

Aus der
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

**Einfluss des Stillens auf das postpartale kardiovaskuläre Risiko bei
Müttern mit Adipositas der PEACHES (Programming of Enhanced
Adiposity Risk in CHildhood - Early Screening) Mutter-Kind-Kohorte**

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

vorgelegt von
Lena Nicole Paola Niegel

aus
München

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatterin:	Prof. Dr. med. Regina Ensenaer
Mitberichterstatter:	PD Dr. med. Bastian Czogalla Prof. Dr. med. Simon Deseive
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	10.10.2024

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	VI
1 Einleitung	1
1.1 Stillen	1
1.1.1 Definitionen.....	1
1.1.2 Stillempfehlungen	2
1.1.3 Stillverhalten in Deutschland	2
1.1.4 Einflussfaktoren auf Stillinitiierung und Stilldauer	4
1.1.5 Effekte des Stillens auf die maternale Gesundheit.....	6
1.1.5.1 Kurzfristige Effekte des Stillens	6
1.1.5.2 Langfristige Effekte des Stillens	7
1.2 Kardiovaskuläres Risiko	9
1.2.1 Atherosklerose.....	9
1.2.1.1 Surrogatmarker für Atherosklerose: Intima-Media-Dicke.....	10
1.2.1.2 Messung der arteriellen Steifigkeit: Pulswellenanalyse.....	11
1.2.2 Einflussfaktoren auf das maternale kardiovaskuläre Risiko	13
1.3 Fragestellung und Ziele der Arbeit	17
2 Material und Methoden	20
2.1 Studiendesign und Studienpopulation.....	20
2.2 Datenerhebung und Datenbearbeitung.....	22
2.2.1 Prä- und peripartale Datenerhebung.....	22
2.2.2 Postpartale Datenerhebung.....	23
2.2.3 „Mütter-Gesundheitscheck“	24
2.2.3.1 Intima-Media-Dicke	27
2.2.3.2 Pulswellenanalyse	28
2.2.3.3 Blutdruck.....	29
2.2.4 Datenbearbeitung	30

2.3 Statistische Analysen	30
2.3.1 Definition der Expositions- und Endpunktvariablen.....	30
2.3.2 Identifizierung potentieller kardiometabolischer Störgrößen	31
2.3.3 Analyisierte Studienpopulationen	35
2.3.4 Statistische Methoden	36
3 Ergebnisse	38
3.1 Studienpopulation	38
3.2 Maternale Charakteristika	39
3.2.1 Vergleich der maternalen Charakteristika im kumulativen Datensatz gruppiert nach Untersucher.....	39
3.2.2 Vergleich der maternalen Charakteristika gruppiert nach präkonzeptionellem BMI im Datensatz der Eigenerhebung und im kumulativen Datensatz	43
3.3 Einfluss des Stillens auf das maternale kardiovaskuläre Risiko innerhalb des Datensatzes der Eigenerhebung und des kumulativen Datensatzes.....	48
3.3.1 Einfluss der Variable „jegliches Stillen“	49
3.3.1.1 Postpartale Blutdruckkategorien	49
3.3.1.2 Subklinische kardiovaskuläre Risikoparameter	51
3.3.2 Einfluss der Variablen „Vollstillen“	53
3.3.2.1 Postpartale Blutdruckkategorien	53
3.3.2.2 Subklinische kardiovaskuläre Risikoparameter	55
3.4 Einfluss des Stillens auf das maternale kardiovaskuläre Risiko innerhalb der Subgruppe der Mütter mit Adipositas des kumulativen Datensatzes.....	57
3.4.1 Einfluss der Variablen „jegliches Stillen“	57
3.4.1.1 Postpartale Blutdruckkategorien	57
3.4.1.2 Subklinische kardiovaskuläre Risikoparameter	58
3.4.2 Einfluss der Variablen „Vollstillen“	59
3.4.2.1 Postpartale Blutdruckkategorien	59
3.4.2.2 Subklinische kardiovaskuläre Risikoparameter	60

3.5 Überblick über die kardiometabolischen Störgrößen in den multivariaten Analysen des kumulativen Datensatzes und der Subgruppe mit Adipositas des kumulativen Datensatzes	62
4 Diskussion	65
4.1 Maternale Charakteristika	65
4.2 Einfluss des Stillens auf das maternale kardiovaskuläre Risiko	76
4.2.1 Einfluss des Stillens auf das maternale kardiovaskuläre Risiko innerhalb des Datensatzes der Eigenerhebung und des kumulativen Datensatzes	76
4.2.2 Einfluss des Stillens auf das maternale kardiovaskuläre Risiko innerhalb der Subgruppe der Mütter mit Adipositas des kumulativen Datensatzes	81
4.2.3 Mögliche Erklärungen für einen Einfluss des Stillens auf das maternale kardiovaskuläre Risiko	83
4.3 Relevante kardiometabolische Störgrößen auf die kardiovaskulären Risikoparameter	85
4.4 Stärken und Limitierungen	90
4.5 Ausblick	92
Abkürzungsverzeichnis	VII
Literaturverzeichnis.....	IX
Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen.....	XXXIII
Tabellenverzeichnis	XXXIII
Abbildungsverzeichnis.....	XXXIV
Anhang	XXXV
Danksagung.....	XXXVII
Eidesstattliche Versicherung	XXXVIII

In der vorliegenden Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. In diesen Fällen wird das generische Maskulin verwendet, um beide Geschlechter gleichermaßen anzusprechen.

Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die Hauptursache von Morbidität und Mortalität weltweit dar. Die Entwicklung und Umsetzung präventiver Maßnahmen ist bei Frauen mit Adipositas, welche sich postpartum in einer ungünstigeren kardiometabolischen Ausgangslage befinden als Frauen ohne Adipositas, von besonderer Relevanz. Zahlreiche kurz- und langfristige maternale Vorteile des Stillens in Abhängigkeit von Stillintensität und -dauer sind bekannt. Unklar ist bislang, ob Stillen auch einen protektiven Einfluss auf den maternalen postpartalen Blutdruck sowie die subklinischen kardiovaskulären Risikoparameter Intima-Media-Dicke (IMD), Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und Augmentationsindex (Aix) besitzt. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Einflusses „jeglichen Stillens“ (vs. „kein Stillen“, zum Zeitpunkt drei Wochen postpartum) bzw. von „Vollstillen“ (vs. „kein Vollstillen“, zum Zeitpunkt vier Monate postpartum) auf den Blutdruck, IMD, PWV und Aix@75 (Aix genormt auf eine Herzfrequenz von 75 min⁻¹). Dafür wurden die longitudinalen Daten von insgesamt 819 Mutter-Kind-Paaren der PEACHES (Programming of Enhanced Adiposity Risk in CHildhood - Early Screening) Kohorte verwendet. Im Rahmen des „Mütter-Gesundheitschecks“ wurden ca. 3,5 Jahre nach der Geburt Blutdruck, IMD, PWV, Aix@75 sowie Daten potentieller Störfaktoren (soziodemographische und Lebensstil-Variablen, C-reaktives Protein (CRP), Low-Density Lipoprotein (LDL-) Cholesterin, Familienanamnese) erhoben und bereits vorhandene Daten zum Stillverhalten sowie zu prä- und peripartalen Störgrößen für die Analysen verwendet. Der Effekt der Stillintensitäten „jegliches Stillen“ und „Vollstillen“ auf Blutdruck, IMD, PWV und Aix@75 wurde in univariaten und multivariaten Regressionsmodellen analysiert. Ein Vergleich der Charakteristika gruppiert nach dem präkonzeptionellen Body-Mass-Index (BMI) zeigte, dass Mütter mit Adipositas durchschnittlich weniger (voll-) stillten und höhere postpartale Blutdruckkategorien, PWV- und Aix@75-Werte als Mütter ohne Adipositas aufwiesen. Nach Adjustierung für relevante kardiometabolischen Störgrößen (u.a. Alter, BMI, CRP, LDL-Cholesterin, Rauchen, körperliche Aktivität) war in den multivariaten Analysen ein protektiver Effekt „jeglichen Stillens“ auf die PWV in der Subgruppe der Mütter mit Adipositas vorhanden. Zudem wurde in den univariaten Analysen der Datensätze mit allen Müttern, unabhängig vom BMI, ein Einfluss „jeglichen Stillens“ auf die Blutdruckkategorien und die IMD sowie ein Effekt des „Vollstillens“ auf die Blutdruckkategorien und die PWV gezeigt; nach Adjustierung für die kardiometabolischen Störgrößen waren diese Zusammenhänge jedoch nicht mehr statistisch signifikant. Als die wichtigsten Störgrößen für die PWV wurden das Alter, der BMI und das CRP diskutiert. Die Ergebnisse legen nahe, dass das Stillen einen protektiven Einfluss auf den kardiovaskulären Risikoparameter PWV bei Müttern mit Adipositas auch unabhängig von kardiometabolischen Störgrößen besitzt. Ob hingegen der Effekt des Stillens auf den Blutdruck und die IMD auf dem Einfluss von interagierenden Störgrößen beruht oder ob Stillen per se auch einen Einfluss darauf ausübt, ist fraglich. Weitere Studien, insbesondere in Kohorten mit Müttern mit Adipositas, werden zur Validierung eines Einflusses des Stillens auf den postpartalen Blutdruck und die subklinischen Risikoparameter IMD, PWV und Aix benötigt.

