten (Tabelle 18). Adipöse Frauen mit GDM und einem *HbA1c-Wert bei Geburt $\geq 5,7\%$* hatten ein knapp dreifach erhöhtes Risiko für LGA-Geburtsgewichte (OR 2,98). Nach Adjustierung für den mütterlichen präkonzeptionellen BMI und das Rauchverhalten während der Schwangerschaft wurde diese Assoziation schwächer und war nicht mehr signifikant. Die Kinder von adipösen Frauen mit GDM und einem *HbA1c-Wert bei Geburt $\geq 5,9\%$* hatten ein knapp 3,5fach erhöhtes Risiko als LGA

geboren zu werden (OR 3,43). Diese Unterschiede blieben auch nach Adjustierung für mögliche Störgrößen erhalten (OR 3,73; Tabelle 18).

Tabelle 18: OR mit 95 % Konfidenzintervallen für das Auftreten von LGA-Geburten bei adipösen Frauen mit Gestationsdiabetes bei maternalen HbA1c-Werten bei Geburt $\geq 5,7$ % und $\geq 5,9$ %.

| HbA1c-Kategorie | LGA n (%) | LGA OR [95 % KI] | LGA[†] OR [95 % KI] |
|------------------------------|---------------------|-----------------------------|--|
| HbA1c $\geq 5,7$ % n = 54 | 12 (22,6) | 2,98* [1,07;9,14] | 2,97 [0,92;10,64] |
| HbA1c $< 5,7$ % n = 67 | 6 (9,0) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| HbA1c $\geq 5,9$ % n = 33 | 9 (28,1) | 3,43* [1,21;9,82] | 3,73* [1,18;11,89] |
| HbA1c $< 5,9$ % n = 88 | 9 (10,2) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |

Abkürzungen: LGA: Large-for-gestational-age, Ref: Referenz, OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall.

*signifikanter Unterschied (p-Wert $< 0,05$)

[†]adjustiert für mütterlichen präkonzeptionellen BMI, Rauchen während der Schwangerschaft (ja oder nein).

In Tabelle 19 wurden die Regressionskoeffizienten für die stetigen Variablen Geburtsgewicht und die WFL z-scores im 12. Lebensmonat der Kinder berechnet. Neugeborene von adipösen Frauen mit GDM und einem HbA1c-Wert bei Geburt $\geq 5,7$ % bzw. $\geq 5,9$ % hatten ein im Mittel um 245 bzw. 325 g höheres Geburtsgewicht als Neugeborene von adipösen Frauen mit GDM und einem HbA1c-Wert $< 5,7$ % bzw. $< 5,9$ % bei Geburt, wenn für die SSW, den mütterlichen präkonzeptionellen BMI und das Rauchverhalten während der Schwangerschaft adjustiert wurde. Die WFL z-scores im 12. Lebensmonat der Kinder waren unabhängig der mütterlichen HbA1c-Werte bei Geburt ähnlich.

Tabelle 19: Regressionskoeffizienten (β) für das Geburtsgewicht und die WFL z-scores im 12. Lebensmonat der Kinder von adipösen Frauen mit Gestationsdiabetes bei maternalen HbA1c-Werten bei Geburt $\geq 5,7\%$ und $\geq 5,9\%$.

| Regressionskoeffizient | Geburtsgewicht | | WFL z-scores im 12. Lebensmonat | |
|---|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------|
| | β [95 % KI] | β [95 % KI] † | β [95 % KI] | β [95 % KI] # |
| HbA1c $\geq 5,7\%$ versus HbA1c $< 5,7\%$ | 141 [-30; 313] | 245* [61;428] | -0,06 [-0,60;0,48] | -0,06 [-0,67;0,56] |
| HbA1c $\geq 5,9\%$ versus HbA1c $< 5,9\%$ | 171 [-19;362] | 325* [118;531] | 0,02 [-0,65;0,70] | -0,00 [-0,79;0,78] |

Abkürzungen: WFL: Weight-for-length.

†adjustiert für Schwangerschaftswoche, mütterlichen präkonzeptionellen BMI, Rauchen während der Schwangerschaft.

#adjustiert für Alter der Mutter, Rauchen während der Schwangerschaft, präkonzeptionellen mütterlichen BMI und mütterliches Stillverhalten.

* signifikanter Unterschied (p-Wert $< 0,05$).

3.4.4 Risiko für Übergewicht bei Kindern von normalgewichtigen Frauen mit Gestationsdiabetes

In Tabelle 20 sind die errechneten OR für LGA-Geburtsgewichte bei normalgewichtigen Gestationsdiabetikerinnen zu sehen. Erhöhte bzw. stark erhöhte mütterliche HbA1c-Werte bei Geburt ($\geq 5,7\%$ bzw. $\geq 5,9\%$) waren nicht mit einem erhöhten Risiko für die Geburt eines Kindes mit LGA assoziiert.

Tabelle 20: OR mit 95 % Konfidenzintervallen für das Auftreten von LGA-Geburten bei normalgewichtigen Frauen mit Gestationsdiabetes bei maternalen HbA1c-Werten bei Geburt $\geq 5,7\%$ und $\geq 5,9\%$.

| HbA1c-Kategorie | LGA n (%) | LGA OR [95 % KI] | LGA† OR [95 % KI] |
|-----------------------------|--------------|----------------------|----------------------|
| HbA1c $\geq 5,7\%$ n = 8 | 1 (12,5) | 1,32 [0,06;10,8] | 9,43 [0,31;304,0] |
| HbA1c $< 5,7\%$ n = 41 | 4 (9,8) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |
| HbA1c $\geq 5,9\%$ n = 5 | 1 (20,0) | 2,50 [0,11;23,23] | 14,8 [0,65;549] |
| HbA1c $< 5,9\%$ n = 44 | 4 (9,1) | 1 (Ref.) | 1 (Ref.) |

Abkürzungen: LGA: Large-for-gestational-age, Ref: Referenz, OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall.

*signifikanter Unterschied (p-Wert $< 0,05$).

†adjustiert für mütterlichen präkonzeptionellen BMI, Rauchen während der Schwangerschaft (ja oder nein).

Bei Kindern normalgewichtiger Frauen mit GDM und einem HbA1c-Wert bei Geburt $\geq 5,7\%$ waren nach Adjustierung höhere Geburtsgewichte zu sehen als bei Kindern normalgewichtiger Frauen mit GDM und HbA1c-Werten $< 5,7\%$ bei Geburt (Tabelle 21). Kinder im Alter von 12 Monaten von normalgewichtigen Frauen mit GDM und einem HbA1c-Wert $\geq 5,7\%$ bei Geburt hatten keine höheren WFL z-scores als Kinder von normalgewichtigen Frauen mit GDM und einem HbA1c-Wert $< 5,7\%$ bei Geburt. Aufgrund zu geringer Fallzahlen wurden die Regressionskoeffizienten für die kindlichen WFL z-scores im 12. Lebensmonat von normalgewichtigen Frauen in Abhängigkeit des HbA1c-Grenzwertes von $5,7\%$ bzw. $5,9\%$ nicht bestimmt (Tabelle 21).

Tabelle 21: Regressionskoeffizienten (β) für das Geburtsgewicht und die WFL z-scores im 12. Lebensmonat der Kinder von normalgewichtigen Frauen mit Gestationsdiabetes bei maternalen HbA1c-Werten bei Geburt $\geq 5,7\%$ und $\geq 5,9\%$.

| Regressionskoeffizient | Geburtsgewicht | | WFL z-scores im 12. Lebensmonat | |
|---|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------|
| | β [95 % KI] | β [95 % KI] † | β [95 % KI] | β [95 % KI] # |
| HbA1c $\geq 5,7\%$ versus HbA1c $< 5,7\%$ | 353 [-14; 720] | 472* [112;832] | 0,67 [-0,87; 0,20] | - |
| HbA1c $\geq 5,9\%$ versus HbA1c $< 5,9\%$ | 324 [-131;779] | 398 [-42;840] | - | - |

Abkürzungen: WFL: Weight-for-length, - : geringe Fallzahlen

† adjustiert für Schwangerschaftswoche, mütterlichen präkonzeptionellen BMI, Rauchen während der Schwangerschaft.

adjustiert für Alter der Mutter, Rauchen während der Schwangerschaft, präkonzeptionellen mütterlichen BMI und mütterliches Stillverhalten.

* signifikanter Unterschied (p-Wert $< 0,05$).

4 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Promotionsarbeit, die im Rahmen der großen prospektiven Mutter-Kind-Studie PEACHES durchgeführt wurde, zeigen, dass *adipöse* Schwangere mit GDM, aber auch *ohne Nachweis eines GDMs*, Dysglykämien im letzten Trimester aufweisen, reflektiert durch einen erhöhten HbA1c-Wert bei Geburt. Statistische Analysen anhand einer kumulativen HbA1c-Verteilungsfunktion von einer normalgewichtigen, nicht-diabetischen Kohorte schwangerer Frauen ergaben maternale HbA1c-Grenzwerte bei Geburt von 5,7 % und 5,9 % – HbA1c-Werte bei Geburt $\geq 5,7$ % wurden als „erhöht“, $\geq 5,9$ % als „stark erhöht“ definiert.

Es zeigte sich, dass Dysglykämien im letzten Trimester der Schwangerschaft negative Auswirkungen auf das Gewicht der Nachkommen haben. Kinder von adipösen Frauen und einem HbA1c-Wert bei Geburt oberhalb des Grenzwertes hatten ein erhöhtes Risiko für LGA-Geburtsgewichte. Jedoch hatten auch Kinder von adipösen Schwangeren, bei denen zuvor ein GDM ausgeschlossen worden war und bei denen erhöhte HbA1c-Werte bei Geburt zu finden waren, ein erhöhtes Risiko für LGA-Geburtsgewichte im Vergleich zu adipösen Schwangeren ohne GDM und niedrigeren HbA1c-Werten bei Geburt. Bei den normalgewichtigen Müttern waren diese Effekte nach Adjustierung nicht nachweisbar. Auch sahen wir keine Effekte eines erhöhten bzw. stark erhöhten mütterlichen HbA1c-Wertes auf die WFL z-scores im 12. Monat des Kindes. Im Folgenden werden diese Ergebnisse, die insbesondere für die Versorgung adipöser Frauen in der Schwangerschaft relevant sind, diskutiert.

4.1 Studienpopulation

Präkonzeptioneller BMI und Glukosetoleranzstatus. Primär wurde nach dem präkonzeptionellen BMI der Mutter, entsprechend den international geltenden WHO-Kriterien, klassifiziert. Die BMI-Mittelwerte der normalgewichtigen Frauen lagen mit Werten um ca. 22 kg/m² im BMI-Bereich für Normalgewicht nach WHO-Klassifikation (World Health Organization, 2000). Die adipöse Kohorte kann mit einem präkonzeptionellen BMI im Bereich von 30 bis 56 kg/m² in die Adipositas Klasse I bis III mit mäßig bis erheblich erhöhtem Risiko für Komorbiditäten eingeteilt werden.

Des Weiteren wurde die Kohorte zur Auswertung nach Glukosetoleranzstatus während der Schwangerschaft gruppiert, denn das OR für die Entwicklung eines GDMs erhöht sich mit steigendem präkonzeptionellem BMI (Ogonowski *et al.*, 2009; Torloni *et al.*, 2009).

Zwar führt die Schwangerschaft an sich bereits zu einer physiologischen Insulinresistenz, die jedoch durch eine verstärkte Betazellantwort mit folglich vermehrter Insulinsekretion zumeist kompensiert wird. Jedoch scheinen *adipöse* Schwangere diesen

Kompensationsmechanismus öfter inadäquat bewältigen zu können durch eine verminderte Insulinsensitivität und erhöhte periphere Insulinresistenz bei adipösen Schwangeren im Vergleich zu normalgewichtigen Schwangeren (Catalano & Ehrenberg, 2006; Sivan *et al.*, 1997). Eine Erklärung hierfür scheint die durch Adipositas bedingte Adipozytendysfunktion der Schwangeren zu sein. Sie führt zu einer fehlregulierten, vermehrten Freisetzung von Adiponektin, FFS sowie inflammatorischen Zytokinen aus dem Fettgewebe, die u.a. durch Modulation der Insulinsignalwege die *Insulinresistenz* fördern (Hotamisligil & Erbay, 2008). Dieses erhöhte Risiko zur Ausbildung einer Insulinresistenz bei präkonzeptioneller Adipositas könnte die höheren GDM-Prävalenzen bei adipösen Schwangeren erklären. Erwähnenswert ist, dass 6,9 % der normalgewichtigen und 17,3 % der adipösen Frauen in unserer Population keine Glukosetoleranztestung (oGTT/GCT) erhielten. In unserer Analyse wurden auch Frauen miteinbezogen, die zwischen 2010 und 2011 rekrutiert wurden. In Deutschland wurden erst 2011 die Empfehlungen für die Diagnose eines GDMs, die die Testung *jeder* Schwangeren verlangt, überarbeitet und in die Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen (Kleinwechter *et al.*, 2011). Davor galt diese Empfehlung nicht (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011), sodass viele Frauen vor 2011 nicht getestet wurden.

Gestationsalter und Geburtsmodus. Bei Vergleich des Gestationsalters wird sichtbar, dass adipöse Mütter früher entbanden als normalgewichtige Mütter - Frauen mit Adipositas und GDM am frühesten. Das Risikoprofil „Adipositas“, v.a. in Kombination mit einem GDM, ist mit höheren geburtshilflichen Komplikationen assoziiert. Daher wird häufiger die Indikation für eine Geburtseinleitung bzw. einen Kaiserschnitt, der vor der 40+0 SSW durchgeführt wird, gestellt (El-Chaar *et al.*, 2013). In unserer Studienpopulation gebären die adipösen Frauen signifikant mehr Kinder mittels Kaiserschnitt als die normalgewichtigen Frauen (Tabelle 8). Auch ist die Wahrscheinlichkeit für die Durchführung eines Kaiserschnitts, v.a. bei adipösen Schwangeren erhöht, wenn die Frau stark während der Schwangerschaft Gewicht zunahm (GWG) (Cedergren, 2004; Jensen *et al.*, 2005; Johnson *et al.*, 2013).

GWG. Adipöse Frauen, sowohl mit GDM als auch ohne Nachweis eines GDMs, überschritten signifikant häufiger die Empfehlungen des IOMs zur Gewichtszunahme in der Schwangerschaft als normalgewichtige Frauen. In anderen Studien zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Knapp 60 % der adipösen Schwangeren überschritten die aktuellen IOM-Kriterien (Black *et al.*, 2013; Ferraro *et al.*, 2012; Ode *et al.*, 2012). Dass auch unabhängig ihres Glukosetoleranzstatus adipöse Mütter häufiger die IOM-Kriterien überschreiten, bestätigten Black *et al.* (52,4 % ohne GDM bzw. 57,9 % mit GDM) (Black *et al.*, 2013).

Die totale GWG war bei unseren normalgewichtigen Frauen zwar höher, lag jedoch häufiger *innerhalb* der IOM-Empfehlungen für Normalgewicht. Im Gegensatz hierzu war die totale

GWG bei adipösen Frauen geringer, jedoch *überschritt* der Mittelwert der totalen GWG (12,7 kg) die IOM-Empfehlungen von maximal 9 kg Gewichtszunahme während der Schwangerschaft. Dies zeigte sich auch in anderen Studien (Black *et al.*, 2013; Nohr *et al.*, 2009; Rode *et al.*, 2012).

Eine Ursache für die geringere totale Gewichtszunahme bei präkonzeptioneller Adipositas im Gegensatz zu normalgewichtigen Frauen könnte durch vermehrte Therapieinterventionen zur Gewichtskontrolle bei der adipösen Subgruppe erklärt werden. Wahrscheinlicher erscheinen biologische Mechanismen. Frauen bauen während der Schwangerschaft eine Fettreserve auf, um den Energiebedarf des Feten, bei Geburt sowie bei Laktation zu decken. Die GWG reflektiert u.a. die Fettablagerung (Butte *et al.*, 2003). Da adipöse Mütter eine bereits größere vorhandene Fettreserve haben, könnte dies eine zusätzliche Gewichtszunahme in der Schwangerschaft restringieren (Rode *et al.*, 2012). Darauf hinweisend sind Ergebnisse von Lederman *et al.* (1997): Adipöse Frauen akkumulierten weniger Fett (mittels eines 4-Körper-Kompartiment-Modells abgeschätzt) zwischen der 14. und 37. SSW als normalgewichtige Schwangere, wobei dies positiv mit der GWG der Frauen korrelierte. Auch in einer kleinen Studie von Ehrenberg *et al.* nahmen adipöse Schwangere weniger an Fettmasse während der Schwangerschaft zu als normalgewichtige Schwangere, unabhängig ihres Glukosetoleranzstatus (Ehrenberg *et al.*, 2003). In einer kürzlich veröffentlichten Publikation war der präkonzeptionelle BMI der Schwangeren negativ mit ihrer Hautfaldendicke und Fettmasse, gemessen in der späten Schwangerschaft, assoziiert (Maple-Brown *et al.*, 2013). Als Erklärungsansatz könnte der bei adipösen Schwangeren höhere Grundumsatz (basal metabolic rate; BMR) im Gegensatz zu nicht-adipösen Schwangeren diskutiert werden (Bronstein *et al.*, 1996; Butte, 2000). Welche metabolischen und hormonellen Veränderungen Einfluss auf die geringere totale GWG bei adipösen Schwangeren im Gegensatz zu normalgewichtigen Schwangeren haben, bleibt in weiteren Studien zu prüfen.

Bei Vergleich der totalen GWG innerhalb unserer adipösen Kohorte nahmen adipöse Frauen *ohne GDM* deutlich mehr Gewicht im Mittel zu als adipöse Frauen *mit GDM*. Auch dieser Effekt wurde bereits in vorherigen Untersuchungen gezeigt (Catalano *et al.*, 1993; Nohr *et al.*, 2009). Insbesondere die Diagnose eines GDMs geht mit Therapieempfehlungen, wie einer Ernährungsumstellung, einher. Das könnte die geringere GWG der adipösen Gestationsdiabetikerinnen gegenüber den adipösen Frauen ohne GDM erklären (Catalano *et al.*, 1993; Schäfer-Graf, 2011).

Der große Anteil an adipösen Frauen mit exzessiver Gewichtszunahme während der Schwangerschaft ist sehr alarmierend, da neben dem Risikofaktor Adipositas eine exzessive GWG ebenso negativen Einfluss auf die mütterliche und kindliche Morbidität zu haben scheint. Das Risiko für eine makrosome bzw. LGA-Geburt ist erhöht (Ferraro *et al.*,

2012; Li *et al.*, 2013). Insbesondere ist eine exzessive GWG mit Adipositas in der Kindheit assoziiert (Ensenauer *et al.*, 2013; Nehring *et al.*, 2013b; Oken *et al.*, 2008b), mit noch höherem Risiko für das Kind bei exzessiver GWG im dritten Trimester (von Kries *et al.*, 2013).

Aber auch für die postpartale Gewichtsentwicklung der Mutter scheint eine zu massive Gewichtserhöhung während der Schwangerschaft von Bedeutung zu sein. Zwei Metaanalysen beobachteten, dass eine exzessive GWG nach neuen IOM-Kriterien und eine langfristige postpartale Gewichtsretention der Mutter assoziiert sind (Mannan *et al.*, 2013; Nehring *et al.*, 2011). Nach Mannan *et al.* (2013) war die postpartale Gewichtszunahme abhängig von der Länge des Beobachtungszeitraums mit einem U-förmigen Trend. Frauen mit exzessiver GWG nahmen kurz nach Geburt und bis zu 21 Jahre *postpartum* mehr Gewicht zu als Frauen mit adäquater GWG.

Mechanismen, die für die Beeinflussung anthropometrischer Parameter sowohl bei Kind und Mutter verantwortlich sind, sind noch weitestgehend unbekannt. Eine 2006 veröffentlichte Studie zeigte, dass Frauen mit exzessiver Gewichtszunahme mehr Kalorien als empfohlen in der Spätschwangerschaft zu sich nehmen (Olafsdottir *et al.*, 2006). Eine Ernährungsumstellung oder andere Interventionen wie sportliche Aktivität können Frauen helfen die (exzessive) Gewichtszunahme während der Schwangerschaft zu reduzieren, wie Metaanalysen zeigen (Gardner *et al.*, 2011; Muktabhant *et al.*, 2015; Streuling *et al.*, 2010).