1 Einleitung

1.1 Stillen

1.1.1 Definitionen

Der Begriff Stillen bezeichnet gemäß der Definition der Nationalen Stillkommission in Deutschland die Ernährung des Säuglings mit Muttermilch an den weiblichen Brustdrüsen [1]. Muttermilch gilt als die beste Nahrung für Säuglinge im ersten halben Lebensjahr und darüber hinaus [2] und besitzt zudem zahlreiche protektive Effekte für die maternale Gesundheit (Kapitel 1.1.5).

Um wissenschaftliche Arbeiten zu diesem Thema vergleichen und Empfehlungen standardisieren zu können, sind einheitliche Definitionen der Stillintensitäten von Bedeutung. Die World Health Organization (WHO) veröffentlichte 1991 erstmals Definitionen der Stillintensitäten auf Basis der Innocenti-Deklaration von 1990 [3]. Diese wurden mit Blick auf die kindliche Ernährung entworfen, weshalb darin nicht zwischen den unterschiedlichen Arten, dem Kind Muttermilch zu geben (Stillen an der Brust oder Gabe von abgepumpter Muttermilch), unterschieden wurde [4]. Nachdem in der Innocenti-Deklaration auch als Ziel festgelegt wurde, weltweit in jedem Land Stillkommissionen zu berufen, wurde in Deutschland 1994 die Nationale Stillkommission eingerichtet [5]. Ihre Definitionen der Stillintensitäten basieren auf jenen der WHO und sind in der aktualisierten Form von 2007 in Tabelle 1 dargestellt [1].

Tabelle 1: Definitionen der Stillintensitäten gemäß der Nationalen Stillkommission 2007 basierend auf jenen der WHO [1]

Begriff	Definition
Vollstillen	Fasst ausschließliches und überwiegendes Stillen zusammen.
Ausschließliches Stillen	Das Kind erhält nur Muttermilch und keine zusätzlichen festen oder flüssigen Lebensmittel mit Ausnahme von Vitaminen, Mineralstoffen oder Medikamenten.
Überwiegendes Stillen	Die überwiegende Ernährung des Kindes ist die Muttermilch; es darf aber auch nicht-nahrhafte Flüssigkeiten auf wässriger Basis (Wasser, Tee, Zuckerlösung) zu sich nehmen.
Zwimilchernährung	Das Kind wird sowohl durch Muttermilch als auch durch Säuglings(milch)nahrung ernährt; es erhält aber keine feste Nahrung (Beikost).
Teilstillen	Die Ernährung des Kindes setzt sich sowohl aus Muttermilch, als auch aus Säuglings(milch)nahrung und/oder Beikost zusammen.

1.1.2 Stillempfehlungen

Die WHO empfiehlt innerhalb der ersten Stunde nach der Geburt das Stillen zu initiieren [6]. Säuglinge sollten die ersten sechs Lebensmonate ausschließlich gestillt werden, und es sollte anschließend mit der Beikost angefangen werden [6]. Weiterhin sollten Kinder bis zu einem Alter von mindestens 24 Monaten gestillt werden [6].

Die Handlungsempfehlungen in Deutschland zu Stilldauer und -intensität decken sich weitestgehend mit jenen der WHO: So wird ausschließliches Stillen im ersten Lebenshalbjahr bzw. mindestens bis zum Beginn des fünften Lebensmonats empfohlen [2]. Mit Beikost sollte nicht vor Beginn des fünften Lebensmonats und nicht später als zu Beginn des siebten Lebensmonats begonnen werden [2]. Auch nach Beginn der Fütterung mit Beikost sollte nach Bedarf weiterhin gestillt werden [2]. Für einen genauen Zeitpunkt des Abstillens gibt es keine Empfehlung; dieser sollte an die individuellen Bedürfnisse von Mutter und Kind angepasst werden [2]. Bei den bisher veröffentlichten Handlungsempfehlungen handelt es sich jedoch bislang nur um eine Expertenempfehlung, für welche keine systematische Recherche bzw. Evidenzbewertung erfolgte [2]. Eine evidenzbasierte S3-Leitlinie zu dem Thema Stilldauer sowie Interventionen zur Stillförderung unter dem Dach der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) befindet sich derzeit in Erarbeitung [7].

1.1.3 Stillverhalten in Deutschland

Obwohl die Nationale Stillkommission im Jahr 2009 ein Konzept zur Einrichtung eines Stillmonitorings in Deutschland veröffentlichte, fehlt bislang eine systematische standardisierte Erhebung der nationalen Stilldaten [8]. Das Forschungsvorhaben „Becoming Breastfeeding Friendly“, welches in Deutschland vom Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) initiiert und gefördert wurde, kam zu dem Schluss, dass mittels der bisherigen Studienlage keine longitudinale und regional differenzierte Beobachtung des Stillverhaltens in Deutschland möglich ist [9]. Auf Basis der Ergebnisse dieses Forschungsvorhabens wurde die Nationale Strategie zur Stillförderung vom BMEL im Jahr 2021 festgelegt [7, 10]. Eines der zentralen Strategiefelder stellt neben der Erstellung einer AWMF-S3-Leitlinie die Etablierung eines systematischen Stillmonitorings zur Erhebung von kontinuierlichen und validen Daten zum Stillverhalten in Deutschland dar [7]. Darum ist hierfür am Institut für Kinderernährung am Max Ruber-Institut (BMEL) ein Forschungsbereich eingerichtet worden. Bislang ist ein

Vergleich von bereits durchgeführten Studien zum Stillverhalten in Deutschland schwierig, da die meisten Studien retrospektiv mit unterschiedlich langen Erinnerungszeiträumen (zwischen vier Monaten und 13 Jahren) erfolgten und die Stillintensitäten nicht einheitlich nach den Definitionen der Nationalen Stillkommission bzw. der WHO differenziert wurden [11].

Im Review von Weissenborn et al. wurden die einzelnen Studien in Deutschland, welche Daten hinsichtlich der Dauer jeglichen Stillens der Geburtenjahrgänge 1990 – 2012 enthielten, miteinander verglichen [11]. Insgesamt wurden 72 – 97 % der Säuglinge nach der Geburt jemals gestillt, abhängig von Studienregion und Erhebungsmethode [11]. Mit vier Lebensmonaten lag die Rate jeglichen Stillens bei 35 – 79 %; im Alter von sechs Monaten befand sich diese in den 1990er Jahren bei 20 – 54 % und in den 2000er Jahren bei 40 – 82 % [11]. Laut Weissenborn et al. ließen sich keine eindeutigen zeitlichen Trends in den meisten Altersstufen feststellen, lediglich im Alter von sechs Monaten stieg die Gesamtstillrate an, wobei jedoch hierfür nur wenige Daten vorhanden waren [11].

Genauere und aktuellere Daten hinsichtlich der Stillhäufigkeit und -dauer liefern die Veröffentlichungen der KiGGS Welle 2 (2014 – 2017), einer „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ [12, 13]. Die Querschnitterhebung hinsichtlich der Quoten für jegliches und volles Stillen in den Geburtenjahrgängen 2009 – 2014 erbrachte folgende Ergebnisse: Von den Säuglingen wurden 85,4 – 87,3 % jemals und 53,1 – 55,9 % bzw. 20,3 – 21,6 % zum Zeitpunkt von sechs bzw. zwölf Monaten gestillt [12]. Die Rate an vollgestillten Säuglingen lag bei 72,3 – 72,9 % jemals und im Alter von vier Monaten bei 45,2 – 46,4 % [12]. Mit sechs Monaten wurden 11,0 – 14,8 % der Säuglinge vollgestillt [12]. Die Auswertungen des ausschließlichen Stillens (Jahrgänge 2012 – 2016) ergaben, dass 67,7 % der Säuglinge bei Geburt, 40,0 % mit vier Monaten und 12,5 % im Alter von sechs Monaten ausschließlich gestillt wurden [12].

Auch in der „Studie zur Erhebung von Daten zum Stillen und zur Säuglingsernährung in Deutschland“ (SuSe II) wurden in den Geburtenjahren 2017/18 Daten hinsichtlich des ausschließlichen Stillens erhoben: So wurden 67,4 %/55,8 %/8,3 % der Säuglinge zum Zeitpunkt von zwei/vier/sechs Monaten ausschließlich gestillt [14]. Die Rate an vollgestillten Säuglingen betrug mit zwei/vier/sechs Lebensmonaten 71,3 %/60,1 %/10,6 % [14].

Weltweit wurden in den Jahren 2014 – 2020 laut Daten des Kinderhilfswerks der Vereinten Nationen (United Nations Children’s Fund, UNICEF) 44 % der Säuglinge im Alter von 0 – 5 Monaten ausschließlich gestillt [15]. Von den Säuglingen mit 12 – 23 Monaten wurden im selben Zeitraum weltweit 65 % gestillt [16]. Das globale Ernährungsziel der WHO, eine

ausschließliche Stillrate von 50 % der Säuglinge unter sechs Monaten bis 2025 zu erreichen [17], ist damit bislang weder in Deutschland noch im weltweiten Durchschnitt realisiert. Auch die Ergebnisse hinsichtlich der Dauer von jeglichem Stillen erscheinen bislang unzureichend [12].

1.1.4 Einflussfaktoren auf Stillinitiierung und Stilldauer

Neben Faktoren wie der Motivation der Frau hinsichtlich des Stillens vor und nach der Geburt sowie der Art des Geburtsmodus spielt die postpartale Versorgung im Krankenhaus eine wichtige Rolle für die Stillinitiierung und Stilldauer [18]. Frauen, welche älter sind und ein höheres Bildungsniveau besitzen, stillen ihre Kinder durchschnittlich öfter und länger [18, 19]. Außerdem tragen positive Still Erfahrungen bei älteren Kindern [20] sowie eine höhere Parität zu einer höheren Rate an Stillinitiierungen und einer längeren Stilldauer bei [19]. Nachteilig wirken sich hingegen das Auftreten einer postpartalen Depression [21], das Rauchverhalten der Mutter [22], sowie eine negative Einstellung zu dem Thema Stillen seitens des Partners oder der Großmutter mütterlicherseits auf die Stilldauer aus [23].

Einen weiteren wichtigen Einfluss auf das Stillverhalten besitzt der maternale Body-Mass-Index (BMI) [24-27]. Frauen mit Adipositas ($\text{BMI} \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ gemäß der Definition der WHO [28]) planen bereits ihre Kinder weniger und kürzer zu stillen als Frauen ohne Adipositas (6,9 Monate vs. 9,3 Monate) [24]. Zudem ist die Anzahl an Frauen, die zu stillen beginnt, in der Gruppe der Mütter mit Adipositas im Vergleich zu den Müttern ohne Adipositas erniedrigt [24]. Die Wahrscheinlichkeit von Frauen mit Adipositas, das Stillen nicht zu beginnen, ist je nach Studie im Mittel 1,19- bis 3,65-fach höher als bei Frauen mit Normalgewicht [24]. Des Weiteren ist die Dauer sowohl von jeglichem als auch von ausschließlichem Stillen bei Müttern mit Adipositas erniedrigt: In den von Turcksin et al. berichteten Studien ist das Risiko von Frauen mit Adipositas, jegliches bzw. ausschließliches Stillen frühzeitig zu beenden, 1,24- bis 2,54-fach bzw. 1,19- bis 1,43-fach höher als bei Frauen mit Normalgewicht [24].

Als Gründe hierfür werden folgende Faktoren diskutiert: Anatomisch bzw. physiologisch könnte eine verspätete zweite Phase der Laktogenese eine Rolle spielen; außerdem haben Frauen mit größeren Brüsten häufig mechanische Schwierigkeiten, den Säugling an der Brust anzulegen [29, 30]. Des Weiteren liegen bei Frauen mit Adipositas häufiger ein Gestationsdiabetes mellitus (GDM), ein Polyzystisches Ovarsyndrom sowie Komplikationen

bei der Geburt vor, und es wird häufiger eine Sectio caesarea durchgeführt, allesamt Faktoren, welche zu einer geringeren Rate an Stillinitiationen und zu einer kürzeren Stilldauer beitragen [31]. Des Weiteren besitzen Frauen mit Adipositas meist einen niedrigeren sozioökonomischen Status (SES), was auch das Stillverhalten negativ beeinflusst [29]. Zuletzt ist noch offen, inwiefern sich psychologische Komponenten bei Frauen mit Adipositas auf das Stillen auswirken, da diese Mütter möglicherweise häufiger Schamgefühle hinsichtlich des Stillens in der Öffentlichkeit besitzen [31] und zusätzlich die Wahrscheinlichkeit einer postpartalen Depression erhöht ist [32].

Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen dem Stillverhalten und der vorangegangenen Diagnose eines GDM während der Schwangerschaft sind unterschiedliche Ergebnisse zu finden [33]. Das Review von Nguyen et al. kam zu dem Schluss, dass ein niedrigerer Anteil an Müttern in der GDM-Gruppe bei Entlassung aus dem Krankenhaus ausschließlich oder überwiegend stillt, verglichen zu dem Anteil an Müttern in der Kontrollgruppe ohne GDM [33]. Die verschiedenen Studien dieses Reviews gaben zudem an, dass Mütter mit GDM durchschnittlich kürzer ausschließlich, überwiegend bzw. voll stillten als Mütter ohne GDM [33]. Hinsichtlich der Quote jeglichen Stillens bei Entlassung bzw. der Dauer jeglichen Stillens konnte bei Nguyen et al. kein Zusammenhang mit GDM gefunden werden [33]. Mögliche Gründe für die Unterschiede in den Stillraten zwischen Frauen mit GDM und Frauen ohne GDM können folgende sein: Viele Frauen, welche einen GDM während der Schwangerschaft entwickeln, haben Adipositas, wodurch Probleme mit dem Stillen einhergehen [34]. Außerdem kommen Kinder von Müttern mit GDM eher per Sectio caesarea auf die Welt, sind öfter Frühgeburten, haben eher ein niedriges Geburtsgewicht oder eine Makrosomie und werden dementsprechend nach Geburt öfter auf eine Intensivstation verlegt, was jeweils negative Auswirkungen auf das Stillen besitzt [30, 33, 35].