FFQ. Das Ernährungsverhalten unserer Kohorte wurde retrospektiv, wenige Wochen *postpartum*, anhand eines FFQs abgeschätzt. Hierzu wurde auf der Basis der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung eine Kodierung anhand eines von Winkler & Döring entwickelten FFQs (MONICA/KORA-Studie) vorgenommen (Winkler & Döring, 1998; Winkler *et al.*, 1995a; Winkler *et al.*, 1995b).

In unseren Ergebnissen zeigten adipöse Frauen signifikant häufiger ein ungünstiges Ernährungsverhalten als Frauen mit präkonzeptionellem BMI im Normalbereich. Die Assoziation von Ernährung während der Schwangerschaft und präkonzeptionellem BMI wurde auch 2007 von Laraia *et al.* (2007) untersucht. Je höher der präkonzeptionelle BMI der Mutter, desto schlechter war ihr Ernährungsverhalten. Quantifiziert wurde dies anhand eines im zweiten Trimester durchgeführten FFQ, basierend auf dem vom National Cancer Institute entwickelten „Block-FFQ“. Dieser enthält 120 Elemente, u.a. zur Nährstoffzufuhr der für die Schwangerschaft wichtigen Nährstoffe wie Folsäure und Eisen oder zum Anteil der Kalorien, die durch Fette aufgenommen wurden. Um Grenzwerte zu setzen, wurde der FFQ in Tertile eingeteilt. Adipöse Frauen hatten ein knapp 30-prozentig höheres Risiko in der niedrigsten, mit einer ungünstigen Ernährung assoziierten, Tertile zu landen im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen (Laraia *et al.*, 2007). Auch Rifas-Shiman *et al.* (2009) beobachteten, dass schwangere Frauen mit einem höheren BMI ein schlechteres

Ernährungsverhalten zeigen. Dies wurde durch einen an die Schwangerschaft angepassten amerikanischen Index evaluiert (AEHI-P [Alternate Healthy Eating Index, Pregnancy]).

Mütterliche Überernährung beeinflusst mehrere physiologische Prozesse der Nachkommen, beispielsweise die Appetitregulation, das Aktivitätslevel und den kindlichen Stoffwechsel (Rising & Lifshitz, 2008; Wardle *et al.*, 2001). Die Anzahl der Fettzellen eines Menschen wird scheinbar bereits im ersten Lebensjahr festgelegt (Spalding *et al.*, 2008). Mütterliche Überernährung scheint die Veranlagung des Kindes mehr Fettgewebe aufzubauen, zu erhöhen (Catalano, 2003).

Für die Schwangere besteht kaum Bedarf mehr Kalorien während der Schwangerschaft aufzunehmen, da Veränderungen des Metabolismus zu einer effektiveren Nährstoffaufnahme und -verbrauch führen (Anderson, 2001; Weissgerber & Wolfe, 2006). Lediglich im dritten Trimester wird eine zusätzliche Aufnahme von 300 kcal empfohlen (Butte *et al.*, 2004). Frauen, die während ihrer Schwangerschaft Ernährungspläne erhielten, die an ihr präkonzeptionelles Gewicht, an ihr Aktivitätslevel sowie an ihre Gewichtszunahme angepasst waren, gebären Kinder mit geringerem Geburtsgewicht und hatten weniger LGA-Geburten als die Kontrollkohorte (Crowther *et al.*, 2005). Adäquate Energieaufnahme während der Schwangerschaft könnte daher ein Schutzfaktor für die Entwicklung von kindlichem Übergewicht und Adipositas sein. Wie oben bereits erwähnt, scheinen Frauen mit exzessiver GWG, meistens adipöse Frauen, eine höhere Kalorienaufnahme als empfohlen zu haben (Olafsdottir *et al.*, 2006). Dies zeigt, dass insbesondere dem Ernährungsverhalten der adipösen Schwangeren Beachtung geschenkt werden muss.

Rauchen während der Schwangerschaft. Die Schwangeren unserer Studienkohorte, die bereits durch Adipositas risikobehaftet sind, setzten sich häufiger dem zusätzlichen Risikofaktor „Rauchen während der Schwangerschaft“ als normalgewichtige Frauen aus (26,8 % versus 15,5 %). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei Ode *et al.* (2012): Nur 4 % der normalgewichtigen, jedoch 28 % der adipösen Frauen ohne GDM rauchten während der Schwangerschaft. Auch bei Cedergren (2004) gab es mehr Raucherinnen in der adipösen Schwangerschaft. Es zeigten sich jedoch geringere Prävalenzen als in unseren Ergebnissen. Es wurden verschiedene Kriterien für die „Diagnose“ Raucherin (< 10 Zigaretten pro Tag, \geq 10 Zigaretten pro Tag) verwendet. Betrachtet man die strengeren Kriterien von Cedergren (2004) (< 10 Zigaretten pro Tag) ist die Zahl der rauchenden Frauen, v.a. bei den Normalgewichtigen (8,7 %), ähnlich den unseren eher streng gestellten Kriterien (15,6 %; in der Schwangerschaft „jemals geraucht. Die Bedeutung des Rauchens während der Schwangerschaft auf das kindliche Wachstum wird vielfach diskutiert. Der Faktor „Rauchen“ lässt sich zwar aus ethischen Gründen nicht in randomisierten Studien prüfen, daher ist eine Kausalität zwischen dem Rauchverhalten während der Schwangerschaft und kindlichem Übergewicht in Humanstudien nicht zu klären. Jedoch

zeigten, wie bereits beschrieben, einige Metaanalysen, dass Nikotinkonsum während der Schwangerschaft das Risiko für kindliches Übergewicht zu erhöhen scheint (Ino, 2010; Oken *et al.*, 2008a; von Kries *et al.*, 2002). Diesem Resultat nach sollte in der Schwangerschaftsvorsorge der adipösen Frau dem zusätzlichen Risikofaktor „Rauchverhalten“ Beachtung geschenkt werden.

Stillen. Das Stillverhalten der adipösen und normalgewichtigen Frauen in unserer Population unterschied sich deutlich. Signifikant mehr adipöse Frauen stillten gar nicht oder weniger als einen Monat als normalgewichtige Frauen (52,0% versus 26,8%). Das Stillverhalten bei Vergleich aller normalgewichtigen Frauen, unabhängig ihres Glukosetoleranzstatus, war ähnlich. Auch der Vergleich aller adipösen Frauen, ob mit oder ohne GDM, zeigte keine Unterschiede. Ergebnisse einer kürzlich veröffentlichten Studie zeigten ebenfalls, dass die Entscheidung zum Stillen bei Schwangeren mit GDM und ohne Diabeteserkrankung ähnlich war (Oza-Frank *et al.*, 2014). Jedoch stillten 65,7 % der Frauen mit GDM kürzer (< 2 Monate) als Frauen ohne Diabeteserkrankung (65,7 % versus 68,6 %; p-Wert=0,01), adjustiert u.a. für das mütterliche Rauchverhalten, Alter und ihren präkonzeptionellen BMI. Auch Ergebnisse von Hummel *et al.* (2008) zeigen, dass Frauen mit GDM und einem BMI > 30 kg/m² seltener stillten als Frauen mit einem BMI < 30 kg/m² (65 % versus 80 %; p-Wert=0,01). Auch stillten die adipösen Frauen mit GDM *kürzer* als die Frauen mit geringerem BMI (gesamte Stilldauer 12 Wochen versus 17 Wochen; p-Wert=0,02).

Gründe für den höheren Anteil an adipösen Frauen, die das Stillen erst gar nicht beginnen bzw. ihre Kinder für einen kürzeren Zeitraum anlegen als normalgewichtige Frauen, sind multifaktoriell. Zum einen werden anatomisch-physiologische Probleme diskutiert, wie eine verspätete Laktation II (postpartale Milchsekretion) bei adipösen Müttern, die meist zu kürzeren Stillperioden führt (Rasmussen, 2007). Die verzögerte Prolaktinausschüttung bei adipösen Frauen, die durch höhere Progesteronspiegel im Fettgewebe bedingt sein könnte, könnte die verspätete Laktation erklären (Rasmussen & Kjolhede, 2004). Auch soziokulturelle und psychologische Aspekte sind ebenfalls in der Literatur zu finden. Wie oben bereits diskutiert, rauchen adipöse Mütter mehr und dies hat scheinbar einen negativen Einfluss auf das Stillverhalten, v.a. eine kürzere Gesamtstillperiode (Amir & Donath, 2007; Amir & Donath, 2002; Kohlhuber *et al.*, 2008). Adipöse Frauen scheinen häufiger unter Depressionen zu leiden und auch diese sind mit kürzeren Stillperioden verbunden (Astbury *et al.*, 1994). Es zeigte sich zwar kein erheblicher Unterschied bezüglich einer anamnestic vorhandenen Depression bei unseren adipösen und normalgewichtigen Frauen, jedoch war eine geringe Tendenz zu häufigerem Auftreten von Depressionen bei Adipösen zu sehen.

Die Auswirkungen bzw. der Zusammenhang des mütterlichen Stillverhaltens und der kindlichen Adipositasentwicklung wurde zahlreich untersucht. Eine große Anzahl von Studien und Reviews hat angedeutet, dass eine Assoziation zwischen dem Stillen und späterem kindlichen Übergewicht zu finden ist (Arenz *et al.*, 2004; Harder *et al.*, 2005; Owen *et al.*, 2005; von Kries *et al.*, 1999). Auch eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von 25 Studien bestätigte, dass Stillen als Schutzfaktor für die kindliche Übergewichtsentwicklung gelten kann (Yan *et al.*, 2014).

Jedoch konnten einige Studien auch keinen Zusammenhang zwischen Stillen und kindlichem Übergewicht feststellen (Burdette *et al.*, 2006; Kwok *et al.*, 2010).

Die Anwendung verschiedener Definitionen des Stillens (ausschließlich gestillt für x Monate, zusätzliche Gabe von Formulanahrung) und verschiedener Definitionen für kindliche Adipositas erschweren die Beurteilung (Arenz *et al.*, 2004; Yan *et al.*, 2014) – zusätzlich erschwert durch die aus ethischen Gründen fehlende Randomisierbarkeit des Faktors „Stillen“. Ein kausaler Zusammenhang kann daher nicht gezeigt werden. Zudem fehlt zur Vergleichbarkeit der Studien eine einheitliche Adjustierung für wichtige potentielle Störgrößen, wie der mütterliche präkonzeptionelle BMI. Beispielsweise wiesen die Ergebnisse von Li *et al.* (2005) daraufhin, dass die Kombination aus mütterlicher präkonzeptioneller Adipositas und Nicht-Stillen mit einem höheren Übergewichtsrisiko für die Kinder einhergehen könnte als für Kinder normalgewichtiger Schwangerer, die nicht gestillt werden.

In Zusammenschau mit unseren Ergebnissen wird deutlich, dass Präventionsmaßnahmen für ein ungünstiges Stillverhalten gerade bei adipösen Mütter stärker in den Fokus geraten sollten.

Kindliche Parameter. Mit einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von 3540 g hatten die Kinder adipöser Frauen ein signifikant höheres Gewicht bei Geburt als die Kinder der normalgewichtigen Kontrollkohorte (3540 g versus 3446 g). Wurde das Geburtsgewicht an das Gestationsalter angepasst, so war die Prävalenz an LGA-Geburten bei adipösen Frauen ebenfalls höher. Der Einfluss mütterlicher Adipositas auf das Geburtsgewicht ihrer Kinder wurde bereits in vielen Studien untersucht. Eine Metaanalyse von 37 Publikationen ergab, dass präkonzeptionelle Adipositas das Risiko für eine LGA-Geburt um 2,08 und das Risiko für Übergewicht und Adipositas im Kindesalter (im Mittel 9,8 Jahre) um 3,06 erhöht (Yu *et al.*, 2013).

Wird jeweils noch der Glukosetoleranzstatus unserer Teilnehmerinnen berücksichtigt, waren die Kinder von adipösen Frauen *ohne GDM* nicht signifikant schwerer als Kinder von normalgewichtigen Frauen *ohne GDM*. Auch bei unseren adipösen und normalgewichtigen Frauen *mit GDM* war kein Unterschied zu sehen. Bei Ode *et al.* waren die Geburtsgewichte von adipösen und normalgewichtigen Frauen *ohne GDM* ebenfalls vergleichbar (Ode *et al.*,

2012). Jedoch zeigten andere Studien, die einen GDM anhand der aktuellen IADPSG-Kriterien definierten, dass *adipöse* Frauen ohne GDM deutlich höhere OR für eine LGA-Geburt als *normalgewichtige* Frauen ohne GDM hatten (Black *et al.*, 2013; Catalano *et al.*, 2012; Denedy *et al.*, 2012). Bei Vergleich der Geburtsgewichte der Kinder von normalgewichtigen und adipösen Frauen *mit GDM* zeigten sich ebenso signifikante Unterschiede (Black *et al.*, 2013). Zwar sind auch in unseren Ergebnissen prozentual sichtbare Unterschiede im Vorkommen von LGA-Geburten bei Frauen mit und ohne GDM zu erkennen, jedoch fehlt die statistische Signifikanz. Dies könnte durch die sehr kleinen Fallzahlen in den Subgruppen (LGA-, SGA-Kinder) im Gegensatz zu den oben genannten Studien begründet sein.

In unseren Ergebnissen war ein deutlich sichtbarer Unterschied zwischen den Geburtsgewichten bei den adipösen und normalgewichtigen Müttern *ohne Glukosetoleranztestung* zu sehen, wenn auch nur kleine Fallzahlen vorhanden waren. Ein hoher Anteil an SGA-Geburten war bei den Normalgewichtigen ohne oGTT/GCT im Gegensatz zu den adipösen Frauen ohne oGTT/GCT zu sehen (Tabelle 9). Auffällig ist, dass bei Vergleich der normalgewichtigen Frauen, Frauen ohne oGTT/GCT während ihrer Schwangerschaft mehr rauchten (Tabelle A2). Rauchen während der Schwangerschaft, insbesondere bei unter- und normalgewichtigen Frauen, ist mit einer höheren Rate an SGA-Geburtsgewichten assoziiert (La Merrill *et al.*, 2011; Voigt *et al.*, 2011). Das Rauchverhalten der normalgewichtigen Frauen ohne oGTT/GCT während der Schwangerschaft könnte ein wichtiger Einflussfaktor für die höhere Zahl an SGA-Geburten sein.

4.2 Maternale HbA1c-Werte bei Geburt

4.2.1 Definition der HbA1c-Grenzwerte bei Geburt in nicht-diabetischen, normalgewichtigen Schwangeren

Das HbA1c hat sich als Risikomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalitätsprädiktor bei nicht-diabetischen Erwachsenen herausgestellt (Pai *et al.*, 2013; Selvin *et al.*, 2010; Silbernagel *et al.*, 2011). Die abnormale Glykierung des Hämoglobins, auch bereits subdiabetisch, scheint ein erhöhtes Gesundheitsrisiko zu reflektieren. Ein HbA1c-Grenzwert von 5,7 % kann als Indikator für prädiabetische Zustände und kardiovaskuläre Risiken angesehen werden (Ackermann *et al.*, 2011).

In der Schwangerschaft gibt es bislang keinen einheitlichen HbA1c-Referenzbereich oder -wert bei Geburt. Die in der aktuellen Literatur zu findenden Publikationen untersuchten das mütterliche HbA1c zu verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft, nicht jedoch bei Geburt (Mikkelsen *et al.*, 2011; Mosca *et al.*, 2006; Nielsen *et al.*, 2004; Radder & van Roosmalen, 2005; Versantvoort *et al.*, 2013). Auch wurde nicht zwischen den HbA1c-Werten von normalgewichtigen und adipösen Schwangeren unterschieden (Mosca *et al.*,

2006) oder das HbA1c nur von Schwangeren mit GDM bestimmt (Mikkelsen *et al.*, 2011). Da ein einheitlicher maternaler HbA1c-Grenzwert bei Geburt fehlte, analysierten wir eine normalgewichtige Population nicht-diabetischer Schwangerer und definierten die ca. 90. und 97. Perzentile einer kumulativen Verteilungsfunktion als erhöhter ($\geq 5,7\%$) oder stark erhöhter ($\geq 5,9\%$) HbA1c-Wert bei Geburt. Interessanterweise glich unsere definierte Perzentile (HbA1c $\geq 5,7\%$) bei Geburt dem HbA1c-Risikomarker für nicht-diabetische Erwachsene (Ackermann *et al.*, 2011).

4.2.2 Ausmaß an maternalen HbA1c-Werterhöhungen bei Geburt

Die Ergebnisse des vorliegenden Projekts zeigen, dass Schwangere mit GDM und Schwangere mit präkonzeptioneller Adipositas ein erhöhtes Risiko für erhöhte HbA1c-Werte bei Geburt haben gegenüber Schwangeren ohne diese Risikofaktoren (Tabelle 13). Kürzlich wurde gezeigt, dass ein kontinuierlicher Zusammenhang zwischen maternalen Glukosewerten in der Schwangerschaft, auch bereits unterhalb der bis *dato* geltenden GDM-Diagnosegrenzwerte, und dem kindlichen Outcome (Makrosomie, C-Peptid-Konzentration) besteht (Metzger *et al.*, 2008). Aufgrund dieses kontinuierlichen Zusammenhangs stellten wir uns die Frage, ob Veränderungen des mütterlichen Glukosemetabolismus auch in den letzten Wochen der Schwangerschaft bestehen und diese Auswirkungen auf das kindliche Outcome haben können. Als Ausdruck mütterlicher Dysglykämien identifizierten wir daher einen maternalen HbA1c-Grenzwert bei Geburt (5,7 % und 5,9 %) in normalgewichtigen, nicht-diabetischen Schwangeren.

Wir hypothetisierten, dass ein gewisser Anteil an Frauen mit präkonzeptioneller Adipositas und einem bereits im zweiten Trimester diagnostizierten GDM und Frauen, die keine Glukosetoleranztestung (oGTT/GCT) in ihrer Schwangerschaft erhielten, ein HbA1c bei Geburt $\geq 5,7\%$ bzw. $\geq 5,9\%$ hat. Bei der Gruppe der Frauen mit präkonzeptioneller Adipositas, aber *ohne einen GDM*, stellten wir uns jedoch die Frage, wie viele dieser Frauen erhöhte bzw. stark erhöhte HbA1c-Werte bei Geburt aufweisen.

Da wir in dieser Promotionsarbeit das von der IADPSG aktuell empfohlene Zeitfenster für die Diagnose eines GDMs (24. SSW bis 28. SSW) erweiterten, prüften wir ob eine spätere Glukosetoleranztestung Auswirkungen auf den Anteil der Frauen hat, die unsere HbA1c-Grenzwerte bei Geburt überschreiten.

Es zeigte sich, bei den beispielhaft getesteten adipösen Frauen ohne GDM, dass der Anteil bei denen Frauen die Glukosetoleranztestung früh ($< 28.$ SSW) versus spät ($\geq 28.$ SSW) durchgeführt wurde, ähnlich war. Daher erweiterten wir das aktuell empfohlene Diagnosezeitfenster und konnten durch eine höhere Fallzahl die statistische Power (Teststärke) dieser Promotionsarbeit erhöhen.

Adipositas. Die mütterlichen HbA1c-Mittelwerte bei Geburt waren, unabhängig des Glukosetoleranzstatus, jeweils bei den adipösen Frauen signifikant höher als bei den

normalgewichtigen Frauen. Auch das OR von 2,78 bzw. 2,75 für HbA1c-Werte $\geq 5,7$ % bzw. 5,9 % bestätigt, dass adipöse Frauen, unabhängig ihres Glukosetoleranzstatus oder der GWG ein höheres Risiko für höhere HbA1c-Werte bei Geburt haben als normalgewichtige Frauen. Auch Untersuchungen an nicht-schwangeren Personen fanden höhere HbA1c-Werte bei adipösen als bei normalgewichtigen Personen, auch ohne Diabeteserkrankung (Selvin *et al.*, 2010; Selvin *et al.*, 2009; Tsenkova *et al.*, 2011).

Zu einer Stimulation der Glykierung des Hämoglobins, also höheren HbA1c-Werten, führen insbesondere erhöhte Blutglukosewerte (De Rosa *et al.*, 1998). Das Blutglukoseprofil von adipösen und schlanken Schwangeren zeigt deutliche Unterschiede. Adipöse Schwangere mit *normaler* Glukosetoleranz scheinen höhere Glukosewerte während des Tages und nachts als normalgewichtige Frauen (Harmon *et al.*, 2011) und höhere Nüchternglukosewerte zu haben (Mills *et al.*, 1998; Voldner *et al.*, 2010).