Ebenfalls könnten die bei Frauen mit GDM bestehenden Gründe auch das Stillverhalten bei Frauen, welche bereits vor der Schwangerschaft an einem Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) erkrankt sind, beeinflussen. Jedoch ist bezüglich des Themas Stillen bei Frauen mit T2DM die Studienlage bislang unzureichend. Die meisten bisher durchgeführten Studien verglichen das Stillverhalten von Frauen mit Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) und T2DM mit dem Stillverhalten von Frauen ohne T1DM, T2DM oder GDM. Diese Studien ergaben, dass weniger Frauen mit T1DM und T2DM mit dem Stillen beginnen [36, 37] und kürzer stillen als Frauen ohne T1DM, T2DM oder GDM [38, 39]. In einer kleineren Studie von Soltani und Arden stillten weniger Frauen mit T1DM oder T2DM zum Zeitpunkt zwei Wochen postpartum als

Frauen mit GDM [40]. Interessanterweise zeigten zudem Herskin et al., dass in ihrer Studie Frauen mit T2DM sowohl zum Zeitpunkt der Entlassung als auch vier Monate postpartum weniger stillten als Frauen mit T1DM (sowohl Vollstillen als auch jegliches Stillen) [41]. Lediglich die PANDORA Studie verglich nur Frauen mit T2DM mit Frauen ohne Hyperglykämien in der Schwangerschaft: Dabei lag die Rate für ausschließliches Stillen bei Klinikentlassung bei Frauen mit T2DM niedriger als bei der Kontrollgruppe [42]. Bislang fehlen jedoch weiterreichende Studien, weshalb das Thema eines präkonzeptionellen T2DM und dessen Auswirkungen auf das Stillverhalten Gegenstand zukünftiger Forschung sein sollte.

1.1.5 Effekte des Stillens auf die maternale Gesundheit

Nicht nur für die Gesundheit des Kindes sind zahlreiche Vorteile des Stillens bekannt, sondern auch in Bezug auf die maternale Gesundheit konnten verschiedene protektive Effekte des Stillens gezeigt werden [43]. Im Folgenden wird zunächst auf den aktuellen Forschungsstand der kurzfristigen und anschließend auf den der langfristigen Vorteile des Stillens für die Mütter eingegangen.

1.1.5.1 Kurzfristige Effekte des Stillens

Uterusinvolution. Nach der Geburt wird durch das frühe Anlegen des Kindes an die Brust die Oxytozinkonzentration im Blut gesteigert, wodurch die Rückbildung des Uterus schneller stattfindet und einer Endometritis vorgebeugt werden kann [43].

Postpartale Stressreduktion. Bei Frauen, welche sich in der Stillphase befinden, konnten im Vergleich zu Frauen, die nicht stillen, ein niedrigerer Sympathikotonus, eine höhere Parasympathikusaktivität sowie eine damit verbundene niedrigere Herzfrequenz festgestellt werden [44]. Des Weiteren war der Kortisolspiegel in der Gruppe der stillenden Frauen reduziert [44]. Besonders deutlich waren die Ergebnisse sichtbar, wenn die Daten von Frauen, welche ihre Kinder ausschließlich stillten, mit den Daten von nicht stillenden Frauen verglichen wurden [44].

Postpartale Depression. In der Metaanalyse von Xia et al. wurde gezeigt, dass sowohl die Stilldauer als auch die Stillintensität Einfluss auf das Risiko einer postpartalen Depression besitzen [45]. Während eine Stilldauer von mehr als einem Monat das Risiko einer postpartalen Depression im Mittel um 37 % senkt, verringert es sich bei einer Stilldauer von weniger als

einem Monat nur um 6 % im Vergleich zu gar keinem Stillen [45]. Frauen, welche ausschließlich stillen, haben im Vergleich zu Frauen, die nicht stillen, ein 53 % niedrigeres Risiko, eine postpartale Depression zu entwickeln [45]. Inwiefern jedoch depressive Symptome postpartum eine Verkürzung der Stilldauer bewirken oder ob sich Stillen in diesem Zusammenhang protektiv auswirkt, ist bislang nicht geklärt [21].

Postpartale Gewichtsretention. Die postpartale Gewichtsretention stellt einen Prädiktor für späteres Übergewicht und Adipositas der Mutter dar und ist daher von großer Relevanz [46]. Ob Stillen einen Effekt auf die postpartale Gewichtsretention hat, konnte jedoch bislang nicht eindeutig nachgewiesen werden: Ein Teil der bisher veröffentlichten Studien fand einen protektiven Einfluss des Stillens auf eine postpartale Änderung des Gewichts, während andere Studien keinen Zusammenhang nachweisen konnten [47].

Laktationsamenorrhö. Für die Länge der postpartalen anovulatorischen Phase spielt die Stillintensität eine wichtige Rolle: Die Wahrscheinlichkeit einer Laktationsamenorrhö sechs Monate postpartum ist bei Frauen, die vollstillen, im Mittel 23 % höher als bei Frauen, die nicht stillen [48]. Verglichen mit Frauen, die teilweise stillen, ist die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Laktationsamenorrhö sechs Monate postpartum um 21 % erhöht, wenn vollgestillt wird [48]. Die Verhinderung der Ovulation lässt sich durch die Inhibierung des Gonadotropin-Releasing-Hormons sowie durch das Absinken des Luteinisierenden Hormons und des Follikelstimulierenden Hormons durch häufiges Säugen an der Brust erklären [49]. Die WHO wertet eine Verlängerung der Laktationsamenorrhö positiv, da das Risiko frühzeitiger erneuter Schwangerschaften insbesondere in Entwicklungsländern verringert wird [50].

1.1.5.2 Langfristige Effekte des Stillens

Diabetes mellitus Typ 2. Dass sich Stillen protektiv auf das Risiko der Entwicklung eines T2DM bei der Mutter auswirkt, ist weitgehend nachgewiesen. Aune et al. zeigten 2014 in ihrer Metaanalyse, dass das Risiko, postpartum einen T2DM zu entwickeln, von Frauen mit der längsten Stilldauer im Vergleich zu der kürzesten Stilldauer im Mittel um 32 % erniedrigt ist (relatives Risiko (RR) 0,68 (95 % Konfidenzintervall (KI) 0,57; 0,82)) [51]. Des Weiteren liegt eine nicht lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung des Stillens auf das Risiko eines T2DM vor: Für jede Erhöhung der jeglichen Stilldauer um drei Monate pro Kind bzw. zwölf Monate insgesamt im Leben senkt sich das relative Risiko um 11 % (RR 0,89 (95 % KI 0,77; 1,04)) bzw. 9 % (RR 0,91 (95 % KI 0,86; 0,96)) [51]. Der protektive Einfluss des Stillverhaltens auf das Risiko

eines T2DM ist auch nach dem Auftreten eines GDM während der Schwangerschaft nachweisbar [52]. Ziegler et al. zeigten in ihrer Studie mit GDM-positiven Müttern, dass Stillen mit einer Verzögerung des postpartalen T2DM Beginns assoziiert ist [53]. Dabei war eine inverse Korrelation zwischen der Dauer des (Voll-) Stillens und dem postpartalen Risiko für T2DM feststellbar [53]. Auch in der US-amerikanischen Studienkohorte „Study of Women, Infant Feeding, and Type 2 Diabetes (SWIFT)“ konnte dargelegt werden, dass Frauen, welche ausschließlich bzw. überwiegend stillten, im Verhältnis zu Frauen, die ihre Kinder ausschließlich bzw. überwiegend mit Säuglingsmilch ernährten, zum Zeitpunkt des Follow-up sechs bis neun Wochen postpartum geringere Prävalenzen von Prädiabetes bzw. T2DM sowie durchschnittlich niedrigere Glukosewerte im oralen Glukosetoleranztest (oGTT) aufwiesen [54].

Mammakarzinom. Auch hinsichtlich des Risikos der Entwicklung eines Mammakarzinoms konnte der protektive Einfluss des Stillens gezeigt werden: In der Metaanalyse von Chowdhury et al. ergab sich eine Senkung des Risikos um 22 % bei Frauen, welche jemals gestillt hatten, im Vergleich zu Frauen, die nie stillten [48]. Je länger die Stilldauer war, desto höher war die Risikoreduktion für ein Mammakarzinom [48]. Nach Adjustierung für die Parität, welche einen starken inversen Einfluss auf die Entwicklung von Mammakarzinomen hat, wurde der Effekt zwar abgeschwächt, blieb aber dennoch statistisch signifikant [48]. In den „Nurses’ Health Studies“ konnte zudem gezeigt werden, dass der Einfluss des Stillens auf das Risiko von Mammakarzinomen abhängig vom Hormonrezeptorstatus ist [55, 56]. Mögliche Erklärungen für eine inverse Korrelation des Stillverhaltens mit dem Risiko eines Mammakarzinoms basieren auf den Einflüssen der Inhaltsstoffe der Muttermilch, dem Vorliegen von Stammzellen in der Muttermilch, sowie auf der durch die Anovulation vorhandenen hypoöstrogenen Stoffwechsellage [43].

Ovarialkarzinom. Neben weiteren Faktoren wie der Anzahl der Schwangerschaften und Geburten, dem Alter bei Menarche und Menopause beeinflusst auch das Stillen das Risiko für Ovarialkarzinome [48, 57, 58]. Laut der Metaanalyse von Chowdhury et al. senkt jegliches Stillen das Risiko hierfür um 30 % [48]. Auch hier lässt sich eine inverse Dosis-Wirkungs-Beziehung feststellen: Bei Frauen, welche länger stillen, ist das Risiko niedriger, Ovarialkarzinome zu entwickeln [48]. Bei einer reinen Betrachtung von Studien, welche für die Parität adjustieren, wird die Risikoreduktion geringer, bleibt jedoch durchschnittlich bei ca. 20 % [48].

Endometriumkarzinom. Gemäß der Metaanalyse von Jordan et al. liegt die Wahrscheinlichkeit, ein Endometriumkarzinom zu entwickeln, für Frauen, die jemals gestillt haben, im Mittel um 11 % niedriger (Odds Ratio (OR) 0,89 (95 % KI 0,81; 0,98)), verglichen mit Frauen, die nie gestillt haben [59]. In der Metaanalyse von Zhan et al. konnte ebenfalls eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Stilldauer und dem Risiko eines Endometriumkarzinoms gezeigt werden [60]. Möglicherweise lassen sich ebenfalls die Zusammenhänge zwischen Stillen und der Reduktion des Auftretens von Ovarial- sowie Endometriumkarzinomen durch die erniedrigte Östrogenkonzentration während der Stillzeit erklären [60].

Osteoporose. Ob Stillen einen Effekt auf die Knochendichte besitzt, ist bislang unklar [48]. Vereinzelt wurde in Studien eine Verringerung der Knochendichte bei stillenden Frauen im Vergleich zu nicht stillenden Frauen gefunden [61, 62]. Demgegenüber stehen jedoch Ergebnisse anderer Studien, bei welchen kein bzw. sogar ein protektiver Effekt des Stillens festgestellt wurde [63-66].

1.2 Kardiovaskuläres Risiko

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Ursache von Morbidität und Mortalität weltweit: Nach Aussage der American Heart Association ließen sich im Jahr 2020 geschätzte 19 Millionen Todesfälle weltweit einer kardiovaskulären Erkrankung zuordnen [67]. Im Vergleich zu 2010 war die kardiovaskuläre Mortalität im Jahr 2020 um 18,7 % gestiegen [67]. In Europa sind 46 % der Todesfälle bei Frauen allgemein und 28 % der Todesfälle bei Frauen unter 70 Jahren auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen [68]. Für einen Großteil der kardiovaskulären Erkrankungen ist Atherosklerose die führende Ursache [69].

1.2.1 Atherosklerose

Bei Atherosklerose handelt es sich um eine fortschreitende Erkrankung der arteriellen Gefäße, welche durch eine Endothelzell dysfunktion und eine daraus folgende Ansammlung von Lipiden, inflammatorischen Zellen und fibrösen Elementen in der Intima der Gefäßwand gekennzeichnet ist [70]. Die Folgen sind eine progressive Verengung der Arterienlumina sowie die Entstehung atherosklerotischer Plaques, welche zu thrombembolischen Ereignissen führen können [70].

Erst Jahre nach dem Beginn ihrer Entstehung wird die Atherosklerose aufgrund der Symptome der Folgeerkrankungen klinisch manifest [71]. Infolge der Atherosklerose können abhängig von den betroffenen Arterien unter anderem folgende Erkrankungen entstehen bzw. in ihrer Pathogenese verstärkt werden: koronare Herzkrankheit (KHK), Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), arterielle Verschlusskrankheit viszeraler Gefäße und chronische Niereninsuffizienz [71, 72].

Begrifflich von der Atherosklerose abzugrenzen ist die Arteriosklerose [73]. Bei der Arteriosklerose handelt es sich um eine Zunahme der Gefäßsteifigkeit jeglicher Ursache, wobei Atherosklerose somit eine Unterform der Arteriosklerose darstellt [73]. Erhöhte arterielle Steifigkeit und das Fortschreiten von atherosklerotischen Vorgängen in den Arterien sind eng miteinander verbunden: Die Drucksteigerung in den Arterien und die ausgelösten Scherkräfte bewirken eine endotheliale Dysfunktion und die Bildung von atherosklerotischen Plaques [74]. Auch wenn sich die Atherosklerose in der Intima und die arterielle Steifigkeit überwiegend in der Media vollzieht, existieren beide in denselben Gefäßabschnitten, besitzen teilweise dieselben Risikofaktoren und potenzieren sich sogar möglicherweise in den für kardiovaskulären Erkrankungen zugrunde liegenden Gefäßveränderungen [75]. Die arterielle Gefäßsteifigkeit gilt dabei als einer der frühesten Marker für strukturelle und funktionale Änderungen der Gefäße [76, 77]. Sie ist auch unabhängig von den traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren mit einem schlechteren kardiovaskulären Outcome verbunden [74].

1.2.1.1 Surrogatmarker für Atherosklerose: Intima-Media-Dicke

Die Messung der Intima-Media-Dicke (IMD) mittels B-Bild Ultraschall gilt als Surrogatmarker für atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankungen [78]. Bei der sonographischen Untersuchung der IMD handelt es sich um eine nicht invasive Methode, die zudem kostengünstig ist und eine weitverbreitete Technik nutzt [79]. Aus diesem Grund stellt sie häufig den Endpunkt klinischer Studien hinsichtlich des Ausmaßes der atherosklerotischen Progression in den Arterien dar [80].

Neben einer kompensatorischen Hypertrophie der Media durch eine arterielle Hypertonie entsteht eine Verdickung der Intima-Media vor allem als Frühform einer subklinischen Atherosklerose [79]. Bei der Untersuchung der IMD wird im Ultraschallbild der Abstand

zwischen zwei echogenen Linien, welche die Grenzen zwischen Intima und Gefäßlumen sowie zwischen Media und Adventitia darstellen, gemessen [78, 79]. Dieser entspricht der IMD, wobei im Ultraschallbild aufgrund der zu geringen Auflösung keine Unterscheidung zwischen einer atherosklerotisch erhöhten Intima und einer hypertrophierten Media vorgenommen werden kann [79].