Adipositas als chronische niedriggradige Entzündung ist mit erhöhtem oxidativen Stress assoziiert (Furukawa *et al.*, 2004). Dieser wird definiert als die Imbalance zwischen erhöhter Menge an reaktiven Sauerstoffverbindungen (reactive oxygen species; ROS) und mangelnder antioxidativer Abwehrkapazität der Zelle (Ray *et al.*, 2012). ROS sind auf zellulärer Ebene entstehende instabile, stark reaktive Moleküle, die vom Sauerstoff abstammen. Das Fettgewebe – die Adipozyten – scheint eine große Rolle in der Produktion der ROS zu spielen (Fernandez-Sanchez *et al.*, 2011) und führt so zu Erhöhung des oxidativen Stresses bei Adipositas. In Tiermodellen wurde gezeigt, dass oxidativer Stress zu vermehrter Insulinresistenz im Fett- und Muskelgewebe und zur Dysfunktion der Betazellen des Pankreas führt (Dokken *et al.*, 2008; Henriksen *et al.*, 2011). Die aus der Insulinresistenz resultierende Hyperglykämie bei Adipositas scheint so zu einer vermehrten Glykierung des Hämoglobins beizutragen. Auch die reaktiven Sauerstoffverbindungen selbst scheinen die Glykierung von Proteinen zu stimulieren, indem sie die Autooxidation von Glukose fördern (Jain & Palmer, 1997; Li *et al.*, 2015).

Gestationsdiabetes. Wie erwartet zeigten Schwangere mit GDM, also mit bereits gestörtem Glukosemetabolismus, und dem Risikofaktor Adipositas den höchsten prozentualen Anteil an HbA1c-Werterhöhungen bei Geburt ($\geq 5,7$ % bzw. $\geq 5,9$ %; 44,5 % bzw. 27,3 %) und den höchsten HbA1c-Mittelwert bei Geburt (5,6 %). Auch in der multiplen Regression hatten Frauen *mit GDM* ein erhöhtes Risiko für erhöhte bzw. stark erhöhte HbA1c-Werte bei Geburt gegenüber Frauen *ohne GDM*.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie, die die Effektivität der neuen IADPSG-Kriterien zur GDM-Diagnose bei italienischen Schwangeren untersuchte, maß bei Frauen *mit GDM* und einem mittlerem *BMI im Normalbereich* ein HbA1c bei Geburt von 5,1 % (SD 0,3) (Capula *et al.*, 2013). Dieser HbA1c-Wert war deutlich geringer als der HbA1c-Wert bei Geburt unserer Frauen mit GDM und normgewichtigem BMI (5,4 %). Die Diskrepanz könnte sich

durch die unterschiedlich effektiven Behandlungen des GDMs und der dadurch stattfindenden Beeinflussung der mütterlichen Blutglukose erklären. Sowohl bei Capula *et al.* als auch bei uns, bestand die Kohorte aus rein diätetisch behandelten Frauen und solcher mit Diät und Insulin.

Dass der GDM – ein Zustand der Hyperglykämie – mit erhöhten maternalen HbA1c-Werten, auch bei Geburt, einhergeht, war zu erwarten. Es wird angenommen, dass eine chronische Insulinresistenz und eine Dysfunktion der Beta-Zellen des Pankreas bei Gestationsdiabetikerinnen bereits präkonzeptionell bestehen. Durch die zusätzliche physiologische Insulinresistenz der Schwangerschaft reicht die Kompensationsfähigkeit des Pankreas dieser Frauen nicht mehr aus und führt zur Hyperglykämie (Buchanan & Xiang, 2005; Schäfer-Graf, 2011). Diese wiederum führt zu einer vermehrten Glykierung des Hämoglobins (De Rosa *et al.*, 1998).

Frauen *ohne orale Glukosetoleranztestung (oGTT/GCT)* hatten unadjustiert erhöhte OR für HbA1c-Konzentrationen bei Geburt $\geq 5,9$ % im Vergleich zu Frauen *ohne GDM* (Tabelle 13). 82,4 % der Frauen ohne oGTT/GCT in unserer Kohorte waren adipös, mit einem hohen mittleren HbA1c-Wert bei Geburt ähnlich den adipösen Frauen *mit GDM* (5,6 %). Die hohen HbA1c-Werte bei Geburt von Frauen ohne oGTT/GCT könnten daher durch den hohen Anteil an adipösen Frauen bedingt sein. Wie bereits erwähnt, haben adipöse Frauen höhere HbA1c-Werte bei Geburt und auch öfter einen GDM, der ebenfalls mit höheren HbA1c-Werten assoziiert ist. Dies legt die Vermutung nahe, dass einige undiagnostizierte Gestationsdiabetikerinnen in dieser Subpopulation (Frauen ohne oGTT/GCT) zu finden sind, die noch aus der Zeit vor Etablierung der neuen Leitlinie zur Diagnose eines Gestationsdiabetes (Kleinwechter *et al.*, 2011) in die Studienpopulation eingeschlossen wurden. Das höhere Risiko für einen alterierten Glukosemetabolismus am Ende der Schwangerschaft bei nicht getesteten Frauen zeigt, wie wichtig die Diagnose eines GDMs ist.

Interessant ist, dass das Vorhandensein einer präkonzeptionellen Adipositas mit einem höheren Risiko für erhöhte bzw. stark erhöhte HbA1c-Werte bei Geburt einhergehen zu scheint als das Vorhandensein eines GDMs. Da wir die Behandlungsstrategien bei Gestationsdiabetikerinnen in „rein diätetisch behandelt“ oder „Diät mit Insulinbehandlung“ erfasst haben, hatten wir eine Mischkohorte unterschiedlich behandelter Frauen. Eine erfolgreiche Therapiestrategie, ob diätetisch oder medikamentös, beeinflusst den Blutglukosespiegel positiv (Barnes *et al.*, 2013) und kann somit ein niedrigeres mütterliches HbA1c bei Geburt zur Folge haben. Die Behandlung der Adipositas während der Schwangerschaft ist im Gegensatz bislang weniger etabliert als die Behandlung des GDMs. Folglich wird der Glukosemetabolismus der Schwangeren mit GDM häufiger behandelt als dass der Metabolismus der „nur“ adipösen Schwangeren evaluiert und behandelt wird.

Adipositas an sich, auch ohne Glukosetoleranzstörung, scheint den Glukosestoffwechsel insbesondere im letzten Trimester zu alterieren. Knapp ein Drittel (29,4 %) unserer adipösen Frauen *ohne* den Risikofaktor GDM hatten ein HbA1c bei Geburt $\geq 5,7$ %. Die höheren HbA1c-Werte bei Geburt und somit höheren Blutglukosekonzentrationen am Ende der Schwangerschaft bei adipösen Frauen, auch ohne GDM, zeigen, dass die Behandlung der Adipositas, neben des GDMs, verstärkt in den Fokus von möglichen Therapiekonzepten geraten sollte.

4.2.3 Weitere maternale prä- und perinatale Einflussfaktoren auf erhöhte maternale HbA1c-Werte bei Geburt

Weitere mütterliche perinatale Einflussfaktoren für erhöhte HbA1c-Werte bei Geburt wurden untersucht. Eine exzessive Gewichtszunahme während der Schwangerschaft war mit einem um 89 % erhöhten Risiko für erhöhte HbA1c-Werte bei Geburt ($\geq 5,7$ %) assoziiert. Nach Adjustierung für andere Einflussfaktoren, wie den mütterlichen präkonzeptionellen BMI, verschwand diese Assoziation jedoch. Insbesondere *adipöse* Frauen nehmen exzessiv an Gewicht zu, d.h. überschreiten ihre von der IOM empfohlene Gewichtszunahme während der Schwangerschaft. Nach Adjustierung u.a. für den mütterlichen präkonzeptionellen BMI war die exzessive GWG *alleine* nicht mehr mit erhöhten HbA1c-Werten assoziiert. Dies zeigt, dass die präkonzeptionelle Adipositas *per se* schwerwiegendere Auswirkungen auf mütterliche Dysglykämien am Ende der Schwangerschaft als eine exzessive GWG zu haben scheint.

Eine ungünstige Ernährung während der Schwangerschaft scheint interessanterweise keinen signifikanten Einfluss auf erhöhte mütterliche HbA1c-Werte bei Geburt zu haben.

Auch Rauchen während der Schwangerschaft scheint in unserer Studienpopulation nicht mit höheren mütterlichen HbA1c-Werten bei Geburt assoziiert zu sein. In der Schwangerschaft ist die epidemiologische Evidenz des Rauchens als Risikofaktor für erhöhte Blutglukosewerte (bzw. GDM) limitiert – auch durch heterogenes Studiendesign bedingt (Wendland *et al.*, 2008b). Zwei Studien beobachteten geringere 1h- und 2h-Plasmaglukosewerte bei Raucherinnen im Vergleich zu Nichtraucherinnen in der Schwangerschaft (Haskins *et al.*, 2010; Wendland *et al.*, 2008a). Die etwas geringeren Glukosewerte bei schwangeren Raucherinnen könnten die nicht erhöhten HbA1c-Werte bei Geburt erklären. Nikotin scheint die Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen zu blockieren und auch die Phosphorylierung von Molekülen zu unterdrücken, die mit Insulinresistenz assoziiert sind. Dies führt zu einer verringerten Hyperglykämie-Neigung (Hotamisligil, 2003). Außerdem werden durch das Rauchen Katecholamine freigesetzt, die den Stoffwechsel von Nährstoffen ankurbeln und so zu niedrigeren Glukosewerten bei Rauchern führen könnten (Langhoff-Roos *et al.*, 1993).

4.3 Auswirkungen des maternalen HbA1c bei Geburt auf anthropometrische Parameter der Kinder bei Geburt

Die vorliegenden Ergebnisse im Rahmen der prospektiven PEACHES-Studie zeigen, dass erhöhte bzw. stark erhöhte mütterliche HbA1c-Werte ($\geq 5,7\%$ bzw. $5,9\%$) bei Geburt trotz vorherigem Ausschluss einer Störung des Glukosemetabolismus (GDM) bei Schwangeren mit präkonzeptioneller Adipositas ungünstige Auswirkungen auf das Gewicht der Kinder bei Geburt haben. Trotz Ausschluss eines GDMs nach IADPSG-Empfehlungen scheint es, als hätten diese adipösen Frauen in den letzten ca. 120 Tagen der Schwangerschaft abnorme Schwankungen im Glukosestoffwechsel, reflektiert durch ein erhöhtes HbA1c bei Geburt. Dieses erhöhte maternale HbA1c bei Geburt ist mit einem höheren Risiko für LGA-Geburten bzw. schwereren Kindern bei Geburt assoziiert. Bei normalgewichtigen Schwangeren ohne GDM und einem erhöhten HbA1c-Wert fand sich hingegen kein erhöhtes OR für LGA-Geburten. Auch adipöse Schwangere mit *Glukosestoffwechselstörung (GDM)* und erhöhten HbA1c-Werten hatten ein erhöhtes Risiko für LGA-Geburten und Kindern mit höherem Geburtsgewicht im Gegensatz zu normalgewichtigen Frauen mit GDM und erhöhten HbA1c-Werten.

Um diese OR für LGA-Geburtsgewichte zu berechnen adjustierten wir für das Rauchverhalten während der Schwangerschaft und den präkonzeptionellen BMI, da diese beiden Faktoren starken Einfluss auf das Gewicht der Kinder bei Geburt haben. Es ist bekannt, dass auch die GWG der Mutter Einfluss auf das Geburtsgewicht der Nachkommen haben kann (Goldstein *et al.*, 2018), doch ein Effekt ist deutlicher erst in den späteren Lebensjahren zu sehen (Nehring *et al.*, 2013b). Die begrenzte Adjustierung könnte die berechneten OR für LGA-Geburten leicht abgeschwächt bzw. verstärkt haben, da andere potentielle Einflüsse nicht ausgeschlossen werden können. Jedoch entschieden wir uns, für die beiden Faktoren, die erheblichen Einfluss auf das kindliche Geburtsgewicht (präkonzeptioneller BMI und Rauchverhalten während der Schwangerschaft) haben, zu adjustieren.

Die Gruppe der Frauen, die keine Glukosetoleranztestung (oGTT/GCT) während ihrer Schwangerschaft erhielten, verfolgten wir in Bezug auf die kindlichen Endpunktvariablen (LGA-Status, Geburtsgewicht, WFL-z-scores im 12. Monat) nicht weiter, da durch die seit 2011 zunehmende Übernahme der Leitlinie zur Diagnose eines GDMs (Kleinwechter *et al.*, 2011), die die Testung der Glukosetoleranz bei *allen* Schwangeren empfiehlt, diese Gruppe *in praxi* weniger relevant geworden ist.

Frauen ohne Nachweis eines Gestationsdiabetes. Bei Frauen mit dem Risikofaktor präkonzeptionelle Adipositas aber *ohne* den Risikofaktor *GDM* führten erhöhte HbA1c-Werte bei Geburt zu einem höheren Risiko für ein erhöhtes Gewicht der Kinder bei Geburt. Adipöse Schwangere ohne GDM mit einem HbA1c-Wert $\geq 5,7\%$ hatten mehr LGA-

Geburten und Kinder mit höherem Geburtsgewicht als adipöse Frauen mit einem HbA1c-Wert < 5,7 %, auch nach Adjustierung für die wichtigsten Störgrößen (präkonzeptioneller BMI, Rauchen während der Schwangerschaft). Anhand höheren Fallzahlen bestätigte sich dieses Ergebnis in einer von uns kürzlich publizierten Untersuchung der PEACHES-Studie (Ensenauer *et al.*, 2015). Möglicherweise durch die geringeren Fallzahlen (ungenügende Power) bedingt, fehlte die Signifikanz bei Verwendung des HbA1c-Grenzwerts von 5,9 %. Die Kinder normalgewichtiger Frauen ohne GDM hatten zwar ebenfalls ein erhöhtes Risiko als LGA geboren bzw. schwerer geboren zu werden, wenn die Mutter erhöhte HbA1c-Werte bei Geburt hatte. Nach Adjustierung für die wichtigsten Störfaktoren Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft sowie den präkonzeptionellen BMI innerhalb dieser Gruppe, verschwand das Risiko für die Kinder normalgewichtiger Mütter jedoch. Daher nehmen wir an, dass der Zusammenhang zwischen dem HbA1c bei Geburt der normalgewichtigen Frau und den Wachstumsparametern des Kindes durch diese Störfaktoren beeinflusst wurde und daher das erhöhte LGA-Risiko der Kinder normalgewichtiger Frauen ohne GDM nach Adjustierung verschwand.

Welche Mechanismen könnten das erhöhte Risiko für Kinder von Glukosestoffwechselgesund diagnostizierten, adipösen Schwangeren erklären?

Mütterliche Glukose wird frei über die Plazenta zum Fetus transportiert, Insulin nicht. Das sich entwickelnde fetale Pankreas antwortet auf den erhöhten Glukosetransfer mit der Produktion von Insulin (Hyperinsulinämie), welches wachstumsfördernde Effekte neben den hypoglykämischen Effekten besitzt (Pedersen, 1952). Zwar ist Glukose wichtig für das fetale Wachstum, aber für das fetale *übermäßige* Wachstum sind noch andere Nährstoffe wie Lipide oder Aminosäuren verantwortlich (Crume *et al.*, 2015; Freinkel, 1980; Schaefer-Graf *et al.*, 2008). Adipositas in der Schwangerschaft ist mit einem, über die physiologischen Änderungen der normalen Schwangerschaft hinausgehenden, veränderten Glukose- und Lipidstoffwechsel assoziiert. Die Ausprägung der *Dyslipidämie* bei adipösen Schwangeren ist vergleichbar mit der nicht-schwangerer Frauen, die am metabolischen Syndrom leiden. Es finden sich höhere Konzentrationen an TAGs, VLDL, niedrigerem HDL, höheren Leptinspiegeln und höheren Insulinspiegeln als bei schlanken Frauen (Ramsay *et al.*, 2002). Die höheren Konzentrationen an TAGs und freien Fettsäuren führen zu einem verstärkten plazentaren Transfer der Nährstoffe, da dieser konzentrationsabhängig zu sein scheint: Der Transport über die Plazenta ist abhängig von den Nährstoffkonzentrationen im mütterlichen Blut – je höher der Gradient, desto mehr Nährstoffe diffundieren ins fetale Blut (Higgins *et al.*, 2011). So liefern schwangere Frauen mit erhöhtem Körperfettanteil ihrem Fetus neben Glukose auch mehr Fettsäuren und TAGs (Oken & Gillman, 2003).

Beispielsweise untersuchten McCurdy *et al.* (2009) Nachkommen von nichtmenschlichen Primaten (Makaken), die für 2–4 Jahre prä- und perinatal der reinen Zufuhr gesättigter Fettsäuren („high-fat diet“) ausgesetzt waren. Die Nachkommen entwickelten ein lipotoxisches Milieu in der Leber mit Anzeichen von hepatisch oxidativem Stress, vereinbar mit der Entwicklung einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung sowie einer dreifach erhöhten Konzentration an TAGs in der Leber, die bis in die postnatale Phase reichte und mit einer knappen Verdopplung des Körperfettanteils der Nachkommen einherging (McCurdy *et al.*, 2009).

Die hohen TAG-Konzentrationen und FFS-Konzentrationen der Mutter tragen auch zu der Entstehung eines lipotoxischen Milieus der Plazenta bei und alterieren somit die Entwicklung und den Metabolismus der Plazenta (1.2.3), was sich möglicherweise ungünstig auf das fetale Wachstum auswirkt (Jarvie *et al.*, 2010; Saben *et al.*, 2014).

Diese hohen TAG-Konzentrationen im mütterlichen Blut können zum einen durch die verstärkte Insulinresistenz in der Spätschwangerschaft der adipösen Frau erklärt werden. Insulinresistenz an sich gilt als Störung, die mehr als nur den Glukosestoffwechsel alteriert (McGarry, 2002). Insulin beeinflusst bei Schwangeren neben der Glukosekonzentration auch die Konzentration an anderen Nährstoffen wie Lipide (Metzger *et al.*, 1980). Eine Insulinresistenz beschleunigt die Umwandlung von Glukose in FFS durch vermehrte Expression des GLUT4-Transporters, der Fettsäuresynthase und Acetyl-CoA-Carboxylase (Kersten, 2001). Als weitere Ursache für die höheren TAG-Konzentrationen adipöser Schwangerer werden die erhöhten Östrogenkonzentrationen während der Spätschwangerschaft diskutiert. Östrogen verstärkt die Sekretion von LDL und führt somit zu höheren Plasma-TAG-Konzentrationen (Alvarez *et al.*, 1996). Nicht nur die Spätschwangerschaft, sondern auch Adipositas an sich, führt zu erhöhten Östrogenkonzentrationen. Durch vermehrte Aktivität der Aromatase im Fettgewebe der adipösen Frauen werden Androgene in Östrogene umgewandelt (Denzer *et al.*, 2007). Die verstärkte Insulinresistenz sowie die höheren Östrogenkonzentrationen bei Adipositas, könnten eine Erklärung für die vermehrt zirkulierenden Lipide (neben der erhöhten Glukose) bei adipösen Schwangeren sein (Oken & Gillman, 2003; Ong *et al.*, 2008) und das frühkindliche Wachstum fördern.

Die negativen Auswirkungen der mütterlichen Hyperlipidämie auf das kindliche Wachstum wurden bereits in einigen Studien untersucht (Di Cianni *et al.*, 2005; Olmos *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2018). Beispielsweise zeigten Olmos *et al.* (2014) erst kürzlich, dass die LGA-Prävalenz bei adipösen Frauen *mit GDM* (diagnostiziert nach IADPSG-Kriterien) und guter Glukosekontrolle (definiert als HbA1c-Mittelwert < 6,0 %, gemessen alle 2 Wochen über die gesamte Schwangerschaft) jedoch erhöhten TAG-Konzentrationen im zweiten und dritten Trimester, höher als bei den normalgewichtigen Schwangeren war. Dass auch hohe

Konzentrationen an TAGs und FFS bei adipösen Frauen mit *normaler Glukosetoleranz* (diagnostiziert nach Carpenter & Coustan-Kriterien) zu höheren Geburtsgewichten der Kinder führen, zeigten Harmon *et al.* (2011).

Auch scheinen die Lipidkonzentrationen im Blut nicht nur von der Glukosekonzentration *direkt*, sondern auch durch das HbA1c beeinflusst zu werden. In einigen Studien an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Personen wurde ein linearer Zusammenhang zwischen den HbA1c-Leveln und TAG-Konzentrationen gezeigt (Faulkner *et al.*, 2006; Khan *et al.*, 2007; Ladeia *et al.*, 2006).

Zusammenfassend könnten die erhöhten mütterlichen Glukosekonzentrationen bei adipösen Schwangeren, reflektiert durch das mütterliche HbA1c bei Geburt, für eine erhöhte Konzentrationen an zirkulierenden Nährstoffen, wie TAGs, verantwortlich sein. Da diese von der Plazenta metabolisiert und zum Fetus transportiert werden, aber auch den Metabolismus und die Entwicklung der Plazenta selbst alterieren (Lipotoxizität), könnten sie für ein lipotoxisches Milieu im Fetus und wiederum für das vermehrte fetale Wachstum bei präkonzeptioneller Adipositas, auch ohne diagnostizierten GDM, verantwortlich sein.

Dass bereits milde Glukoseerhöhungen das Wachstums des Fetus ungünstig beeinflussen, wurde in der HAPO-Studie deutlich (Metzger *et al.*, 2008). Glukosekonzentrationen auch unterhalb der damaligen GDM-Diagnosekriterien, gemessen zwischen der 24. und 28. SSW, führten u.a. zu einer erhöhten LGA-Prävalenz. Aufgrund der ungünstigen Folgen für die Nachkommen bei bereits geringeren Glukosekonzentrationen wurden die Diagnosekriterien für einen GDM verschärft (Glukosekonzentrationen während des oGTT) (Metzger *et al.*, 2010). Unsere Studienpopulation wurde anhand dieser neuen IADPSG-Kriterien diagnostiziert. Es ist alarmierend, dass trotz Ausschluss eines GDMs im zweiten Trimester anhand der verschärften Diagnose-Kriterien bei adipösen Schwangeren Glukosestörungen gegen Ende der Schwangerschaft auftraten und diese negative Auswirkungen auf das Wachstum der Kinder bei Geburt hatten. In einer Untersuchung an knapp 6400 nicht-diabetischen Schwangeren wurden die Auswirkungen des 50g-Glukosetests (GCT) auf die Kinder untersucht (Yogev *et al.*, 2005). Adipöse, nicht-diabetische Schwangere hatten bereits bei Blutglukosewerten ≥ 120 mg/dl im GCT (1h-Glukosekonzentration nach Gabe von 50g Glukose) eine erhöhte LGA-Prävalenz – die normalgewichtigen, nicht-diabetischen Frauen erst ab Glukosewerten ≥ 140 mg/dl. Yogev *et al.* schlussfolgerten, dass andere Glukosegrenzwerte in Abhängigkeit des präkonzeptionellen BMIs der Mutter für die Diagnose etabliert werden sollten. Eine neuseeländische Studie untersuchte retrospektiv Frauen mit normalem 75g-oGTT und einem HbA1c-Wert $> 5,8$ % im zweiten Trimester (Rowan *et al.*, 2014). Diese Subgruppe war häufiger adipös und hatte mehr LGA-Geburten als Frauen ohne Diabetes und geringerem HbA1c. Die Autoren warfen die Frage auf, ob ein alleiniger 75g-oGTT zur GDM-

Diagnose von adipösen Frauen adäquat ist. Jedoch ist diese Studie nicht uneingeschränkt auf andere Länder anwendbar, da die strengeren IADPSG-Kriterien nicht angewandt werden konnten. Ein GDM wurde nach neuseeländischen Kriterien bei einem Nüchternblutglukosewert ≥ 99 mg/dl und einem 2h-Wert ≥ 162 mg/dl diagnostiziert.

Die Ergebnisse dieses Projekts aber zeigen, dass ein alleiniger 75g-oGTT im zweiten Trimester, auch nach den neuen, strengeren IADPSG-Kriterien, nicht ausreichend für den Ausschluss einer Dysglykämie bei Frauen mit präkonzeptioneller Adipositas ist. Erhöhte HbA1c-Werte bei Geburt, die die mittlere Glukosekonzentration der letzten Wochen der Schwangerschaft reflektieren, könnten ebenso auf mütterliche Dysglykämien bereits früher in der Schwangerschaft hinweisen.

Frauen mit Gestationsdiabetes. Kinder von adipösen Frauen mit GDM und einem HbA1c-Wert bei Geburt $\geq 5,9$ % in unserem Kollektiv hatten ein höheres Risiko als LGA geboren zu werden als Kinder von Gestationsdiabetikerinnen mit geringerem HbA1c bei Geburt. Bei Betrachtung beider HbA1c-Grenzwerte (5,7 % und 5,9 %), wurden diese Kinder auch mit einem höheren, absoluten Geburtsgewicht geboren. Aus einer vorangegangenen Studie ist bereits bekannt, dass Frauen mit einem GDM und HbA1c-Werten bei Geburt $\geq 5,6$ % ein ca. 3fach erhöhtes Risiko für eine LGA-Geburt haben (Mikkelsen *et al.*, 2011). Auch Mikkelsen *et al.* adjustierten die OR (3,78) für das Rauchverhalten und Alter der Mutter. Der präkonzeptionelle BMI der Mutter, der großen Einfluss auf das LGA-Risiko des Kindes hat (1.3 – *Erhöhter präkonzeptioneller BMI*) wurde jedoch nicht beachtet. Eine in Florida/USA durchgeführte Studie untersuchte die HbA1c-Werte, ebenfalls bei Geburt gemessen, diabetischer Frauen (GDM nach NDDG-Kriterien und präexistenter Diabetes mellitus) (Holmstrom *et al.*, 2012). Das mütterliche HbA1c bei Geburt wurde als Prädiktor für eine Makrosomie des Kindes gewertet. Diabetische Frauen mit einem HbA1c-Wert $> 6,4$ % bei Geburt gebären häufiger makrosome Kinder. Dieser Grenzwert ist auffallend höher als der in unserer Kohorte und in der Studie von Mikkelsen *et al.* verwendete. Holmstrom *et al.* schlossen neben Frauen mit GDM auch Frauen mit präexistenten Diabetes mellitus in ihre Untersuchung ein. Frauen mit präexistentem Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 haben im Allgemeinen höhere HbA1c-Werte in der Schwangerschaft als Frauen mit GDM (Jensen *et al.*, 2009; Katon *et al.*, 2011). Durch die von Holmstrom *et al.* verwendete „Mischkohorte“ aus Schwangeren mit präexistentem Diabetes mellitus und GDM lassen sich die höheren HbA1c-Werte bzw. der höhere HbA1c-Grenzwert erklären.

Im Gegensatz zu den veröffentlichten Studien erfassten wir die mütterlichen HbA1c-Werte bei Geburt und die kindlichen Parameter jeweils separat für den präkonzeptionellen BMI der Mutter. Es wurde deutlich, dass dies von Bedeutung ist, denn im Gegensatz zu den *adipösen* Gestationsdiabetikerinnen hatten *normalgewichtige* Gestationsdiabetikerinnen und erhöhten bzw. stark erhöhten HbA1c-Werten bei Geburt *kein* höheres Risiko für LGA-

Geburten bzw. höhere Geburtsgewichte. Das höhere Risiko für die Kinder fehlte bei den normalgewichtigen Frauen im Gegensatz zu ihren adipösen Gegenspielerinnen, obwohl auch die normalgewichtigen Frauen eine Glukosestoffwechselstörung (GDM) aufwiesen und diese alleine bereits mit höheren HbA1c-Werten der Mutter bei Geburt assoziiert ist (3.3.4).

4.4 Auswirkungen des maternalen HbA1c bei Geburt auf anthropometrische Parameter der Kinder im 12. Monat

Erhöhte und stark erhöhte HbA1c-Werte bei Geburt ($\geq 5,7\%$ bzw. $\geq 5,9\%$) waren sowohl bei Frauen mit GDM als auch bei Frauen ohne GDM kein Prädiktor für höhere WFL z-scores der Nachkommen im 12. Lebensmonat, auch nach Adjustierung für potentielle Störfaktoren. Wir berechneten Faktoren ein, die das Geburtsgewicht der Kinder erheblich beeinflusst haben könnten (Rauchen während der Schwangerschaft, präkonzeptioneller BMI der Mutter), auch wenn wir für das Geburtsgewicht selbst nicht adjustierten, das als Risikofaktor für eine spätere Adipositas gelten kann (1.3 – *Erhöhtes Geburtsgewicht*). So könnten die Regressionskoeffizienten für die WFL z-scores im 12. Monat der Kinder leicht zu hoch oder niedrig ausgefallen sein. Da Stillen als erheblicher Einflussfaktor für die weitere Gewichtsentwicklung der Kinder gilt (von Kries *et al.*, 1999) entschieden wir uns für auch für diesen Faktor zu adjustieren.

Eine Untersuchung an nicht-diabetischen Pima-Indianerinnen und deren Nachkommen zeigte einen Zusammenhang zwischen mütterlicher Glukosekonzentration ≥ 140 mg/dl (gemessen im zweiten Trimester) und dem Gewicht der Kinder im Alter von fünf Jahren (Pettitt *et al.*, 1991). Auch Hillier *et al.* (2007) zeigten, dass erhöhte mütterliche Glukosekonzentrationen (1h-Wert; 122–140 mg/dl), noch geringer als die GDM-Kriterien (NDDG-Kriterien, gemessen im zweiten Trimester), mit einem erhöhten Risiko für BMI-Werte $> 85.$ bzw. 95. Perzentile im Alter von 5–7 Jahren einhergehen. Eine weitere Studie untersuchte Frauen ohne GDM (Diagnose nach Carpenter & Coustan-Kriterien) mit einem mittleren präkonzeptionellen BMI im Normalgewichtsbereich ($24,3$ kg/m²) und deren Kinder im Alter von drei Jahren (Deierlein *et al.*, 2011). Bei mütterlichen Glukosekonzentrationen ≥ 130 mg/dl (gemessen im zweiten Trimester) war das Risiko für kindliche BMI z-scores $\geq 85.$ Perzentile mit drei Jahren um ca. das Zweifache erhöht, auch nach Adjustierung für den präkonzeptionellen BMI der Mutter und den Geburtsgewicht z-scores. Erst kürzlich zeigten Kubo *et al.* (2014), dass Mädchen im Alter von 6–8 Jahren öfter die 85. Perzentile des kindlichen BMI z-scores überschritten, wenn ihre Mutter hyperglykämisch war, gemessen zwischen der 24. und 26. SSW (Glukosewerte > 120 mg/dl). Die Daten wurden u.a. adjustiert für den mütterlichen präkonzeptionellen BMI und das mütterliche Alter bei Geburt.

Im Einklang mit unseren Auswertungen waren die Ergebnisse folgender Studien, auch wenn der Zusammenhang zwischen maternaler Hyperglykämie und dem BMI des Kindes früher in der Schwangerschaft – zum Zeitpunkt des oGTT – untersucht wurde und nicht erst am Ende der Schwangerschaft.

Im Rahmen der Belfast HAPO-Studie wurden mütterliche Glukosewerte in der 28. SSW gemessen im Rahmen eines 75g-oGTT (Pettitt *et al.*, 2010). Sowohl Nüchternglukosewerte und die nach ein und zwei Stunden gemessenen Glukosekonzentrationen korrelierten *nicht* mit den BMI z-scores $\geq 85.$ und $\geq 95.$ Perzentile der Kinder im Alter von 24 Monaten. Auch Knight *et al.* (2007) maßen die Glukosewerte von nicht-diabetischen Schwangeren in der 28. SSW und kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Die Nüchternglukosewerte korrelierten *nicht* mit den BMI-Werten der Kinder im Alter von 12 Wochen, 12 Monaten und 24 Monaten. Selbst Nachkommen von Frauen mit einem diagnostizierten GDM, also einem Zustand der Hyperglykämie, waren im Alter von 12 und 24 Monaten normalgewichtig (Silverman *et al.*, 1991).

Wie lässt sich die Diskrepanz bezüglich der kindlichen Adipositasentwicklung nach Geburt zwischen oben genannten Studien und unseren Ergebnissen erklären? Die in den Studien unterschiedlich als hoch definierte Glukosekonzentrationen und der Zeitpunkt der Messung des mütterlichen HbA1c könnten die Diskrepanz der Ergebnisse erklären. Es scheint jedoch, dass das kindliche Alter stärker mit dem Auftreten von Adipositas in der Kindheit zusammenhängt, denn in den vorliegenden Ergebnissen der PEACHES-Studie waren die Kinder 12 Monate alt, d.h. jünger als die Kinder von Studien, die eine positive Assoziation zwischen mütterlicher Glukosekonzentration und der Adipositasentwicklung der Kinder verzeichneten (Deierlein *et al.*, 2011; Hillier *et al.*, 2007; Knight *et al.*, 2007; Pettitt *et al.*, 1991). Mit 12 Monaten waren unsere Teilnehmer ungefähr in dem gleichen Alter, in welchem die Kinder von Studien waren, die ebenfalls keinen Zusammenhang von mütterlicher Glukosekonzentration in der Schwangerschaft und kindlicher Gewichtsentwicklung feststellten (Knight *et al.*, 2007; Pettitt *et al.*, 2010; Silverman *et al.*, 1991). Aus den oben genannten Ergebnissen lässt sich schließen, dass die mütterlichen Glukosekonzentrationen während der Schwangerschaft die Adipositasentwicklung der Kinder erst langfristig zu beeinflussen scheinen und sich daher, abhängig vom Alter der Kinder, unterscheiden.

Auch andere beeinflussende Faktoren, neben dem mütterlichen Glukosemetabolismus in der Schwangerschaft, müssen in Betracht gezogen werden. Hierzu gehören beispielsweise die Bewegungs- und Ernährungsgewohnheiten des Kindes während des ersten Lebensjahrs. In der vorliegenden Studie wurde das Aktivitätslevel der Kinder nicht quantifiziert, da es sehr schwierig ist dieses bereits im ersten Lebensjahr zu erfassen. Um die Ernährungsgewohnheiten der Kinder bis zum 12. Lebensmonat zu evaluieren, wurde

das Stillverhalten der Mutter als Störgröße beachtet. Wie bereits erwähnt, hat das Stillverhalten erheblichen Einfluss auf das Wachstum des Kindes (4.1 – *Stillen*). Auch der mütterliche präkonzeptionelle BMI – unabhängig vom Glukosemetabolismus in der Schwangerschaft – hängt stark mit der Gewichtsentwicklung der Kinder im späteren Alter zusammen (1.3 – *Erhöhter präkonzeptioneller BMI*). Um den alleinigen Effekt des mütterlichen Glukosemetabolismus im letzten Trimester (HbA1c-Wert bei Geburt) zu beurteilen und nicht den starken Effekt des mütterlichen präkonzeptionellen BMIs, verglichen wir die Auswirkungen des erhöhten mütterlichen HbA1c bei Geburt jeweils nur zwischen adipösen Frauen und separat zwischen normalgewichtigen Frauen.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse dieser Promotionsarbeit an, dass der maternale Glukosestoffwechsel am Ende der Schwangerschaft keinen Einfluss auf das kindliche Gewicht im 12. Lebensmonat zu haben scheint, möglicherweise jedoch die weitere Gewichtsentwicklung beeinflussen könnte. Die Untersuchung der Kinder im späteren Alter ist Gegenstand zukünftiger Analysen.

4.5 Stärken und Limitierungen

Unsere Ergebnisse basieren auf prospektiv erhobenen Daten einer großen Mutter-Kind-Kohorte, in der wir eine Vielzahl von maternalen und kindlichen Einflussgrößen erfassten. Hierdurch konnten wir in multiplen Regressionsanalysen für viele potentielle Störfaktoren adjustieren. Die Einfluss- und Endpunktgrößen wurden aus medizinischen Aufzeichnungen erhoben sowie durch geschultes Personal gemessen. Eine Erinnerungsverzerrung (recall bias) war aufgrund des prospektiven Studiendesigns weniger relevant.

Die anthropometrischen Daten des Kindes (Geburtsgewicht, LGA) und die Informationen zu mütterlicher Größe, ihrem Gewichtsverlauf während der Schwangerschaft und das Gestationsalter entnahmen wir dem Mutterpass, dem Geburtenprotokoll sowie dem Kinderuntersuchungsheft. Da uns diese Dokumente als Primär- und Originalquelle vorlagen, wurde so eine hohe Qualität der Daten gewährleistet. Die übertragenen und in die Datenbank eingegebenen Informationen wurden von Mitarbeitern des Studienteams zweifach geprüft und kontrolliert.

Der präkonzeptionelle BMI der Frau wurde aus Angaben der Mutter, die im Mutterpass vom Gynäkologen festgehalten wurden, berechnet, wobei eine hohe Korrelation zwischen der mütterlichen Angabe und den gemessenen BMI-Werten beim ersten Besuch des Gynäkologen bestand ($r=0,99$, $p < 0,001$). Eine weitere große Stärke dieser Promotionsarbeit gegenüber anderen Publikationen ist die Bewertung der Glukosetoleranztestungen (oGTT) anhand der aktuell geltenden IADPSG-Kriterien (Metzger *et al.*, 2010). Wir reevaluierten die Ergebnisse der Glukosetoleranztestungen anhand der IADPSG-Kriterien, sodass Einheitlichkeit bezüglich der Diagnosekriterien

bestand. Die Ergebnisse des oGTT erhielten wir schriftlich von den Gynäkologen oder den Diabetologen der Frauen.

Das mütterliche HbA1c bei Geburt kann durch vielerlei physiologische und pathologische Zustände beeinflusst werden: Ethnizität, Alter oder Erkrankungen, die das Überleben der Erythrozyten beeinflussen, können zu hoher und niedriger Glykierung führen (Sacks & John, 2014). Um die dadurch verursachten Unterschiede in der HbA1c-Messung gering zu halten, überprüften wir das mütterliche Blut auf Eisenmangel und Thalassämie. Durch die überwiegend kaukasischen Teilnehmerinnen wurde der Einfluss der Ethnizität auf das maternale HbA1c minimiert. Durch die einheitliche Verwendung von EDTA-Monovetten mit venösem Blut der Mutter für die HbA1c-Messung, die Lagerung der Blutproben bei + 4 °C und den raschen Transport in das zentrale Labor wurde die präanalytische Variabilität minimiert. Auch die analytische Variabilität wurde begrenzt durch die monozentrische Messung des HbA1c mittels HPLC gemäß dem National Glycohemoglobin Standardization Programm, d.h. einer evaluierten, standardisierten Methode (Sacks *et al.*, 2011).

Die Daten für potentielle Störfaktoren wurden doppelt, d.h. per Telefoninterview und einem Fragebogen kurz nach Geburt, erhoben und auf Plausibilität geprüft. Durch diese Doppelerhebung wurden Diskrepanzen minimiert.

Die Informationen zu Ernährung während der Schwangerschaft wurden 6–8 Wochen *postpartum*, d.h. retrospektiv, erhoben. Diese Angaben waren sehr spezifisch, um die Ernährung während der einzelnen Trimester zu evaluieren. Da diese allein auf dem Gedächtnis der Mutter beruhen, könnten die Angaben theoretisch zu einer Erinnerungsverzerrung (*recall bias*) geführt haben. Der FFQ wurde nur durch einen Interviewer durchgeführt – der Interviewer-Bias wurde so minimiert. Die mündliche Befragung führt zu höheren Antwortraten als eine schriftliche Befragung und könnte zu spontaneren und gegebenenfalls weniger verfälschten Antworten führen (Fox *et al.*, 1992). Zwar erfassten wir die Ernährung der Mutter während der Schwangerschaft, jedoch könnte auch das Bewegungsverhalten während der Schwangerschaft Einfluss auf den mütterlichen Metabolismus haben. Dieses wurde jedoch nicht erfasst, da wir die Frauen in der Regel erst vier Wochen oder kürzer vor Geburt in die Studie einschlossen.

5 Ausblick

„Der Mutterleib könnte wichtiger als das Zuhause sein.“ (Barker, 1990)

Es hat sich gezeigt, dass das Gebiet der perinatalen Programmierung in der prä- und frühen postnatalen Periode immer wichtiger für die Prävention der rasanten Ausbreitung von Adipositas in der Kindheit und bei Erwachsenen wird. Insbesondere der erhöhte mütterliche präkonzeptionelle BMI – Adipositas in der Schwangerschaft – als Einflussfaktor gerät zunehmend in den Fokus.