In der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) aus dem Jahr 2016 war allgemein eine IMD größer als 0,9 mm als abnormal definiert [81]. Aufgrund der von der ESC bemängelten fehlenden methodischen Standards und der damit fehlenden Aussagekraft der IMD im klinischen Alltag wurden in der neuen Leitlinie aus dem Jahr 2021 keine Normwerte mehr definiert [82]. Gemäß den Daten der ARIC Studie, mit welchen Altersnormwerte berechnet werden konnten, ist bei einem Alter unter 40 Jahren eine IMD unter 0,6 mm und zwischen 40 und 60 Jahren unter 0,8 mm als normal anzusehen [79, 83]. Der Zusammenhang zwischen einer erhöhten IMD und einer Steigerung des kardiovaskulären Risikos wurde bereits vielfach untersucht [84]. In der Metaanalyse von van den Oord et al. wurde gezeigt, dass bei einer Erhöhung der IMD um eine Standardabweichung (0,11 – 0,20 mm) das Risiko eines Schlaganfalls im Mittel um 31 % (Hazard Ratio (HR) 1,31 (95 % KI 1,26; 1,36)) und das Risiko eines Myokardinfarkts um 26 % (HR 1,26 (95 % KI 1,20; 1,31)) steigt [85]. Bei einer Erhöhung der IMD um 0,1 mm nimmt das Risiko für einen Schlaganfall bereits um 17 % (HR 1,17 (95% KI 1,15; 1,21)) und das Risiko für einen Myokardinfarkt um 15 % (HR 1,15 (95 % KI 1,12; 1,18)) zu [85].

1.2.1.2 Messung der arteriellen Steifigkeit: Pulswellenanalyse

Mittels der Pulswellenanalyse (PWA) lassen sich wichtige Biomarker für die Beurteilung der arteriellen Gefäßsteifigkeit untersuchen. In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien veröffentlicht, welche den Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der PWA und dem Auftreten von Atherosklerose analysierten [74]. Im Review von Kim et al. konnte eine klare Assoziation zwischen der Pulswellengeschwindigkeit (pulse wave velocity, PWV) und der Existenz und dem Ausmaß von Atherosklerose gezeigt werden [74]. Wie die Untersuchung der IMD stellt die PWA eine einfache, reproduzierbare, nicht invasive und kostengünstige Methode dar [74].

Pulswellengeschwindigkeit. Bei der PWV handelt es sich um die Geschwindigkeit, mit welcher sich die systolische Druckwelle entlang der Gefäßwand in den großen Arterien des Körpers ausbreitet [86]. Diese Druckwelle wird als mechanischer Impuls durch die Kontraktion des linken Ventrikels des Herzens gebildet und ist bei ihrer Fortleitung über die Gefäßwand durch den Körper schneller als die eigentliche Fließgeschwindigkeit des Blutes [86]. Je steifer dabei die Gefäße sind (physiologisch die distaleren Arterien, pathologisch z.B. aufgrund des Alters), desto höher ist die PWV [86]. Neben dem hohen Einfluss des Alters und des genetischen Hintergrunds spielen insbesondere die traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren für eine Erhöhung der PWV eine wichtige Rolle (Kapitel 1.2.2) [87]. Dennoch gilt die PWV zusätzlich auch als (von den traditionellen Risikofaktoren) unabhängiger Prädiktor für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität [74]. Bislang konnten Assoziationen gefunden werden zwischen einer Erhöhung der PWV und kardiovaskulären Folgen (systolischer Blutdruck, KHK, linksventrikuläre Hypertrophie), zerebrovaskulären Auswirkungen (Schlaganfall, subkortikale Enzephalopathie, Demenzrisiko) sowie negativen Effekten der renalen Mikrozirkulation (vermehrte Albuminausscheidung, verminderte Kreatinin-clearance) [87]. Die Methode der oszillometrischen Messung der PWV mittels Oberarmmanschette wurde bereits sowohl gegen die tonometrische Messung als auch gegen den Goldstandard der invasiven Kathetermessung validiert [88, 89].

Augmentationsindex. Impedanzänderungen in der Peripherie des Organismus (z.B. bei Bifurkationen, vor allem jener von kleinen Arterien und Arteriolen) führen zu Reflektionen der antegraden Pulswelle, welche sich addieren und retrograd zum Herzen laufen [87]. In der aufsteigenden Aorta treffen die retrograde Welle (Reflektionen aus der Peripherie) und die antegrade Welle (Kontraktion des Herzens) aufeinander und addieren sich [87]. Dabei wird der Druckanstieg der systolischen Pulswelle durch die retrograde Welle als Augmentationsdruck bezeichnet; der Augmentationsindex (AIx) wird wiederum als Anteil des Augmentationsdrucks am Pulsdruck berechnet [87]. Je steifer dabei die Gefäße sind, desto schneller leiten sich die Pulswellen weiter, weshalb die retrograde Welle früher auf die antegrade Welle trifft [87]. Bei einer Zunahme der Gefäßsteifigkeit verlagert sich somit das Zusammentreffen der beiden Wellen von der späten Systole bis frühen Diastole auf die frühe Systole [87]. Dies wirkt sich nachteilig auf den systolischen Blutdruck, die Perfusion der Koronararterien und auf die kardiale Nachlast aus [87]. Da bei niedrigeren Herzfrequenzen die Reflektionen zunehmen, wurde der AIx für die Analysen auf eine Herzfrequenz von 75 pro Minute genormt (AIx@75) [86]. Laut dem aktuellen Forschungsstand korreliert der AIx insbesondere mit frühen Gefäßveränderungen, da er vom 20. bis zum 50. Lebensjahr steil ansteigt [87, 90].

Mit ca. 60 Jahren hat der AIx durchschnittlich sein Maximum erreicht und ist aus diesem Grund eher ein Parameter für die arterielle Gefäßsteifigkeit bei jungen Menschen [90]. Dies liegt laut Janner et al. an der Berechnungsgrundlage des AIx, da ab dem Alter von 60 Jahren der systolische Blutdruck zusätzlich aufgrund der veränderten Kontraktion des Herzens ansteigt und somit der Augmentationsdruck (Reflektionen aus der Peripherie) einen kleineren Anteil am Pulsdruck ausmacht [91]. Auch die oszillometrische Messung des AIx wurde gegen die tonometrische Untersuchung validiert, welche wiederum vergleichbare Ergebnisse wie die invasive Messung liefert [92, 93]. Im Gegensatz zur PWV konnte jedoch bislang nur in Risikopopulationen (Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder Niereninsuffizienz) ein prädiktiver Wert des AIx nachgewiesen werden [87].

1.2.2 Einflussfaktoren auf das maternale kardiovaskuläre Risiko

Alter. Aufgrund des wiederholten Stresses, welchem die Gefäßwände im Lauf des Lebens ausgesetzt werden, kommt es zu einem arteriellen Remodeling in Form einer Abnahme der elastischen Fasern und einer Zunahme der fibrösen Fasern in der Gefäßwand [74]. Physiologisch erhöht sich die PWV von 6 m/s im Kindesalter auf > 10 m/s im höheren Erwachsenenalter [87]. Auch für die Erhöhung der IMD spielt das Alter eine wichtige Rolle [79, 83].

Lebensstil. Neben angeborenen Störungen des Fettstoffwechsels ist der Lebensstil für das individuelle kardiovaskuläre Risiko entscheidend [81]. Zu den wichtigsten beeinflussbaren Risikofaktoren im Lebensstil zählen: Rauchen, Alkoholkonsum, ungesunde Ernährung und körperliche Inaktivität [94]. Diese Risikofaktoren spielen auch für die Entwicklung der im Folgenden dargestellten Erkrankungen, wie beispielsweise Adipositas, eine entscheidende Rolle. Die Metaanalyse von Barbaresko et al. kam zu dem Schluss, dass bei Untersuchung des kombinierten Effekts dieser Risikofaktoren (Rauchen, Alkoholkonsum, ungesunde Ernährung, körperliche Inaktivität und hohes Körpergewicht) das Risiko der Personen mit dem gesündesten Lebensstil im Vergleich zu dem ungesündesten Lebensstil für kardiovaskuläre Erkrankungen um 66 % (HR 0,34 (95 % KI 0,28; 0,41)), und im speziellen für Schlaganfälle um 60 % (HR 0,40 (95 % KI 0,32; 0,50)) sowie für Herzversagen um 69 % (HR 0,31 (95 % KI 0,23; 0,44)) gesenkt wird [94].