Die Ergebnisse der vorliegenden Promotionsarbeit werfen die Frage nach einer optimierten Diagnosestrategie für adipöse Frauen während ihrer Schwangerschaft auf, denn die empfohlene Abklärung auf einen GDM im zweiten Trimester der Schwangerschaft scheint aktuell nicht ausreichend zu sein, um glykometabolische Risikozustände/Dysglykämien bei adipösen Schwangeren zu identifizieren. Die erhöhten HbA1c-Werte bei Geburt bei adipösen Frauen zeigen, dass noch im letzten Drittel der Schwangerschaft, unabhängig eines GDMs, Dysglykämien bestehen. Eine erneuter oGTT – im *dritten* Trimester – für diese Risikogruppe könnte als eine Möglichkeit in Betracht gezogen werden. Nicht außer Acht gelassen werden sollte jedoch, dass ein weiterer oGTT als großer Kostenfaktor und Mehraufwand für Patientin und Arzt ins Gewicht fällt und so eine Etablierung in der Praxis zusätzlich erschweren würde.

Unter dem Stichwort "personalisierte" Medizin ist ein anderer Diagnoseansatz für die Hochrisikogruppe der Schwangeren mit präkonzeptioneller Adipositas zu bedenken – die Etablierung *spezifischer* Glukosegrenzwerte im oGTT des *zweiten Trimesters* für *adipöse* Schwangere. Hierdurch könnten adipöse Schwangere mit Dysglykämien früher identifiziert werden, um mögliche Interventionen zur Verbesserung des Glukosemetabolismus zu etablieren und so auf das kindliche Outcome Einfluss zu nehmen. Als Marker für mütterliche Dysglykämien am Ende der Schwangerschaft könnte die Messung des maternalen HbA1c bei Geburt eine Rolle als Indikator für das kindliche Geburtsgewicht spielen. Ob das maternale HbA1c bei Geburt Einfluss auf das kindliche Gewicht nach dem 12. Lebensmonat hat, erfordert weitere Untersuchungen.

Zahlreiche Metaanalysen und Reviews von randomisiert kontrollierten Studien der letzten Jahre mussten feststellen, dass Lebensstil- und Ernährungsinterventionen zur Reduktion des mütterlichen Gewichts während der Schwangerschaft bzw. der exzessiven GWG von adipösen Schwangeren kaum Erfolge zeigten und auch die Prävalenz von LGA-Geburtsgewichten nicht reduzieren konnten (Agha *et al.*, 2014; Dodd *et al.*, 2010; Oteng-Ntim *et al.*, 2012; Quinlivan *et al.*, 2011; Tanentsapf *et al.*, 2011).

In der erst kürzlich veröffentlichten UPBEAT (UK Pregnancy Better Eating and Activity Trial)-Studie wurden die Auswirkungen von Ernährungs- und Sportinterventionen während der Schwangerschaft auf das mütterliche und kindliche Outcome evaluiert (Poston *et al.*, 2015). 1555 adipöse Frauen wurden in einen Standard- sowie Interventionsarm randomisiert. Die Interventionsgruppe wurde acht Wochen anhand von wöchentlichen Schulungen zu Bewegungs- und Ernährungsverhalten begleitet. Ziel war es die Glukosetoleranz der Frau durch Verhaltensänderung zu verbessern. Zwar zeigte sich u.a. eine Verbesserung der körperlichen Aktivität und der Ernährung der Frauen im Interventionsarm, bewertet mittels eines FFQs. Die primären Endpunktgrößen „Entwicklung eines GDMs“ und die „Inzidenz an LGA-Geburten“ wurden jedoch nicht beeinflusst. Die Autoren schlossen daraus, dass adipöse Schwangere zu gesunder Ernährung und körperlicher Betätigung animiert werden sollten, aber auch die Etablierung optimaler Diagnosekriterien für einen GDM maßgeblich ist (Poston *et al.*, 2015).

Weitere prospektive Studien sind aktuell in Durchführung. Eine groß angelegte Interventionsstudie (GeliS – Gesund leben in der Schwangerschaft) soll ebenfalls die Auswirkungen von Lebensstilinterventionen während der Schwangerschaft vor allem die mütterliche GWG, aber auch ihren BMI sowie das Outcome der Nachkommen erfassen (Rauh *et al.*, 2014). Im Gegensatz zum mütterlichen Ernährungs- und Bewegungsverhalten während der Schwangerschaft konnte die Prävalenz an Makrosomie durch *invasive* Eingriffe während der adipösen Schwangerschaft reduziert werden, indem die Schwangeren durch eine Adipositas-chirurgische Operation signifikant an Gewicht verloren (Kral *et al.*, 2006; Smith *et al.*, 2009).

Der bei adipösen Schwangeren mit einer erhöhten Prävalenz vorkommende GDM scheint – im Gegensatz zur Adipositas – durch weniger invasive Maßnahmen behandelbar (Horvath *et al.*, 2010; Poolsup *et al.*, 2014). Insbesondere durch Einstellung der mütterlichen Blutglukosekonzentrationen konnten die Folgen für die Kinder (LGA-Geburtsgewichte) verringert werden. Zukünftige Forschungsstrategien sollten sich daher mit individuellen, optimierten GDM-Diagnosestrategien für diese Hochrisikogruppe der adipösen Schwangeren befassen.

6 Literaturverzeichnis

- Ackermann, RT, Cheng, YJ, Williamson, DF, & Gregg, EW. (2011). Identifying adults at high risk for diabetes and cardiovascular disease using hemoglobin A1c National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Am J Prev Med*, 40(1), 11-17.
- Agha, M, Agha, RA, & Sandell, J. (2014). Interventions to reduce and prevent obesity in pre-conceptual and pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 9(5), e95132.
- Alvarez, JJ, Montelongo, A, Iglesias, A, Lasuncion, MA, & Herrera, E. (1996). Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *J Lipid Res*, 37(2), 299-308.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2013). (ACOG): Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, 122(2 Pt 1), 406-416.
- American Diabetes Association. (2014). ADA. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 37 Suppl 1, S14-80.
- American Diabetes Association, A. (2015). American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015. *Diabetes Care*, 38 (Suppl 1), S1-93.
- Amir, LH, & Donath, S. (2007). A systematic review of maternal obesity and breastfeeding intention, initiation and duration. *BMC Pregnancy Childbirth*, 7, 9.
- Amir, LH, & Donath, SM. (2002). Does maternal smoking have a negative physiological effect on breastfeeding? The epidemiological evidence. *Birth*, 29(2), 112-123.
- Anderson, AS. (2001). Symposium on 'nutritional adaptation to pregnancy and lactation'. Pregnancy as a time for dietary change? *Proc Nutr Soc*, 60(4), 497-504.
- Anthony, RV, Pratt, SL, Liang, R, & Holland, MD. (1995). Placental-fetal hormonal interactions: impact on fetal growth. *J Anim Sci*, 73(6), 1861-1871.
- Anzman, SL, Rollins, BY, & Birch, LL. (2010). Parental influence on children's early eating environments and obesity risk: implications for prevention. *Int J Obes (Lond)*, 34(7), 1116-1124.
- Arenz, S, Ruckerl, R, Koletzko, B, & von Kries, R. (2004). Breast-feeding and childhood obesity--a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(10), 1247-1256.
- Astbury, J, Brown, S, Lumley, J, & Small, R. (1994). Birth events, birth experiences and social differences in postnatal depression. *Aust J Public Health*, 18(2), 176-184.
- Barker, DJ. (1990). The fetal and infant origins of adult disease. *Bmj*, 301(6761), 1111.
- Barker, DJ, Winter, PD, Osmond, C, Margetts, B, & Simmonds, SJ. (1989). Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*, 2(8663), 577-580.
- Bayerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung in der stationären Versorgung. (2017). Bayerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung in der stationären Versorgung, 2017. Geburtshilfe. Jahresauswertung 2017. Modul 16/1. Bayern gesamt.
- Beyerlein, A, Nehring, I, Rosario, AS, & von Kries, R. (2012). Gestational diabetes and cardiovascular risk factors in the offspring: results from a cross-sectional study. *Diabet Med*, 29(3), 378-384.
- Black, MH, Sacks, DA, Xiang, AH, & Lawrence, JM. (2013). The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. *Diabetes Care*, 36(1), 56-62.
- Bray, GA. (1989). Classification and evaluation of the obesities. *Med Clin North Am*, 73(1), 161-184.
- Bronstein, MN, Mak, RP, & King, JC. (1996). Unexpected relationship between fat mass and basal metabolic rate in pregnant women. *Br J Nutr*, 75(5), 659-668.
- Buchanan, TA, & Xiang, AH. (2005). Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 115(3), 485-491.

- Burdette, HL, Whitaker, RC, Hall, WC, & Daniels, SR. (2006). Breastfeeding, introduction of complementary foods, and adiposity at 5 y of age. *Am J Clin Nutr*, 83(3), 550-558.
- Butler, NR, Goldstein, H, & Ross, EM. (1972). Cigarette smoking in pregnancy: its influence on birth weight and perinatal mortality. *Br Med J*, 2(5806), 127-130.
- Butte, NF. (2000). Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*, 71(5 Suppl), 1256S-1261S.
- Butte, NF, Ellis, KJ, Wong, WW, Hopkinson, JM, & Smith, EO. (2003). Composition of gestational weight gain impacts maternal fat retention and infant birth weight. *Am J Obstet Gynecol*, 189(5), 1423-1432.
- Butte, NF, Wong, WW, Treuth, MS, Ellis, KJ, & O'Brian Smith, E. (2004). Energy requirements during pregnancy based on total energy expenditure and energy deposition. *Am J Clin Nutr*, 79(6), 1078-1087.
- Calcaterra, V, Klersy, C, Muratori, T, Telli, S, Caramagna, C, Scaglia, F, . . . Larizza, D. (2008). Prevalence of metabolic syndrome (MS) in children and adolescents with varying degrees of obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 68(6), 868-872.
- Campos, AC, Chen, M, & Meguid, MM. (1989). Comparisons of body composition derived from anthropometric and bioelectrical impedance methods. *J Am Coll Nutr*, 8(6), 484-489.
- Capula, C, Chiefari, E, Vero, A, Arcidiacono, B, Iritano, S, Puccio, L, . . . Vero, R. (2013). Gestational diabetes mellitus: screening and outcomes in southern Italian pregnant women. *ISRN Endocrinol*, 2013, 387495.
- Catalano, P, Ashmead, GG, Huston-Presley, L, & Amini, SB. (2005). The obesity cycle comes full circle: increasing trends in birth weight. Diabetes in Pregnancy Study Group 37th Annual Meeting, 15–18 September 2005, Myconos, Greece. Abstract 15. .
- Catalano, PM. (2003). Obesity and pregnancy--the propagation of a vicious cycle? *J Clin Endocrinol Metab*, 88(8), 3505-3506.
- Catalano, PM, & Ehrenberg, HM. (2006). The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. *BJOG*, 113(10), 1126-1133.
- Catalano, PM, Farrell, K, Thomas, A, Huston-Presley, L, Mencin, P, de Mouzon, SH, & Amini, SB. (2009). Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *Am J Clin Nutr*, 90(5), 1303-1313.
- Catalano, PM, Hoegh, M, Minium, J, Huston-Presley, L, Bernard, S, Kalhan, S, & Hauguel-De Mouzon, S. (2006). Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia*, 49(7), 1677-1685.
- Catalano, PM, McIntyre, HD, Cruickshank, JK, McCance, DR, Dyer, AR, Metzger, BE, . . . Group, HSCR. (2012). The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*, 35(4), 780-786.
- Catalano, PM, Roman, NM, Tyzbir, ED, Merritt, AO, Driscoll, P, & Amini, SB. (1993). Weight gain in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol*, 81(4), 523-528.
- Catalano, PM, & Shankar, K. (2017). Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *Bmj*, 356, j1.
- Catalano, PM, Tyzbir, ED, Roman, NM, Amini, SB, & Sims, EA. (1991). Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 165(6 Pt 1), 1667-1672.
- Cedergren, MI. (2004). Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*, 103(2), 219-224.
- Chmitorz, A, von Kries, R, Rasmussen, KM, Nehring, I, & Ensenauer, R. (2012). Do trimester-specific cutoffs predict whether women ultimately stay within the Institute of Medicine/National Research Council guidelines for gestational weight gain? Findings of a retrospective cohort study. *Am J Clin Nutr*, 95(6), 1432-1437.
- Clopper, CJ, & Pearson, ES. (1934). The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika*, 26, 404-413.

- Cole, TJ, & Green, PJ. (1992). Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med*, 11(10), 1305-1319.
- Coustan, DR. (2014). Diagnosis of gestational diabetes. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 244, 27-33; discussion 32-23.
- Crowther, CA, Hiller, JE, Moss, JR, McPhee, AJ, Jeffries, WS, & Robinson, JS. (2005). Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 352(24), 2477-2486.
- Crume, TL, Shapiro, AL, Brinton, JT, Glueck, DH, Martinez, M, Kohn, M, . . . Dabelea, D. (2015). Maternal Fuels and Metabolic Measures during Pregnancy and Neonatal Body Composition: The Healthy Start Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(4), 1672-1680.
- Curhan, GC, Willett, WC, Rimm, EB, Spiegelman, D, Ascherio, AL, & Stampfer, MJ. (1996). Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation*, 94(12), 3246-3250.
- Daniels, SR, Khoury, PR, & Morrison, JA. (1997). The utility of body mass index as a measure of body fatness in children and adolescents: differences by race and gender. *Pediatrics*, 99(6), 804-807.
- De Rosa, MC, Sanna, MT, Messina, I, Castagnola, M, Galtieri, A, Tellone, E, . . . Giardina, B. (1998). Glycated human hemoglobin (HbA1c): functional characteristics and molecular modeling studies. *Biophys Chem*, 72(3), 323-335.
- Deierlein, AL, Siega-Riz, AM, Chantala, K, & Herring, AH. (2011). The association between maternal glucose concentration and child BMI at age 3 years. *Diabetes Care*, 34(2), 480-484.
- Dennedy, MC, Avalos, G, O'Reilly, MW, O'Sullivan, EP, Gaffney, G, & Dunne, F. (2012). ATLANTIC-DIP: raised maternal body mass index (BMI) adversely affects maternal and fetal outcomes in glucose-tolerant women according to International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) criteria. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(4), E608-612.
- Denzer, C, Weibel, A, Mucche, R, Karges, B, Sorgo, W, & Wabitsch, M. (2007). Pubertal development in obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*, 31(10), 1509-1519.
- Devlieger, R, Benhalima, K, Damm, P, Van Assche, A, Mathieu, C, Mahmood, T, . . . Bogaerts, A. (2016). Maternal obesity in Europe: where do we stand and how to move forward?: A scientific paper commissioned by the European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 201, 203-208.
- Di Cianni, G, Miccoli, R, Volpe, L, Lencioni, C, Ghio, A, Giovannitti, MG, . . . Del Prato, S. (2005). Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance. *Diabet Med*, 22(1), 21-25.
- Dodd, JM, Grivell, RM, Crowther, CA, & Robinson, JS. (2010). Antenatal interventions for overweight or obese pregnant women: a systematic review of randomised trials. *BJOG*, 117(11), 1316-1326.
- Dokken, BB, Saengsirisuwan, V, Kim, JS, Teachey, MK, & Henriksen, EJ. (2008). Oxidative stress-induced insulin resistance in rat skeletal muscle: role of glycogen synthase kinase-3. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 294(3), E615-621.
- Dörner, G. (1975). Perinatal hormone levels and brain organization; in Stumpf W., Grant LD. (Hrsg): *Anatomical Neuroendocrinology* (245-252). Basel: Karger.
- Duncan, M. (1882). On puerperal diabetes. . *Trans. Obstet. Soc. Lond.*(24), 256-285.
- Duran, A, Saenz, S, Torrejon, MJ, Bordiu, E, Del Valle, L, Galindo, M, . . . Calle-Pascual, AL. (2014). Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: the St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care*, 37(9), 2442-2450.
- Ehrenberg, HM, Huston-Presley, L, & Catalano, PM. (2003). The influence of obesity and gestational diabetes mellitus on accretion and the distribution of adipose tissue in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 189(4), 944-948.

- El-Chaar, D, Finkelstein, SA, Tu, X, Fell, DB, Gaudet, L, Sylvain, J, . . . Walker, M. (2013). The impact of increasing obesity class on obstetrical outcomes. *J Obstet Gynaecol Can*, 35(3), 224-233.
- Ensenauer, R, Brandlhuber, L, Burgmann, M, Sobotzki, C, Zwafink, C, Anzill, S, . . . von Kries, R. (2015). Obese Nondiabetic Pregnancies and High Maternal Glycated Hemoglobin at Delivery as an Indicator of Offspring and Maternal Postpartum Risks: The Prospective PEACHES Mother-Child Cohort. *Clin Chem*, 61(11), 1381-1390.
- Ensenauer, R, Chmitorz, A, Riedel, C, Fenske, N, Hauner, H, Nennstiel-Ratzel, U, & von Kries, R. (2013). Effects of suboptimal or excessive gestational weight gain on childhood overweight and abdominal adiposity: results from a retrospective cohort study. *Int J Obes (Lond)*, 37(4), 505-512.
- Ensenauer, R, Gmach, J, Nehring, I, & von Kries, R. (2012). Increased hemoglobin a1c in obese pregnant women after exclusion of gestational diabetes. *Clin Chem*, 58(7), 1152-1154.
- Faulkner, MS, Chao, WH, Kamath, SK, Quinn, L, Fritschi, C, Maggiore, JA, . . . Reynolds, RD. (2006). Total homocysteine, diet, and lipid profiles in type 1 and type 2 diabetic and nondiabetic adolescents. *J Cardiovasc Nurs*, 21(1), 47-55.
- Fernandez-Sanchez, A, Madrigal-Santillan, E, Bautista, M, Esquivel-Soto, J, Morales-Gonzalez, A, Esquivel-Chirino, C, . . . Morales-Gonzalez, JA. (2011). Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci*, 12(5), 3117-3132.
- Ferrara, A, Hedderson, MM, Quesenberry, CP, & Selby, JV. (2002). Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the national diabetes data group or the carpenter and coustan plasma glucose thresholds. *Diabetes Care*, 25(9), 1625-1630.
- Ferraro, ZM, Barrowman, N, Prud'homme, D, Walker, M, Wen, SW, Rodger, M, & Adamo, KB. (2012). Excessive gestational weight gain predicts large for gestational age neonates independent of maternal body mass index. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 25(5), 538-542.
- Fox, TA, Heimendinger, J, & Block, G. (1992). Telephone surveys as a method for obtaining dietary information: a review. *J Am Diet Assoc*, 92(6), 729-732.
- Freedman, DS, Dietz, WH, Srinivasan, SR, & Berenson, GS. (1999). The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*, 103(6 Pt 1), 1175-1182.
- Freedman, DS, Khan, LK, Serdula, MK, Dietz, WH, Srinivasan, SR, & Berenson, GS. (2005). The relation of childhood BMI to adult adiposity: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*, 115(1), 22-27.
- Freeman, DJ. (2010). Effects of maternal obesity on fetal growth and body composition: implications for programming and future health. *Semin Fetal Neonatal Med*, 15(2), 113-118.
- Freinkel, N. (1980). Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes*, 29(12), 1023-1035.
- Friedman, JE. (2018). Developmental Programming of Obesity and Diabetes in Mouse, Monkey, and Man in 2018: Where Are We Headed? *Diabetes*, 67(11), 2137-2151.
- Furukawa, S, Fujita, T, Shimabukuro, M, Iwaki, M, Yamada, Y, Nakajima, Y, . . . Shimomura, I. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*, 114(12), 1752-1761.
- Gardner, B, Wardle, J, Poston, L, & Croker, H. (2011). Changing diet and physical activity to reduce gestational weight gain: a meta-analysis. *Obes Rev*, 12(7), e602-620.
- Garn, SM, & Clark, DC. (1976). Trends in fatness and the origins of obesity Ad Hoc Committee to Review the Ten-State Nutrition Survey. *Pediatrics*, 57(4), 443-456.
- Garrow, JS. (1988). *Obesity and related diseases*. London: Churchill Livingstone.
- Gemeinsamer Bundesausschuss. (2011). Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) in der Fassung vom 10. Dezember 1985, zuletzt geändert am 19. Mai 2011, Bundesanzeiger Nr. 124, S.

2894. Verfügbar unter <https://www.gba.de/informationen/richtlinien/19/#tab/historie>, aufgerufen am 03.04.2014.
- Gilliland, FD, Berhane, K, Islam, T, McConnell, R, Gauderman, WJ, Gilliland, SS, . . . Peters, JM. (2003). Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol*, 158(5), 406-415.
- Gillman, MW, Rifas-Shiman, S, Berkey, CS, Field, AE, & Colditz, GA. (2003). Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics*, 111(3), e221-226.
- Godfrey, KM, Reynolds, RM, Prescott, SL, Nyirenda, M, Jaddoe, VW, Eriksson, JG, & Broekman, BF. (2017). Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5(1), 53-64.
- Goldstein, RF, Abell, SK, Ranasinha, S, Misso, ML, Boyle, JA, Harrison, CL, . . . Teede, HJ. (2018). Gestational weight gain across continents and ethnicity: systematic review and meta-analysis of maternal and infant outcomes in more than one million women. *BMC Med*, 16(1), 153.
- Hagopian, WA, Erlich, H, Lernmark, A, Rewers, M, Ziegler, AG, Simell, O, . . . Group, TS. (2011). The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY): genetic criteria and international diabetes risk screening of 421 000 infants. *Pediatr Diabetes*, 12(8), 733-743.
- Halberg, N, Wernstedt-Asterholm, I, & Scherer, PE. (2008). The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 37(3), 753-768, x-xi.
- Hales, CN, & Barker, DJ. (1992). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*, 35(7), 595-601.
- Han, JC, Lawlor, DA, & Kimm, SY. (2010). Childhood obesity. *Lancet*, 375(9727), 1737-1748.
- Harder, T, Bergmann, R, Kallischnigg, G, & Plagemann, A. (2005). Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*, 162(5), 397-403.
- Harder, T, Schellong, K, Stupin, J, Dudenhausen, JW, & Plagemann, A. (2007). Where is the evidence that low birthweight leads to obesity? *Lancet*, 369(9576), 1859.
- Harmon, KA, Gerard, L, Jensen, DR, Kealey, EH, Hernandez, TL, Reece, MS, . . . Bessesen, DH. (2011). Continuous glucose profiles in obese and normal-weight pregnant women on a controlled diet: metabolic determinants of fetal growth. *Diabetes Care*, 34(10), 2198-2204.
- Haskins, AE, Bertone-Johnson, ER, Pekow, P, Carbone, E, Fortner, RT, & Chasan-Taber, L. (2010). Smoking during pregnancy and risk of abnormal glucose tolerance: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 10, 55.
- Hendler, I, Blackwell, SC, Mehta, SH, Whitty, JE, Russell, E, Sorokin, Y, & Cotton, DB. (2005). The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 193(3 Pt 2), 979-983.
- Henriksen, EJ, Diamond-Stanic, MK, & Marchionne, EM. (2011). Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med*, 51(5), 993-999.
- Higgins, L, Greenwood, SL, Wareing, M, Sibley, CP, & Mills, TA. (2011). Obesity and the placenta: A consideration of nutrient exchange mechanisms in relation to aberrant fetal growth. *Placenta*, 32(1), 1-7.
- Hillier, TA, Pedula, KL, Schmidt, MM, Mullen, JA, Charles, MA, & Pettitt, DJ. (2007). Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care*, 30(9), 2287-2292.
- Himes, JH, & Dietz, WH. (1994). 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*, 59(2), 307-316.

- Holmstrom, SW, Boetlho, J, Downes, K, & Lynch, C. (2012). Hemoglobin A1c as a Predictor of Fetal Macrosomia. *Journal of Women's Health Care*, 1(4).
- Horvath, K, Koch, K, Jeitler, K, Matyas, E, Bender, R, Bastian, H, . . . Siebenhofer, A. (2010). Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 340, c1395.
- Hotamisligil, GS. (2003). Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27 Suppl 3, S53-55.
- Hotamisligil, GS, & Erbay, E. (2008). Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nat Rev Immunol*, 8(12), 923-934.
- Hughes, RC, Rowan, J, & Florkowski, CM. (2016). Is There a Role for HbA1c in Pregnancy? *Curr Diab Rep*, 16(1), 5.
- Hummel, S, Hummel, M, Knopff, A, Bonifacio, E, & Ziegler, AG. (2008). [Breastfeeding in women with gestational diabetes]. *Dtsch Med Wochenschr*, 133(5), 180-184.
- Ino, T. (2010). Maternal smoking during pregnancy and offspring obesity: meta-analysis. *Pediatr Int*, 52(1), 94-99.
- Institute of Medicine. (1990). Nutrition during Pregnancy. Institute of Medicine, (IOM), Washington, DC: National Academies Press.
- Institute of Medicine. (2007). Influence of Pregnancy Weight on Maternal and Child Health: Workshop Report. Committee on the Impact of Pregnancy Weight on Maternal and Child Health. Board on Children, Youth, and Families, Division of Behavioral and Social Sciences and Education and Food and Nutrition Board. Washington DC/USA: The National Academies Press.
- Jain, SK, & Palmer, M. (1997). The effect of oxygen radicals metabolites and vitamin E on glycosylation of proteins. *Free Radic Biol Med*, 22(4), 593-596.
- Jarvie, E, Hauguel-de-Mouzon, S, Nelson, SM, Sattar, N, Catalano, PM, & Freeman, DJ. (2010). Lipotoxicity in obese pregnancy and its potential role in adverse pregnancy outcome and obesity in the offspring. *Clin Sci (Lond)*, 119(3), 123-129.
- Jensen, DM, Korsholm, L, Ovesen, P, Beck-Nielsen, H, Moelsted-Pedersen, L, Westergaard, JG, . . . Damm, P. (2009). Peri-conceptual A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 32(6), 1046-1048.
- Jensen, DM, Ovesen, P, Beck-Nielsen, H, Molsted-Pedersen, L, Sorensen, B, Vinter, C, & Damm, P. (2005). Gestational weight gain and pregnancy outcomes in 481 obese glucose-tolerant women. *Diabetes Care*, 28(9), 2118-2122.
- Jensen, MD. (2008). Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(11 Suppl 1), S57-63.
- Johns, EC, Denison, FC, Norman, JE, & Reynolds, RM. (2018). Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends Endocrinol Metab*, 29(11), 743-754.
- Johnson, J, Clifton, RG, Roberts, JM, Myatt, L, Hauth, JC, Spong, CY, . . . Sorokin, Y. (2013). Pregnancy outcomes with weight gain above or below the 2009 Institute of Medicine guidelines. *Obstet Gynecol*, 121(5), 969-975.
- Katon, J, Williams, MA, Reiber, G, & Miller, E. (2011). Antepartum A1C, maternal diabetes outcomes, and selected offspring outcomes: an epidemiological review. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 25(3), 265-276.
- Kawasaki, M, Arata, N, Miyazaki, C, Mori, R, Kikuchi, T, Ogawa, Y, & Ota, E. (2018). Obesity and abnormal glucose tolerance in offspring of diabetic mothers: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 13(1), e0190676.
- Kersten, S. (2001). Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Rep*, 2(4), 282-286.
- Khan, HA, Sobki, SH, & Khan, SA. (2007). Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA1c predicts dyslipidaemia. *Clin Exp Med*, 7(1), 24-29.
- Kim, SY, Dietz, PM, England, L, Morrow, B, & Callaghan, WM. (2007). Trends in pre-pregnancy obesity in nine states, 1993-2003. *Obesity (Silver Spring)*, 15(4), 986-993.

- Kim, SY, England, JL, Sharma, JA, & Njoroge, T. (2011). Gestational diabetes mellitus and risk of childhood overweight and obesity in offspring: a systematic review. *Exp Diabetes Res*, 2011, 541308.
- Kim, SY, Sharma, AJ, Sappenfield, W, Wilson, HG, & Salihu, HM. (2014). Association of maternal body mass index, excessive weight gain, and gestational diabetes mellitus with large-for-gestational-age births. *Obstet Gynecol*, 123(4), 737-744.
- Kleinwechter, H, Schäfer-Graf, U, Bühner, C, Hoesli, I, F.Kainer, F, Kautzky-Willer, A, . . . Sorger, M. (2011). M.Kellerer, S.Matthaei, R.Kreienberg (Hrsg.): Gestationsdiabetes mellitus (GDM). Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Kiel.
- Knight, B, Shields, BM, Hill, A, Powell, RJ, Wright, D, & Hattersley, AT. (2007). The impact of maternal glycemia and obesity on early postnatal growth in a nondiabetic Caucasian population. *Diabetes Care*, 30(4), 777-783.
- Koch, J. (2012). Das Leben vor der Geburt (18.08.2012). Der Spiegel 25/2012. <http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-86505890.html>. Aufgerufen am 19.04.2014.
- Koga, M, Otsuki, M, Matsumoto, S, Saito, H, Mukai, M, & Kasayama, S. (2007). Negative association of obesity and its related chronic inflammation with serum glycosylated albumin but not glycosylated hemoglobin levels. *Clin Chim Acta*, 378(1-2), 48-52.
- Kohlhuber, M, Rebhan, B, Schwegler, U, Koletzko, B, & Fromme, H. (2008). Breastfeeding rates and duration in Germany: a Bavarian cohort study. *Br J Nutr*, 99(5), 1127-1132.
- Kral, JG, Biron, S, Simard, S, Hould, FS, Lebel, S, Marceau, S, & Marceau, P. (2006). Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics*, 118(6), e1644-1649.
- Kromeyer-Hauschild K, WM, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V (2001). Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2001; 149: 807–818.
- Kubo, A, Ferrara, A, Windham, GC, Greenspan, LC, Deardorff, J, Hiatt, RA, . . . Kushi, LH. (2014). Maternal hyperglycemia during pregnancy predicts adiposity of the offspring. *Diabetes Care*, 37(11), 2996-3002.
- Kurth, BM, & Schaffrath Rosario, A. (2007). Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen. Ergebnisse des bundesweiten Kindheits- und Jugendsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt* 50(5/6):736–743. .
- Kwok, MK, Schooling, CM, Lam, TH, & Leung, GM. (2010). Does breastfeeding protect against childhood overweight? Hong Kong's 'Children of 1997' birth cohort. *Int J Epidemiol*, 39(1), 297-305.
- La Merrill, M, Stein, CR, Landrigan, P, Engel, SM, & Savitz, DA. (2011). Prepregnancy body mass index, smoking during pregnancy, and infant birth weight. *Ann Epidemiol*, 21(6), 413-420.
- Ladeia, AM, Adan, L, Couto-Silva, AC, Hiltner, A, & Guimaraes, AC. (2006). Lipid profile correlates with glycemic control in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Prev Cardiol*, 9(2), 82-88.
- Langhoff-Roos, J, Wibell, L, Gebre-Medhin, M, & Lindmark, G. (1993). Effect of smoking on maternal glucose metabolism. *Gynecol Obstet Invest*, 36(1), 8-11.
- Laraia, BA, Bodnar, LM, & Siega-Riz, AM. (2007). Pregravid body mass index is negatively associated with diet quality during pregnancy. *Public Health Nutr*, 10(9), 920-926.
- Larsson-Cohn, U. (1976). Differences between capillary and venous blood glucose during oral glucose tolerance tests. *Scand J Clin Lab Invest*, 36(8), 805-808.
- Lederman, SA, Paxton, A, Heymsfield, SB, Wang, J, Thornton, J, & Pierson, RN, Jr. (1997). Body fat and water changes during pregnancy in women with different body weight and weight gain. *Obstet Gynecol*, 90(4 Pt 1), 483-488.

- Lendvai, A, Deutsch, MJ, Plosch, T, & Ensenauer, R. (2016). The peroxisome proliferator-activated receptors under epigenetic control in placental metabolism and fetal development. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 310(10), E797-810.
- Li, C, Kaur, H, Choi, WS, Huang, TT, Lee, RE, & Ahluwalia, JS. (2005). Additive interactions of maternal prepregnancy BMI and breast-feeding on childhood overweight. *Obes Res*, 13(2), 362-371.
- Li, J, Ma, H, Na, L, Jiang, S, Lv, L, Li, G, . . . Sun, C. (2015). Increased hemoglobin A1c threshold for prediabetes remarkably improving the agreement between A1c and oral glucose tolerance test criteria in obese population. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(5), 1997-2005.
- Li, N, Liu, E, Guo, J, Pan, L, Li, B, Wang, P, . . . Hu, G. (2013). Maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain on pregnancy outcomes. *PLoS One*, 8(12), e82310.
- Liu, LL, Lawrence, JM, Davis, C, Liese, AD, Pettitt, DJ, Pihoker, C, . . . Kahn, HS. (2010). Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatr Diabetes*, 11(1), 4-11.
- Makris, K, & Spanou, L. (2011). Is there a relationship between mean blood glucose and glycated hemoglobin? *J Diabetes Sci Technol*, 5(6), 1572-1583.
- Mannan, M, Doi, SA, & Mamun, AA. (2013). Association between weight gain during pregnancy and postpartum weight retention and obesity: a bias-adjusted meta-analysis. *Nutr Rev*, 71(6), 343-352.
- Maple-Brown, LJ, Roman, NM, Thomas, A, Presley, LH, & Catalano, PM. (2013). Perinatal factors relating to changes in maternal body fat in late gestation. *J Perinatol*, 33(12), 934-938.
- Margerison Zilko, CE, Rehkopf, D, & Abrams, B. (2010). Association of maternal gestational weight gain with short- and long-term maternal and child health outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 202(6), 574 e571-578.
- McCurdy, CE, Bishop, JM, Williams, SM, Grayson, BE, Smith, MS, Friedman, JE, & Grove, KL. (2009). Maternal high-fat diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of nonhuman primates. *J Clin Invest*, 119(2), 323-335.
- McGarry, JD. (2002). Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes*, 51(1), 7-18.
- Melchior, H, Kurch-Bek, D, & Mund, M. (2017). The Prevalence of Gestational Diabetes. *Dtsch Arztebl Int*, 114(24), 412-418.
- Mensink, GB, Schienkiewitz, A, Haftenberger, M, Lampert, T, Ziese, T, & Scheidt-Nave, C. (2013). [Overweight and obesity in Germany : Results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 786-794.
- Metzger, B, Gabbe, S, Persson, B, Buchanan, T, Catalano, P, Damm, P, . . . Schmidt, M. (2010). International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676-682.
- Metzger, BE, Lowe, LP, Dyer, AR, Trimble, ER, Chaovarindr, U, Coustan, DR, . . . Sacks, DA. (2008). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 358(19), 1991-2002.
- Metzger, BE, Phelps, RL, Freinkel, N, & Navickas, IA. (1980). Effects of gestational diabetes on diurnal profiles of plasma glucose, lipids, and individual amino acids. *Diabetes Care*, 3(3), 402-409.
- Mikkelsen, MR, Nielsen, SB, Stage, E, Mathiesen, ER, & Damm, P. (2011). High maternal HbA1c is associated with overweight in neonates. *Dan Med Bull*, 58(9), A4309.
- Mills, JL, Jovanovic, L, Knopp, R, Aarons, J, Conley, M, Park, E, . . . Metzger, B. (1998). Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: the diabetes in early pregnancy study. *Metabolism*, 47(9), 1140-1144.
- Monteiro, PO, & Victora, CG. (2005). Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life--a systematic review. *Obes Rev*, 6(2), 143-154.

- Mosca, A, Paleari, R, Dalfra, MG, Di Cianni, G, Cuccuru, I, Pellegrini, G, . . . Lapolla, A. (2006). Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. *Clin Chem*, 52(6), 1138-1143.
- Muktabhant, B, Lawrie, TA, Lumbiganon, P, & Laopaiboon, M. (2015). Diet or exercise, or both, for preventing excessive weight gain in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*(6), Cd007145.
- Müller, M, Reinehr, T, & Hebebrand, J. (2006). Prävention und Therapie von Übergewicht im Kindes-und Jugendalter. *Deutsches Ärzteblatt*. 2006;103(6):A334-40.
- Nathan, DM, Kuenen, J, Borg, R, Zheng, H, Schoenfeld, D, & Heine, RJ. (2009). Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*, 32(1), 207.
- National Institutes of Health. (2013). NIH consensus development conference statement: diagnosing gestational diabetes mellitus, March 4-6 2013. *Obstet Gynecol*, 122(2 Pt 1), 358-369.
- Nehring, I, Chmitorz, A, Reulen, H, von Kries, R, & Ensenauer, R. (2013a). Gestational diabetes predicts the risk of childhood overweight and abdominal circumference independent of maternal obesity. *Diabet Med*, 30(12), 1449-1456.
- Nehring, I, Lehmann, S, & von Kries, R. (2013b). Gestational weight gain in accordance to the IOM/NRC criteria and the risk for childhood overweight: a meta-analysis. *Pediatr Obes*, 8(3), 218-224.
- Nehring, I, Schmoll, S, Beyerlein, A, Hauner, H, & von Kries, R. (2011). Gestational weight gain and long-term postpartum weight retention: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 94(5), 1225-1231.
- Nielsen, LR, Ekblom, P, Damm, P, Glumer, C, Frandsen, MM, Jensen, DM, & Mathiesen, ER. (2004). HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care*, 27(5), 1200-1201.
- Nohr, EA, Vaeth, M, Baker, JL, Sorensen, TI, Olsen, J, & Rasmussen, KM. (2009). Pregnancy outcomes related to gestational weight gain in women defined by their body mass index, parity, height, and smoking status. *Am J Clin Nutr*, 90(5), 1288-1294.
- O'Kane, MJ, Lynch, PL, Moles, KW, & Magee, SE. (2001). Determination of a diabetes control and complications trial-aligned HbA(1c) reference range in pregnancy. *Clin Chim Acta*, 311(2), 157-159.
- Ode, KL, Gray, HL, Ramel, SE, Georgieff, MK, & Demerath, EW. (2012). Decelerated early growth in infants of overweight and obese mothers. *J Pediatr*, 161(6), 1028-1034.
- Ogonowski, J, Miazgowski, T, Kuczynska, M, Krzyzanowska-Swiniarska, B, & Celewicz, Z. (2009). Pregravid body mass index as a predictor of gestational diabetes mellitus. *Diabet Med*, 26(4), 334-338.
- Oken, E, & Gillman, MW. (2003). Fetal origins of obesity. *Obes Res*, 11(4), 496-506.
- Oken, E, Levitan, EB, & Gillman, MW. (2008a). Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*, 32(2), 201-210.
- Oken, E, Rifas-Shiman, SL, Field, AE, Frazier, AL, & Gillman, MW. (2008b). Maternal gestational weight gain and offspring weight in adolescence. *Obstet Gynecol*, 112(5), 999-1006.
- Olafsdottir, AS, Skuladottir, GV, Thorsdottir, I, Hauksson, A, & Steingrimsdottir, L. (2006). Maternal diet in early and late pregnancy in relation to weight gain. *Int J Obes (Lond)*, 30(3), 492-499.
- Olmos, PR, Rigotti, A, Busso, D, Berkowitz, L, Santos, JL, Borzone, GR, . . . Mertens, N. (2014). Maternal hypertriglyceridemia: A link between maternal overweight-obesity and macrosomia in gestational diabetes. *Obesity (Silver Spring)*, 22(10), 2156-2163.
- Ong, KK, Diderholm, B, Salzano, G, Wingate, D, Hughes, IA, MacDougall, J, . . . Dunger, DB. (2008). Pregnancy insulin, glucose, and BMI contribute to birth outcomes in nondiabetic mothers. *Diabetes Care*, 31(11), 2193-2197.