Adipositas. Die American Heart Association stufte Adipositas bereits 1998 als einen der modifizierbaren Hauptrisikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen ein [95]. Aufgrund der hohen Prävalenz spielt Adipositas eine entscheidende Rolle: In der fünften Folgerhebung der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA 2019/2020-EHIS) wurde gezeigt, dass in Deutschland im Mittel 27,6 % (95 % KI 26,5 %; 28,9 %) der Frauen Übergewicht ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) und 19,0 % (95 % KI 17,9 %; 20,1 %) der Frauen Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) haben [96]. Dies stellt aufgrund der zahlreichen Komorbiditäten auch während einer Schwangerschaft sowie postpartum ein gravierendes Gesundheitsproblem dar, vor allem da in Deutschland die Prävalenz von Adipositas allgemein, aber auch insbesondere bei jüngeren Frauen steigt [96]. Dabei erhöht Adipositas die individuelle kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowohl auf direktem als auch auf indirektem Weg [97]: Indirekt wirkt sich Adipositas über seine zahlreichen Komorbiditäten wie Insulinresistenz, T2DM, arterielle Hypertonie und Dyslipidämie auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität aus [97]. Zudem konnte ein Großteil der Studien den Einfluss von Adipositas auf das kardiovaskuläre Risiko auch nach Adjustierung für die genannten koexistierenden Risikofaktoren feststellen [97]. Für den direkten Effekt spielen die Adipokine (vom Fettgewebe synthetisierte und sezernierte Signalmoleküle) eine wichtige Rolle, da sie proinflammatorisch und prothrombotisch wirken [98]. Außerdem beeinflussen die strukturellen und funktionalen Adaptationen an das erhöhte Körpergewicht bzw. den erhöhten Fettanteil im Körper das kardiovaskuläre Risiko negativ [97]. Insgesamt konnte für eine Vielzahl an kardiovaskulären Erkrankungen der Einfluss von Adipositas nachgewiesen werden, unter anderem lassen sich 14 % der Fälle des Herzversagens bei Frauen auf Adipositas zurückführen [99]. Laut der Framingham Heart Study liegt eine Dosis-Wirkungs-Beziehung vor: Jede Erhöhung des BMI um eine Einheit steigert bei Frauen das Risiko eines Herzversagens um 7 % [99].

Arterielle Hypertonie. Die Definition einer arteriellen Hypertonie ist laut den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), ESC und der European Society of Hypertension (ESH) bei Praxisblutdruckwerten von einem systolischen Blutdruck $\geq 140 \text{ mmHg}$ und/oder einem diastolischen Blutdruck $\geq 90 \text{ mmHg}$ erfüllt [100]. Neben dem Einfluss über ihre Komorbiditäten wirkt sich die arterielle Hypertonie direkt über eine hypertensive Herzkrankheit und eine hypertensive Vaskulopathie auf das kardiovaskuläre Risiko aus [101]. Die arterielle Hypertonie gilt daher als einer der Hauptrisikofaktoren für KHK, Herzversagen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, pAVK, chronische Niereninsuffizienz und Vorhofflimmern [100]. Jährlich können 7,7 – 10,4 Millionen Todesfälle weltweit auf einen erhöhten Blutdruck zurückgeführt werden [102]. In den USA ist die arterielle Hypertonie für

mehr Todesfälle aufgrund einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung verantwortlich als jeder andere modifizierbare kardiovaskuläre Risikofaktor [103]. Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie befindet sich in Europa bei 30 – 45 % [104]. Dass jedoch auch Erhöhungen des Blutdrucks unterhalb der Grenze für eine arterielle Hypertonie relevant sind, wurde in der Metaanalyse von Lewington et al. ersichtlich: So steigt das Mortalitätsrisiko durch eine KHK oder einen Schlaganfall bereits ab einem Blutdruck von 115 mmHg systolisch und 75 mmHg diastolisch linear an [105]. In einer großen chinesischen Kohortenstudie von Lacey et al. wurde ebenfalls gezeigt, dass sich bei jeder Steigerung des systolischen Blutdrucks um 10 mmHg das Risiko einer KHK bzw. eines ischämischen Schlaganfalls im Mittel um ca. 30 % erhöht (HR 1,31 (95 % KI 1,28; 1,34) bzw. HR 1,30 (95 % KI 1,29; 1,31)) [106].

Als der wichtigste Risikofaktor für die arterielle Hypertonie gilt das Alter: In der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) stieg demnach die Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei Frauen von 1,3 % (95 % KI 0,7 %; 2,6 %) in der Altersgruppe 18 – 29 Jahre auf 74,7 % (95 % KI 70,2 %; 78,8 %) in der Altersgruppe 70 – 79 Jahre [107]. Zusätzlich spielt das Vorliegen einer Adipositas eine wichtige Rolle: Im Vergleich zu Frauen mit Normalgewicht ist das Risiko einer arteriellen Hypertonie bei Frauen mit Adipositas Klasse I (BMI = 30 – 34,9 kg/m²) vierfach und bei Frauen mit Adipositas Klasse II (BMI = 35 – 39,9 kg/m²) und Klasse III (BMI ≥ 40 kg/m²) sogar sechsfach erhöht [108]. In den USA wurde geschätzt, dass im Jahr 2009 75 % der Inzidenz der arteriellen Hypertonie durch Adipositas verursacht wurde [109]. Neuere Daten diesbezüglich sind nicht verfügbar.

Diabetes mellitus Typ 2. T2DM, bei welchem ein relativer Insulinmangel auf der Grundlage einer Insulinresistenz vorliegt [110], betraf im Jahr 2021 geschätzte 537 Millionen Menschen weltweit [111]. Die Prävalenz von T2DM stieg in den letzten Jahren an; während 1980 nur 5,0 % der Frauen an T2DM erkrankt waren, waren 2014 bereits 7,9 % der Frauen weltweit von dieser Erkrankung betroffen [112]. T2DM gilt als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen [82]. Laut der Metaanalyse von Sarwar et al. ist das Risiko für zahlreiche kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit T2DM ungefähr doppelt so hoch wie bei Erwachsenen ohne T2DM [113]. Außerdem entwickeln Patienten mit T2DM durchschnittlich 14,6 Jahre eher eine kardiovaskuläre Erkrankung als Patienten ohne T2DM [114]. Zu erklären ist dies dadurch, dass sowohl die Hyperglykämie als auch die Insulinresistenz die arterielle Steifigkeit fördern und die Anfälligkeit der Arterienwände für Atherosklerose verstärken [75].

Inwiefern sich langfristige Hyperglykämien auf das kardiovaskuläre Risiko auswirken, konnte in der Metaanalyse von Zhang et al. gezeigt werden: Jeder Anstieg des HbA1c-Levels um 1 % bei Patienten mit T2DM ist mit einem Anstieg des Risikos um 17 % für eine kardiovaskuläre Erkrankung allgemein (RR 1,17 (95 % KI 1,12; 1,23)), um 15 % für eine KHK (RR 1,15 (95 % KI 1,10; 1,20)), um 11 % für einen Schlaganfall (RR 1,11 (95 % KI 1,06; 1,17)) und um 29 % für eine pAVK (RR 1,29 (95 % KI 1,18; 1,40)) assoziiert [115].