- Orskou, J, Kesmodel, U, Henriksen, TB, & Secher, NJ. (2001). An increasing proportion of infants weigh more than 4000 grams at birth. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 80(10), 931-936.
- Oteng-Ntim, E, Varma, R, Croker, H, Poston, L, & Doyle, P. (2012). Lifestyle interventions for overweight and obese pregnant women to improve pregnancy outcome: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*, 10, 47.
- Owen, CG, Martin, RM, Whincup, PH, Smith, GD, & Cook, DG. (2005). Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics*, 115(5), 1367-1377.
- Oza-Frank, R, Chertok, I, & Bartley, A. (2014). Differences in breast-feeding initiation and continuation by maternal diabetes status. *Public Health Nutr*, 1-9.
- Pai, JK, Cahill, LE, Hu, FB, Rexrode, KM, Manson, JE, & Rimm, EB. (2013). Hemoglobin a1c is associated with increased risk of incident coronary heart disease among apparently healthy, nondiabetic men and women. *J Am Heart Assoc*, 2(2), e000077.
- Parsons, TJ, Power, C, Logan, S, & Summerbell, CD. (1999). Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 23 Suppl 8, S1-107.
- Pedersen, J. (1952). Diabetes and pregnancy; blood sugar of newborn infants during fasting and glucose administration. *Nord Med*, 47(30), 1049.
- Pettitt, DJ, Bennett, PH, Saad, MF, Charles, MA, Nelson, RG, & Knowler, WC. (1991). Abnormal glucose tolerance during pregnancy in Pima Indian women. Long-term effects on offspring. *Diabetes*, 40 Suppl 2, 126-130.
- Pettitt, DJ, McKenna, S, McLaughlin, C, Patterson, CC, Hadden, DR, & McCance, DR. (2010). Maternal glucose at 28 weeks of gestation is not associated with obesity in 2-year-old offspring: the Belfast Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) family study. *Diabetes Care*, 33(6), 1219-1223.
- Philipps, LH, Santhakumaran, S, Gale, C, Prior, E, Logan, KM, Hyde, MJ, & Modi, N. (2011). The diabetic pregnancy and offspring BMI in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 54(8), 1957-1966.
- Pinhas-Hamiel, O, Dolan, LM, Daniels, SR, Standiford, D, Khoury, PR, & Zeitler, P. (1996). Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr*, 128(5 Pt 1), 608-615.
- Pirkola, J, Pouta, A, Bloigu, A, Hartikainen, AL, Laitinen, J, Jarvelin, MR, & Vaarasmaki, M. (2010). Risks of overweight and abdominal obesity at age 16 years associated with prenatal exposures to maternal prepregnancy overweight and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33(5), 1115-1121.
- Poolsup, N, Suksomboon, N, & Amin, M. (2014). Effect of treatment of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 9(3), e92485.
- Poskitt, EM. (1995). Defining childhood obesity: the relative body mass index (BMI). European Childhood Obesity group. *Acta Paediatr*, 84(8), 961-963.
- Poston, L, Bell, R, Croker, H, Flynn, AC, Godfrey, KM, Goff, L, . . . Briley, AL. (2015). Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 3(10), 767-777.
- Quinlivan, JA, Julania, S, & Lam, L. (2011). Antenatal dietary interventions in obese pregnant women to restrict gestational weight gain to Institute of Medicine recommendations: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 118(6), 1395-1401.
- Radder, JK, & van Roosmalen, J. (2005). HbA1c in healthy, pregnant women. *Neth J Med*, 63(7), 256-259.
- Ramsay, JE, Ferrell, WR, Crawford, L, Wallace, AM, Greer, IA, & Sattar, N. (2002). Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(9), 4231-4237.
- Rasmussen, KM. (2007). Association of maternal obesity before conception with poor lactation performance. *Annu Rev Nutr*, 27, 103-121.

- Rasmussen, KM, & Kjolhede, CL. (2004). Prepregnant overweight and obesity diminish the prolactin response to suckling in the first week postpartum. *Pediatrics*, 113(5), e465-471.
- Rasmussen, KM, & Yaktine, AL. (2009). Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009. .
- Rauh, K, Kunath, J, Rosenfeld, E, Kick, L, Ulm, K, & Hauner, H. (2014). Healthy living in pregnancy: a cluster-randomized controlled trial to prevent excessive gestational weight gain - rationale and design of the GeliS study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 14, 119.
- Ray, PD, Huang, BW, & Tsuji, Y. (2012). Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal*, 24(5), 981-990.
- Rayfield, S, & Plugge, E. (2017). Systematic review and meta-analysis of the association between maternal smoking in pregnancy and childhood overweight and obesity. *J Epidemiol Community Health*, 71(2), 162-173.
- Reilly, JJ. (2005). Descriptive epidemiology and health consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 19(3), 327-341.
- Reilly, JJ. (2010). Assessment of obesity in children and adolescents: synthesis of recent systematic reviews and clinical guidelines. *J Hum Nutr Diet*, 23(3), 205-211.
- Reinehr, T, Andler, W, Denzer, C, Siegried, W, Mayer, H, & Wabitsch, M. (2005). Cardiovascular risk factors in overweight German children and adolescents: relation to gender, age and degree of overweight. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 15(3), 181-187.
- Ricart, W, Lopez, J, Mozas, J, Pericot, A, Sancho, MA, Gonzalez, N, . . . Corcoy, R. (2005). Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycaemia. *Diabetologia*, 48(9), 1736-1742.
- Rifas-Shiman, SL, Rich-Edwards, JW, Kleinman, KP, Oken, E, & Gillman, MW. (2009). Dietary quality during pregnancy varies by maternal characteristics in Project Viva: a US cohort. *J Am Diet Assoc*, 109(6), 1004-1011.
- Rising, R, & Lifshitz, F. (2008). Lower energy expenditures in infants from obese biological mothers. *Nutr J*, 7, 15.
- Rode, L, Kjaergaard, H, Ottesen, B, Damm, P, & Hegaard, HK. (2012). Association between gestational weight gain according to body mass index and postpartum weight in a large cohort of Danish women. *Matern Child Health J*, 16(2), 406-413.
- Rooth, G. (2003). Increase in birthweight: a unique biological event and an obstetrical problem. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 106(1), 86-87.
- Rosario, AS, Kurth, BM, Stolzenberg, H, Ellert, U, & Neuhauser, H. (2010). Body mass index percentiles for children and adolescents in Germany based on a nationally representative sample (KiGGS 2003-2006). *Eur J Clin Nutr*, 64(4), 341-349.
- Rowan, JA, Budden, A, & Sadler, LC. (2014). Women with a nondiagnostic 75 g glucose tolerance test but elevated HbA1c in pregnancy: an additional group of women with gestational diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 54(2), 177-180.
- Ryan, EA. (2011). Diagnosing gestational diabetes. *Diabetologia*, 54(3), 480-486.
- S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM). (2018). S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM) Diagnostik, Therapie und Nachsorge 2. Auflage, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-008m_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-03.pdf
- Saben, J, Lindsey, F, Zhong, Y, Thakali, K, Badger, TM, Andres, A, . . . Shankar, K. (2014). Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. *Placenta*, 35(3), 171-177.
- Sacks, DB. (2014). Diagnosis of gestational diabetes mellitus: it is time for international consensus. *Clin Chem*, 60(1), 141-143.

- Sacks, DB, Arnold, M, Bakris, GL, Bruns, DE, Horvath, AR, Kirkman, MS, . . . Nathan, DM. (2011). Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*, 57(6), e1-e47.
- Sacks, DB, & John, WG. (2014). Interpretation of hemoglobin A1c values. *Jama*, 311(22), 2271-2272.
- Schaefer-Graf, UM, Graf, K, Kulbacka, I, Kjos, SL, Dudenhausen, J, Vetter, K, & Herrera, E. (2008). Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 31(9), 1858-1863.
- Schäfer-Graf, U. (2011). Diagnostik und Behandlung des Gestationsdiabetes entsprechend den aktuellsten Leitlinien. . *Adipositas*, 121–126
- Schwimmer, JB, Deutsch, R, Kahen, T, Lavine, JE, Stanley, C, & Behling, C. (2006). Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*, 118(4), 1388-1393.
- Selvin, E, Steffes, MW, Zhu, H, Matsushita, K, Wagenknecht, L, Pankow, J, . . . Brancati, FL. (2010). Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*, 362(9), 800-811.
- Selvin, E, Zhu, H, & Brancati, FL. (2009). Elevated A1C in adults without a history of diabetes in the U.S. *Diabetes Care*, 32(5), 828-833.
- Shulman, GI. (2000). Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*, 106(2), 171-176.
- Silbernagel, G, Grammer, TB, Winkelmann, BR, Boehm, BO, & Marz, W. (2011). Glycated hemoglobin predicts all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in people without a history of diabetes undergoing coronary angiography. *Diabetes Care*, 34(6), 1355-1361.
- Silverman, BL, Rizzo, T, Green, OC, Cho, NH, Winter, RJ, Ogata, ES, . . . Metzger, BE. (1991). Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes*, 40 Suppl 2, 121-125.
- Sinha, R, Fisch, G, Teague, B, Tamborlane, WV, Banyas, B, Allen, K, . . . Caprio, S. (2002). Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*, 346(11), 802-810.
- Sivan, E, Chen, X, Homko, CJ, Reece, EA, & Boden, G. (1997). Longitudinal study of carbohydrate metabolism in healthy obese pregnant women. *Diabetes Care*, 20(9), 1470-1475.
- Smith, J, Cianflone, K, Biron, S, Hould, FS, Lebel, S, Marceau, S, . . . Marceau, P. (2009). Effects of maternal surgical weight loss in mothers on intergenerational transmission of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(11), 4275-4283.
- Spalding, KL, Arner, E, Westermark, PO, Bernard, S, Buchholz, BA, Bergmann, O, . . . Arner, P. (2008). Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*, 453(7196), 783-787.
- Sparano, S, Ahrens, W, De Henauw, S, Marild, S, Molnar, D, Moreno, LA, . . . Russo, P. (2012). Being Macrosomic at Birth is an Independent Predictor of Overweight in Children: Results from the IDEFICS Study. *Matern Child Health J*.
- Strauss, RS. (2000). Childhood obesity and self-esteem. *Pediatrics*, 105(1), e15.
- Streuling, I, Beyerlein, A, & von Kries, R. (2010). Can gestational weight gain be modified by increasing physical activity and diet counseling? A meta-analysis of interventional trials. *Am J Clin Nutr*, 92(4), 678-687.
- Sun, MN, Yang, Z, & Ma, RQ. (2012). Effect of high-fat diet on liver and placenta fatty infiltration in early onset preeclampsia-like mouse model. *Chin Med J (Engl)*, 125(19), 3532-3538.
- Tanentsapf, I, Heitmann, BL, & Adegboye, AR. (2011). Systematic review of clinical trials on dietary interventions to prevent excessive weight gain during pregnancy among normal weight, overweight and obese women. *BMC Pregnancy Childbirth*, 11, 81.
- Taylor, ED, Theim, KR, Mirch, MC, Ghorbani, S, Tanofsky-Kraff, M, Adler-Wailes, DC, . . . Yanovski, JA. (2006). Orthopedic complications of overweight in children and adolescents. *Pediatrics*, 117(6), 2167-2174.

- Timmermans, SH, Mommers, M, Gubbels, JS, Kremers, SP, Stafleu, A, Stehouwer, CD, . . . Thijs, C. (2013). Maternal smoking during pregnancy and childhood overweight and fat distribution: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatr Obes*.
- Timper, K, Holbro, A., Beyraus, R., Meienberg, F. (2012, 2012). Fallstricke bei der Bestimmung von HbA1c. *Schweizer Med Forum*, 12, 466 - 469.
- Torloni, MR, Betran, AP, Horta, BL, Nakamura, MU, Atallah, AN, Moron, AF, & Valente, O. (2009). Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev*, 10(2), 194-203.
- Toschke, AM, Montgomery, SM, Pfeiffer, U, & von Kries, R. (2003). Early intrauterine exposure to tobacco-inhaled products and obesity. *Am J Epidemiol*, 158(11), 1068-1074.
- Tsenkova, VK, Carr, D, Schoeller, DA, & Ryff, CD. (2011). Perceived weight discrimination amplifies the link between central adiposity and nondiabetic glycemic control (HbA1c). *Ann Behav Med*, 41(2), 243-251.
- Tukey, JW. (1959). A Quick, Compact, Two-Sample Test to Duckworth's Specifications. . *Technometrics. American Society for Quality.*, 1(1), 31-48.
- Vahratian, A. (2009). Prevalence of overweight and obesity among women of childbearing age: results from the 2002 National Survey of Family Growth. *Matern Child Health J*, 13(2), 268-273.
- Versantvoort, AR, van Roosmalen, J, & Radder, JK. (2013). Course of HbA1c in non-diabetic pregnancy related to birth weight. *Neth J Med*, 71(1), 22-25.
- Voigt, M, Jorch, G, Briese, V, Kwohl, G, Borchardt, U, & Straube, S. (2011). The combined effect of maternal body mass index and smoking status on perinatal outcomes - an analysis of the German perinatal survey. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 215(1), 23-28.
- Voigt, M, Schneider, K, & Jährig, K. (1996). Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland. Teil 1: Neue Perzentilwerte für die Körpermaße von Neugeborenen. . *Geburtshilfliche Frauenheilkunde*(56), 550-558.
- Voldner, N, Qvigstad, E, Frosli, KF, Godang, K, Henriksen, T, & Bollerslev, J. (2010). Increased risk of macrosomia among overweight women with high gestational rise in fasting glucose. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 23(1), 74-81.
- von Kries, R, Chmitorz, A, Rasmussen, KM, Bayer, O, & Ensenauer, R. (2013). Late pregnancy reversal from excessive gestational weight gain lowers risk of childhood overweight--a cohort study. *Obesity (Silver Spring)*, 21(6), 1232-1237.
- von Kries, R, Koletzko, B, Sauerwald, T, von Mutius, E, Barnert, D, Grunert, V, & von Voss, H. (1999). Breast feeding and obesity: cross sectional study. *Bmj*, 319(7203), 147-150.
- von Kries, R, Toschke, AM, Koletzko, B, & Slikker, W, Jr. (2002). Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. *Am J Epidemiol*, 156(10), 954-961.
- Wabitsch, M. (2004). Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Monatsschrift Kinderheilkunde* (152), 832-833.
- Wabitsch, M, & Kunze, D. (2015). (federführend für die AGA). Konsensbasierte (S2) Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Prävention von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Version 15.10.2015; www.a-g-a.de. .
- Wang, J, Moore, D, Subramanian, A, Cheng, KK, Toulis, KA, Qiu, X, . . . Nirantharakumar, K. (2018). Gestational dyslipidaemia and adverse birthweight outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 19(9), 1256-1268.
- Wardle, J, Guthrie, C, Sanderson, S, Birch, L, & Plomin, R. (2001). Food and activity preferences in children of lean and obese parents. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25(7), 971-977.
- Weiß, C. (2013). Basiswissen Medizinische Statistik. 6. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
- Weiß, J. (2001). Ionenaustauschchromatographie. 3. Auflage. Hoboken/USA: John Wiley & Sons.

- Weiss, JL, Malone, FD, Emig, D, Ball, RH, Nyberg, DA, Comstock, CH, . . . D'Alton, ME. (2004). Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate--a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol*, 190(4), 1091-1097.
- Weissgerber, TL, & Wolfe, LA. (2006). Physiological adaptation in early human pregnancy: adaptation to balance maternal-fetal demands. *Appl Physiol Nutr Metab*, 31(1), 1-11.
- Wendland, EM, Duncan, BB, Belizan, JM, Vigo, A, & Schmidt, MI. (2008a). Gestational diabetes and pre-eclampsia: common antecedents? *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 52(6), 975-984.
- Wendland, EM, Pinto, ME, Duncan, BB, Belizan, JM, & Schmidt, MI. (2008b). Cigarette smoking and risk of gestational diabetes: a systematic review of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth*, 8, 53.
- Wenzel, H. (2003). Definition, Klassifikation und Messung der Adipositas. In: J.G. Wechsler: Adipositas: Ursachen und Therapie, S. 47-64. Berlin: Blackwell Verlag.
- Whitaker, RC. (2004). Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. *Pediatrics*, 114(1), e29-36.
- Winkler, G, & Döring, A. (1998). Validation of a short qualitative food frequency list used in several German large scale surveys. *Z Ernährungswiss*, 37(3), 234-241.
- Winkler, G, Döring, A, & Keil, U. (1995a). Mealtime patterns in a southern German population. Results from the WHO MONICA 1984/1985 Augsburg nutritional survey project. *Z Ernährungswiss*, 34(1), 2-9.
- Winkler, G, Schwertner, B, & Döring, A. (1995b). Kurzmethode zur Charakterisierung des Ernährungsmusters: Einsatz und Auswertung eines Food-Frequency-Fragebogens. *Ernährungsumschau*, 42, 289-291.
- World Health Organization. (1999). Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. WHONCD/NCS/99.2. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 894, i-xii, 1-253.
- World Health Organization. (2005). Adipositas: Eine Herausforderung für die Europäische Region der WHO. Faktenblatt EURO/13/05, Kopenhagen, Bukarest, 12. September 2005. Aufgerufen am 03.08.2013 unter <http://www.euro.who.int>.
- World Health Organization. (2006). WHO. Child growth standards. Weight-for-length tables. Girls z-scores. Weight-for-length: Birth to 2 years. Aufgerufen am 03.04.2014 unter http://www.who.int/childgrowth/standards/bmi_for_age/en/.
- World Health Organization. (2007). *The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response*. Branca, F, Nikogosian, H, & Lobstein, T (Eds.), (pp. 339).
- World Health Organization. (2013). Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. Genf/Schweiz: World Health Organization.
- World Health Organization. (2015). Obesity and overweight. Fact sheet N°311, 2015. Aufgerufen am 05.05.2015 unter <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- Yan, J, Liu, L, Zhu, Y, Huang, G, & Wang, PP. (2014). The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health*, 14, 1267.
- Yogev, Y, Langer, O, Xenakis, EM, & Rosenn, B. (2005). The association between glucose challenge test, obesity and pregnancy outcome in 6390 non-diabetic women. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 17(1), 29-34.
- Yu, H, Qi, X, & Wang, X. (2014). Application of glycated hemoglobin in the perinatal period. *Int J Clin Exp Med*, 7(12), 4653-4659.
- Yu, Z, Han, S, Zhu, J, Sun, X, Ji, C, & Guo, X. (2013). Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 8(4), e61627.

- Yu, ZB, Han, SP, Zhu, GZ, Zhu, C, Wang, XJ, Cao, XG, & Guo, XR. (2011). Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 12(7), 525-542.
- Zeyda, M, & Stulnig, TM. (2009). Obesity, inflammation, and insulin resistance--a mini-review. *Gerontology*, 55(4), 379-386.

7 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Klassifikation des Gewichts anhand des BMI und Risikos für Komorbiditäten (World Health Organization, 2000). | 1 |
| Tabelle 2: Screening und Diagnose eines GDMs nach NIH-Konsensus-Empfehlungen (National Institutes of Health, 2013) und IADPSG-Empfehlungen (Metzger <i>et al.</i> , 2010). .. | 7 |
| Tabelle 3: Teilnehmende Geburtskliniken von A – Z..... | 18 |
| Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der Mutter-Kind-Kohorte..... | 21 |
| Tabelle 5: Institute of Medicine, Empfehlung für die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft (Rasmussen & Yaktine, 2009). | 25 |
| Tabelle 6: Diagnosegrenzwerte für Glukosekonzentrationen im Rahmen des 75g-oGTT nach Empfehlungen der IADPSG (Metzger <i>et al.</i> , 2010)..... | 25 |
| Tabelle 7: Definition des Geburtsgewichtes für das Gestationsalter (Voigt <i>et al.</i> , 1996)... | 28 |
| Tabelle 8: Vergleich von peri- und postnatalen kindlichen und maternalen Parametern bei allen Studienteilnehmerinnen, aufgeteilt nach präkonzeptioneller BMI-Kategorie. | 31 |
| Tabelle 9: Vergleich von peri- und postnatalen kindlichen und maternalen Parametern, klassifiziert nach Glukosetoleranzstatus und subklassifiziert nach präkonzeptioneller BMI-Kategorie. | 34 |
| Tabelle 10: Anteil der adipösen Frauen nach Ausschluss eines GDMs, die die HbA1c-Grenzwerte bei Geburt überschreiten, abhängig vom Zeitpunkt des Glukosetoleranztestes (in % [95%KI])...... | 38 |
| Tabelle 11: Mütterliche HbA1c-Mittelwerte der Studienpopulation bei Geburt, aufgeteilt nach Glukosetoleranzstatus und subklassifiziert nach präkonzeptioneller BMI-Kategorie. | 39 |
| Tabelle 12: Anteil der normalgewichtigen und adipösen Frauen, die die HbA1c-Grenzwerte bei Geburt überschritten, aufgeteilt nach Glukosetoleranzstatus (in % [95 % KI]). | 42 |
| Tabelle 13: OR mit 95 % Konfidenzintervallen von mütterlichen HbA1c-Grenzwerten bei Geburt und mütterlichen prä- und perinatalen Einflussgrößen..... | 43 |
| Tabelle 14: OR mit 95 % Konfidenzintervallen für das Auftreten von LGA-Geburten bei adipösen Frauen nach Ausschluss eines Gestationsdiabetes bei HbA1c-Werten bei Geburt $\geq 5,7$ % und $\geq 5,9$ %. | 45 |
| Tabelle 15: Regressionskoeffizienten (β) für das Geburtsgewicht und die WFL z-scores im 12. Lebensmonat der Kinder von adipösen Frauen nach Ausschluss eines Gestationsdiabetes bei maternalen HbA1c-Werten bei Geburt $\geq 5,7$ % und $\geq 5,9$ %. | 46 |
| Tabelle 16: OR mit 95 % Konfidenzintervallen für das Auftreten von LGA-Geburten bei normalgewichtigen Frauen nach Ausschluss eines Gestationsdiabetes bei maternalen HbA1c-Werten bei Geburt $\geq 5,7$ % und $\geq 5,9$ %. | 46 |
| Tabelle 17: Regressionskoeffizienten (β) für das Geburtsgewicht und die WFL z-scores im 12. Lebensmonat der Kinder von normalgewichtigen Frauen nach Ausschluss eines Gestationsdiabetes bei maternalen HbA1c-Werten bei Geburt $\geq 5,7$ % und $\geq 5,9$ %. | 47 |
| Tabelle 18: OR mit 95 % Konfidenzintervallen für das Auftreten von LGA-Geburten bei adipösen Frauen mit Gestationsdiabetes bei maternalen HbA1c-Werten bei Geburt $\geq 5,7$ % und $\geq 5,9$ %. | 48 |
| Tabelle 19: Regressionskoeffizienten (β) für das Geburtsgewicht und die WFL z-scores im 12. Lebensmonat der Kinder von adipösen Frauen mit Gestationsdiabetes bei maternalen HbA1c-Werten bei Geburt $\geq 5,7$ % und $\geq 5,9$ %. | 49 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 20: OR mit 95 % Konfidenzintervallen für das Auftreten von LGA-Geburten bei normalgewichtigen Frauen mit Gestationsdiabetes bei maternalen HbA1c-Werten bei Geburt $\geq 5,7$ % und $\geq 5,9$ %. | 49 |
| Tabelle 21: Regressionskoeffizienten (β) für das Geburtsgewicht und die WFL z-scores im 12. Lebensmonat der Kinder von normalgewichtigen Frauen mit Gestationsdiabetes bei maternalen HbA1c-Werten bei Geburt $\geq 5,7$ % und $\geq 5,9$ %. | 50 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Entwicklung des medianen BMIs in Deutschland zwischen 1960 und 2000 sowie geschätzter, medianer BMI für 2040, modifiziert nach Müller <i>et al.</i> (2006). | 3 |
| Abbildung 2: Folgeerkrankungen kindlicher Adipositas. | 4 |
| Abbildung 3: "Teufelskreislauf der Adipositas", modifiziert nach Catalano (2003). | 11 |
| Abbildung 4: Studienverlauf von Geburt bis zum 60. Lebensmonat des Kindes. | 19 |
| Abbildung 5: „Rekrutierungsnetzwerk“ bestehend aus Kreißsälen, Schwangerenambulanzen, Praxen und auf Diabetes spezialisierte Zentren. | 20 |
| Abbildung 6: Chromatogramm des Hämoglobins A1c. | 22 |
| Abbildung 7: Subkohorte der Studienpopulation. Normalgewichtige und adipöse Frauen, aufgeteilt nach Glukosetoleranzstatus. | 24 |
| Abbildung 8: Studienpopulation in n (%), aufgeteilt nach BMI- und Glukosetoleranzstatus. n=405 adipöse Frauen (blau); n=218 normalgewichtige Frauen (rot). | 30 |
| Abbildung 9: Maternale HbA1c-Mittelwerte bei Geburt im Vergleich, klassifiziert nach Glukosetoleranzstatus der Frau und subklassifiziert nach präkonzeptionellem BMI. | 40 |
| Abbildung 10: Kumulative Verteilung des HbA1c bei Geburt für normalgewichtige, nicht-diabetische Frauen (Kontrollen). | 41 |

8 Anhang

Anlage 1: Tabelle A1: Vergleich von peri- und postnatalen kindlichen und maternalen Parametern bei adipösen Frauen, aufgeteilt nach Glukosetoleranzstatus.

Anlage 2: Tabelle A2: Vergleich von peri- und postnatalen kindlichen und maternalen Parametern bei normalgewichtigen Frauen, aufgeteilt nach Glukosetoleranzstatus.

Tabelle A1: Vergleich von peri- und postnatalen kindlichen und maternalen Parametern bei adipösen Frauen, aufgeteilt nach Glukosetoleranzstatus.

| Parameter | Ausschluss eines GDMs n = 214 | GDM n = 121 | Ohne oGTT/GCT n = 70 | p- Wert |
|--|----------------------------------|----------------|----------------------------|------------|
| Mutter | | | | |
| Präkonzeptioneller BMI ¹ [kg/m ²], M (SD) | 37,1 (5,1) | 37,9 (5,3) | 36,8 (4,6) | 0,211 |
| Alter bei Geburt [Jahre], M (SD) | 30,2 (5,3) | 31,4 (5,0) | 29,0 (5,1) | 0,005** |
| Gestationsalter [Wochen], M (SD) | 40,2 (1,4) | 39,8 (1,4) | 40,4 (1,5) | 0,008** |
| Parität² | | | | |
| Erstgebärend, % (n) | 58,4 (125) | 57,9 (70) | 47,1 (33) | 0,236 |
| Mehrgebärend, % (n) | 41,6 (89) | 42,1 (51) | 52,9 (37) | |
| Gewichtszunahme in der Schwangerschaft³ | | | | |
| Inadäquat, % (n) | 10,8 (23) | 22,7 (27) | 21,4 (15) | 0,032* |
| Adäquat, % (n) | 11,7 (25) | 10,9 (13) | 14,3 (10) | |
| Exzessiv, % (n) | 77,5 (165) | 66,4 (79) | 64,3 (45) | |
| Totale Gewichtszunahme [kg], M (SD) | 13,6 (6,9) | 11,1 (8,3) | 12,7 (7,8) | 0,023* |
| Rauchen während der Schwangerschaft⁴ | | | | |
| Nie geraucht, % (n) | 75,5 (151) | 85,6 (77) | 71,9 (46) | 0,682 |
| Jemals geraucht, % (n) | 24,5 (49) | 34,4 (31) | 28,1 (18) | |
| Ernährungsverhalten während der Trimester⁵ | | | | |
| Ungünstig, % (n) | 36,8 (74) | 52,3(57) | 42,4 (28) | 0,080 |
| Neutral, % (n) | 26,4 (53) | 16,5 (18) | 27,3 (18) | |
| Günstig, % (n) | 36,8 (74) | 31,2 (34) | 30,3 (20) | |
| Ernährungsverhalten während der gesamten Schwangerschaft [Score], M (SD) | 15,2 (2,8) | 14,5 (3,6) | 14,4 (3,1) | 0,097 |
| Kind | | | | |
| Geschlecht | | | | |
| Weiblich, % (n) | 45,8 (98) | 50,4 (61) | 42,9 (30) | 0,561 |
| Männlich, % (n) | 54,2 (116) | 49,6 (60) | 57,1 (40) | |
| Geburtsgewicht für das Gestationsalter⁶ | | | | |
| Small-for-gestational-age (SGA), % (n) | 10,3 (22) | 6,7 (8) | 8,6 (6) | 0,623 |
| Appropriate-for-gestational-age (AGA), % (n) | 78,9 (168) | 78,3 (94) | 81,4 (57) | |
| Large-for-gestational-age (LGA), % (n) | 10,8 (23) | 15,0 (18) | 10,0 (7) | |
| Geburtsgewicht [g], M (SD) | 3530 (480) | 3520(477) | 3603(536) | 0,486 |
| Geburtslänge [cm], M (SD) | 51,7 (2,9) | 51,8 (2,4) | 52,2 (2,5) | 0,339 |
| Stillen⁷ | | | | |
| ≥ 1 Monat, % (n) | 50,8 (100) | 49,6 (58) | 35,1 (20) | 0,104 |
| < 1 Monat, % (n) | 49,2 (97) | 50,4 (59) | 64,9 (37) | |

Abkürzungen: GDM: Gestationsdiabetes; oGTT: oraler Glukosetoleranztest; GCT: Glucose-Challenge-Test; BMI: Body-Mass-Index.

Daten dargestellt als M (SD): Mittelwert (Standard Deviation) oder % (n).

Signifikante Unterschiede:

* p<0,05.

** p<0,01.

*** p<0,001. T-Test oder Mann-Whitney-U-Test sowie Chi-Quadrat-Test mit Korrektur nach Yates angewandt.

¹BMI = Gewicht [kg] / Größe [m]², mütterliches Gewicht vor Schwangerschaft oder erstes gemessenes Gewicht ≤ 12.

SSW. Normalgewicht definiert als BMI 18,0 - 26,0 kg/m²; Adipositas als BMI ≥ 30 kg/m².

² Erstgebärend definiert als Geburt des ersten lebenden Kindes. Mehrgebärend definiert als mehr als 1 Kind.

³ Nach IOM-Kriterien (Rasmussen & Yaktine, 2009):

Inadäquate Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert als:

GWG < 11,5 kg bei einem BMI = 18,5–24,9 kg/m²

GWG < 7,0 kg bei einem BMI = 25,0–29,9 kg/m²

GWG < 5,0 kg bei einem BMI ≥ 30,0 kg/m²

Adäquate Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert als:

GWG 11,5–6,0 kg bei einem BMI = 18,5–24,9 kg/m²

GWG 7,0–11,5 kg bei einem BMI = 25,0–29,9 kg/m²

GWG 5,0–9,0 kg bei einem BMI ≥ 30,0 kg/m²

Exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert als:

GWG > 16,0 kg bei einem BMI = 18,5–24,9 kg/m²

GWG > 11,5 kg bei einem BMI = 25,0–29,9 kg/m²

GWG > 9,0 kg bei einem BMI ≥ 30,0 kg/m²

⁴ Nie geraucht definiert als 0 Zigaretten pro Tag geraucht. Jemals geraucht definiert als 1 Zigarette oder mehr pro Tag geraucht.

⁵ Berechnung über Mittelwertbestimmung der einzelnen Indices pro Trimester (Winkler *et al.*, 1995b):

Ungünstig: ≤ 13 in einem Trimester

Neutral: 14 und 15

Günstig: ≥ 16 in jedem Trimester

⁶ Geschlechts- und altersspezifische Berechnung (Voigt *et al.*, 1996):

SGA bei einem Geburtsgewicht < 10. Perzentile, AGA bei einem Geburtsgewicht ≥ 10. Perzentile und ≤ 90. Perzentile. LGA bei einem Geburtsgewicht > 90. Perzentile.

⁷ Stillen ≥ 1 Monat: mindestens 1 Monat ohne Unterbrechungen und ausschließlich gestillt.

< 1 Monat: unter 1 Monat gestillt oder gar nicht gestillt.

Tabelle A2: Vergleich von peri- und postnatalen kindlichen und maternalen Parametern bei normalgewichtigen Frauen, aufgeteilt nach Glukosetoleranzstatus.

| Parameter | Ausschluss eines GDMs n = 154 | GDM n = 49 | Ohne oGTT/GCT n = 15 | p- Wert |
|--|----------------------------------|---------------|----------------------------|---------|
| Mutter | | | | |
| Präkonzeptioneller BMI ¹ [kg/m ²], M (SD) | 22,0 (2,0) | 22,3 (2,2) | 22,3 (2,3) | 0,676 |
| Alter bei Geburt [Jahre], M (SD) | 32,5 (4,9) | 32,1 (5,2) | 28,3 (5,5) | 0,008** |
| Gestationsalter [Wochen], M (SD) | 40,5 (1,3) | 40,1 (1,3) | 40,8 (1,0) | 0,107 |
| Parität² | | | | |
| Erstgebärend, % (n) | 55,8 (86) | 65,3 (32) | 66,7 (10) | 0,408 |
| Mehrggebärend, % (n) | 44,2 (68) | 34,7 (17) | 33,3 (5) | |
| Gewichtszunahme in der Schwangerschaft³ | | | | |
| Inadäquat, % (n) | 16,9 (26) | 12,2 (6) | 20,0 (3) | 0,912 |
| Adäquat, % (n) | 28,6 (44) | 32,7 (16) | 26,7 (4) | |
| Exzessiv, % (n) | 54,5 (84) | 55,1 (27) | 53,3 (8) | |
| Totale Gewichtszunahme [kg], M (SD) | 15,3 (4,8) | 15,4 (5,1) | 16,2 (8,9) | 0,811 |
| Rauchen während der Schwangerschaft⁴ | | | | |
| Nie geraucht, % (n) | 89,7 (104) | 77,3 (34) | 61,5 (8) | 0,010* |
| Jemals geraucht, % (n) | 10,3 (12) | 22,7 (10) | 38,5 (5) | |
| Ernährungsverhalten während der Trimester⁵ | | | | |
| Ungünstig, % (n) | 22,1 (25) | 32,6 (14) | 7,7 (1) | 0,181 |
| Neutral, % (n) | 30,1 (34) | 32,6 (14) | 53,8 (7) | |
| Günstig, % (n) | 47,8 (54) | 34,8 (15) | 38,5 (5) | |
| Ernährungsverhalten während der gesamten Schwangerschaft [Score], M (SD) | 15,9 (2,8) | 15,5 (3,1) | 15,6 (1,3) | 0,604 |
| Kind | | | | |
| Geschlecht | | | | |
| Weiblich, % (n) | 48,7 (75) | 61,2 (30) | 80,0 (12) | 0,033* |
| Männlich, % (n) | 51,3 (79) | 38,8 (19) | 20,0 (3) | |
| Geburtsgewicht für das Gestationsalter⁶ | | | | |
| Small-for-gestational-age (SGA), % (n) | 14,3 (22) | 12,2 (6) | 33,3 (5) | 0,023* |
| Appropriate-for-gestational-age (AGA), % (n) | 79,9 (123) | 77,6 (38) | 60,0 (9) | |
| Large-for-gestational-age (LGA), % (n) | 5,8 (9) | 10,2 (5) | 6,7 (1) | |
| Geburtsgewicht [g], M (SD) | 3466 (451) | 3425 (485) | 3300(455) | 0,383 |
| Geburtslänge [cm], M (SD) | 52,0 (2,9) | 51,9 (2,8) | 51,2 (1,9) | 0,596 |
| Stillen⁷ | | | | |
| ≥ 1 Monat, % (n) | 75,2 (112) | 70,2 (33) | 61,5 (8) | 0,494 |
| < 1 Monat, % (n) | 24,8 (37) | 29,8 (14) | 38,5 (5) | |

Abkürzungen: GDM: Gestationsdiabetes; oGTT: oraler Glukosetoleranztest; GCT: Glucose Challenge Test; BMI: Body-Mass-Index.

Daten dargestellt als M (SD): Mittelwert (Standard Deviation) oder % (n)

Signifikante Unterschiede:

* p<0,05.

** p<0,01.

*** $p < 0,001$. T-Test oder Mann-Whitney-U-Test sowie Chi-Quadrat-Test mit Korrektur nach Yates angewandt.

¹ BMI = Gewicht [kg] / Größe [m]², mütterliches Gewicht vor Schwangerschaft oder erstes gemessenes Gewicht ≤ 12 .

SSW. Normalgewicht definiert als BMI 18,0 - 26,0 kg/m²; Adipositas als BMI ≥ 30 kg/m².

² Erstgebärend definiert als Geburt des ersten lebenden Kindes. Mehrgebärend definiert als mehr als 1 Kind.

³ Nach IOM-Kriterien (Rasmussen & Yaktine, 2009):

Inadäquate Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert als:

GWG < 11,5 kg bei einem BMI = 18,5–24,9 kg/m²

GWG < 7,0 kg bei einem BMI = 25,0–29,9 kg/m²

GWG < 5,0 kg bei einem BMI $\geq 30,0$ kg/m²

Adäquate Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert als:

GWG 11,5–6,0 kg bei einem BMI = 18,5–24,9 kg/m²

GWG 7,0–11,5 kg bei einem BMI = 25,0–29,9 kg/m²

GWG 5,0–9,0 kg bei einem BMI $\geq 30,0$ kg/m²

Exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft definiert als:

GWG > 16,0 kg bei einem BMI = 18,5–24,9 kg/m²

GWG > 11,5 kg bei einem BMI = 25,0–29,9 kg/m²

GWG > 9,0 kg bei einem BMI $\geq 30,0$ kg/m²

⁴ Nie geraucht definiert als 0 Zigaretten pro Tag geraucht. Jemals geraucht definiert als 1 Zigarette oder mehr pro Tag geraucht.

⁵ Berechnung über Mittelwertbestimmung der einzelnen Indices pro Trimester (Winkler *et al.*, 1995b):

Ungünstig: ≤ 13 in einem Trimester

Neutral: 14 und 15

Günstig: ≥ 16 in jedem Trimester

⁶ Geschlechts- und altersspezifische Berechnung (Voigt *et al.*, 1996):

SGA bei einem Geburtsgewicht < 10. Perzentile. AGA bei einem Geburtsgewicht ≥ 10 . Perzentile und \leq

90. Perzentile. LGA bei einem Geburtsgewicht > 90. Perzentile.

⁷ Stillen ≥ 1 Monat: mindestens 1 Monat ohne Unterbrechungen und ausschließlich gestillt.

< 1 Monat: unter 1 Monat gestillt oder gar nicht gestillt.

Publikation und Kongressbeiträge

Teile dieser Arbeit wurden in folgender Publikation veröffentlicht:

Ensenauer R, Brandlhuber L, Burgmann M, Sobotzki C, **Zwafink C**, Anzill S, Holdt L, Teupser D, Hasbargen U, Netz H, Roscher AA, von Kries R. (2015). Obese Nondiabetic Pregnancies and High Maternal Glycated Hemoglobin at Delivery as an Indicator of Offspring and Maternal Postpartum Risks: The Prospective PEACHES Mother-Child Cohort. *Clin Chem*, 61(11), 1381-1390.

Teile dieser Arbeit wurden auf folgenden Kongressen vorgestellt:

Brandlhuber L, Burgmann M, Sobotzki C, **Zwafink C**, Anzill S, Holdt L, Teupser D, Hasbargen U, Netz H, Roscher AA, von Kries R, Ensenauer R. (Poster). Obese Nondiabetic Pregnancies and High Maternal HbA1c at Delivery as an Indicator of Offspring and Maternal risks: The Prospective PEACHES Mother-Child Cohort. Liesel Beckmann Symposium: Early programming and prevention of cardiometabolic disease. München: November 2015.

Gomes D, Brandlhuber L, Burgmann M, Sobotzki C, **Zwafink C**, Anzill A, Holdt L, Teupser D, Hasbargen U, Netz H, Roscher A, von Kries R, Ensenauer R (Poster). Obese Nondiabetic Pregnancies and High Maternal Glycated Hemoglobin at Delivery as an Indicator of Offspring and Maternal Postpartum Risks: The Prospective PEACHES Mother-Child Cohort. *HEC 2016 Health-Exploring Complexity: An interdisciplinary systems approach*. München: 28. August - 2. September 2016.

Danksagung

Großer Dank gebührt zu allererst meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Regina Ensenaer ohne deren unermüdliche Arbeit das PEACHES-Projekt und diese Dissertation nie zustanden gekommen wäre. Ich danke Ihr für die stetige Unterstützung und die wertvollen Ratschläge und Diskussionen zu meiner Arbeit.

Herzlichsten Dank auch an Herrn Prof. Dr. Rüdiger von Kries und Christina Sobotzki für ihre Kooperation und hilfreiche, immerzu währende Unterstützung bei statistischen Belangen.

Dem gesamten Studienteam mit Martina Gimpfl, Sabine Anzill, Nina Tetzlaff und Lena Brandlhuber danke ich für die wunderbare Zusammenarbeit, die wertvolle Unterstützung und den Beistand. Danke euch!

Allen Müttern und Kindern, die unser Projekt durch ihre Teilnahme unterstützen, danke ich für die interessierte Mitarbeit. Frau Dr. med. Marianne Röbl-Mathieu und ihrem Team sowie den Hebammen und Ärzten aus allen teilnehmenden Kliniken, insbesondere aus dem Kreißaal der Kliniken Großhadern und Harlaching, großen Dank für den freundlichen und willkommenen Empfang meinerseits und die so wertvolle Zusammenarbeit.

Zuletzt ein Dankeschön, das nie groß genug sein kann, an meine Eltern und an Marc. Ohne eure Geduld, euren stetigen Zuspruch und Glaube in mich hätte ich so manche Zeit nicht überstanden. Allen meinen Freunden, insbesondere liebe Annabell: Vielen Dank für eure Ratschläge und das Auffangen meiner Verzweiflungen.

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Das maternale HbA1c bei Geburt als Indikator für Dysglykämien adipöser Schwangerer und Auswirkungen auf das Geburtsgewicht: Ergebnisse der Mutter-Kind-Kohorte PEACHES.“

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, 17.02.2020

Carina Zwafink