Neben dem traditionellen Risikofaktor T2DM spielt bei Frauen postpartal auch ein zuvor aufgetretener GDM eine Rolle [116]. Bei GDM handelt es sich um eine Glukosetoleranzstörung, welche erstmals während der Schwangerschaft diagnostiziert wird [117]. Laut Angaben der Perinatalstatistik entwickelten im Jahr 2021 9,98 % der Frauen in Deutschland während der Schwangerschaft einen GDM [118]. In der nationalen Analyse von Melchior et al. von 2014 – 2015 lag die Ein-Jahres-Prävalenz von GDM bei schwangeren Frauen bei 13,2 % [119]. Dabei werden die Daten dieser Studie teilweise kritisch betrachtet, da gezeigt werden konnte, dass die Diagnosestellung eines GDM in dieser Analyse nicht immer nachvollziehbar war und somit bei einem Abzug nicht plausibler Daten eine Prävalenz von 11,9 % resultiert [120]. Bei schwangeren Frauen mit Adipositas ist dabei das Risiko eines GDMs drei- bis fünffach so hoch wie bei schwangeren Frauen mit Normalgewicht [121]. Nach Vorliegen eines GDMs in der Schwangerschaft ist das relative Risiko, postpartum einen T2DM zu entwickeln, deutlich erhöht; laut der Metaanalyse von Benhalima et al. liegt dieses bei 7,42 (95 % KI 5,99; 9,19) [122]. Bei Frauen mit Adipositas ist zudem die Wahrscheinlichkeit, nach einem GDM postpartum einen T2DM zu entwickeln, durchschnittlich höher als bei Frauen ohne Adipositas [123-125]. Zusätzlich zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko durch T2DM konnten einige Studien zeigen, dass auch bei GDM-positiven Frauen ohne einen anschließenden T2DM das postpartale kardiovaskuläre Risiko erhöht ist [126]. In der Metaanalyse von Kramer et al. war das Risiko eines Myokardinfarktes bzw. Schlaganfalls bei Frauen nach einer Schwangerschaft mit GDM doppelt so hoch als bei Frauen nach einer Schwangerschaft ohne GDM (RR 1,98 (95 % KI 1,57; 2,50)) [127]. Bei einer Untersuchung lediglich jener Frauen, die anschließend keinen T2DM entwickelten, erhöhte das Vorliegen eines GDMs während der Schwangerschaft das Risiko für einen Myokardinfarkt bzw. Schlaganfall immer noch um 56 %, verglichen mit Frauen, bei welchen während der Schwangerschaft kein GDM vorlag (RR 1,56 (95 % KI 1,04; 2,32)) [127]. Die genauen Pathomechanismen für eine vaskuläre Dysfunktion nach GDM sind bislang noch nicht hinreichend geklärt [126].

1.3 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Dass Stillen zahlreiche Aspekte der kurz- und langfristigen maternalen Gesundheit beeinflusst, konnte in Kapitel 1.1.5 ausführlich dargelegt werden. Ob sich Stillen auch auf das spätere maternale kardiovaskuläre Risiko per se auswirkt, wurde bislang nur in wenigen Studien untersucht. Diese zeigten einen protektiven Effekt: In der Studienpopulation von Kirkegaard et al. war jegliches Stillen ≥ 4 Monate mit einem 20 – 30 % niedrigeren Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung nach Adjustierung für potentielle Störgrößen sowohl in der Gruppe der Frauen mit Normal- und Untergewicht als auch in der Gruppe der Frauen mit Übergewicht und Adipositas ca. 14 Jahre postpartum verbunden [128]. In einer chinesischen Studie mit 300.000 Frauen war das Risiko einer KHK bzw. eines Schlaganfalls bei Frauen, welche mindestens 24 Monate in ihrem Leben gestillt hatten, 18 % (HR 0,82 (95 % KI 0,77; 0,87)) bzw. 17 % (HR 0,83 (95 % 0,79; 0,87)) niedriger als bei Frauen, die niemals gestillt hatten [129]. Zudem stellten zwei amerikanische und eine europäische Studie einen protektiven Einfluss des Stillens auf das Risiko einer KHK bzw. eines Myokardinfarkts fest [130-132]. Nur zwei prospektive Studien untersuchten bislang den Zusammenhang zwischen der Stilldauer und kardiovaskulärer Sterblichkeit: In einer norwegischen Kohortenstudie war die Wahrscheinlichkeit, an einer kardiovaskulären Ursache zu versterben, 2,8-fach erhöht (HR 2,77 (95 % KI 1,28; 5,99)) für Frauen, die nie gestillt hatten, im Vergleich zu Frauen, die mindestens 24 Monate in ihrem Leben, unabhängig von der Anzahl der Kinder, gestillt hatten [133]. Auch Nguyen et al. konnten sowohl eine Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen allgemein, als auch für die kardiovaskuläre Mortalität durch jegliches Stillen der Frauen feststellen [134].

Inwiefern das Stillen einen Einfluss bereits auf die subklinischen kardiovaskulären Risikoparameter wie IMD und PWA hat, war bislang kaum Bestandteil wissenschaftlicher Veröffentlichungen [135-140]. Des Weiteren wurde in beinahe allen Studien jegliches Stillen mit Nichtstillen verglichen. Nur zwei Studien beschäftigten sich bisher mit dem Einfluss verschiedener Stillintensitäten (Studie 1: jegliches, Voll- und Teilstillen, Studie 2: jegliches und ausschließliches Stillen) auf einen kardiovaskulären Risikoparameter (arterielle Hypertonie) [128, 141]. Zudem ist die Studie von Kirkegaard et al. bislang die einzige, welche den Einfluss jeglichen, Voll- und Teilstillens auf das postpartale kardiovaskuläre Risiko innerhalb verschiedener maternaler BMI-Gruppen analysierte [128].

Aus den dargelegten Gründen erscheint es besonders relevant, in einer Gruppe mit einer hohen Prävalenz von Adipositas, wie sie in der prospektiven Mutter-Kind-Kohorte PEACHES

(Programming of Enhanced Adiposity Risk in Childhood – Early Screening) zu finden ist, den Zusammenhang zwischen Stillen und den subklinischen kardiovaskulären Risikoparametern zu untersuchen. Dabei wurde in bisherigen Veröffentlichungen dieser Studie gezeigt, dass es sich bei den teilnehmenden Probandinnen aufgrund des Vorliegens von Adipositas und/oder GDM um eine Hochrisikopopulation für metabolische Folgeerkrankungen handelt. So wurden bei Frauen mit Adipositas, bei welchen während der Schwangerschaft der Test auf GDM nach Anwendung der International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) Kriterien negativ ausfiel, dennoch bei Geburt erhöhte HbA1c-Werte gefunden [142]. Da in der Gruppe der GDM-negativen Frauen mit Normalgewicht die 88. Perzentile der HbA1c-Werte bei Geburt bei 5,7 % lag, wurde dies in der Studienpopulation als Grenzwert für späte Dysglykämien in der Schwangerschaft festgelegt [143]. Bei Anwendung des Grenzwertes auf die GDM-negativen Mütter mit Adipositas fiel auf, dass 31,9 % dieser Mütter einen HbA1c-Wert oberhalb des Grenzwertes von 5,7 % bei Geburt besaßen [143]. Gomes et al. zeigten, dass für die späten Dysglykämien in der Schwangerschaft eine erhöhte Gewichtszunahme, insbesondere im dritten Trimester, einen auslösenden Mechanismus darstellt [144]. Außerdem wiesen GDM-negative Mütter mit Adipositas mit einem HbA1c-Wert bei Geburt $\geq 5,7\%$ bei der Follow-up Untersuchung 3,5 Jahre postpartum höhere Blutglukosewerte und ein vierfach erhöhtes Risiko für einen Prädiabetes oder T2DM im Vergleich zu GDM-negativen Müttern mit Adipositas mit einem HbA1c-Wert $< 5,7\%$ bei Geburt auf [144]. Des Weiteren waren bei dieser Untersuchung in der Gruppe der GDM-negativen Mütter mit Adipositas und späten Dysglykämien in der Schwangerschaft die Entzündungswerte (C-reaktives Protein (CRP) und Fibrinogen) erhöht [144].

Daher ist von besonderem Interesse in der Mutter-Kind-Kohorte PEACHES, in welcher zudem zahlreiche kardiometabolische Einflussfaktoren erfasst wurden, einen möglichen Effekt des Stillens auf das maternale kardiovaskuläre Risiko zu untersuchen. Aus diesem Grund wurde zunächst sowohl in den Datensätzen mit allen Frauen, unabhängig vom BMI, als auch in dem Datensatz bestehend aus Frauen mit Adipositas analysiert, ob sich „jegliches Stillen“ (zum Zeitpunkt drei Wochen postpartum) auf den Blutdruck sowie auf die subklinischen kardiovaskulären Risikoparameter (IMD, PWV, AIx@75) auswirkt. Ob ein Einfluss auch von „Vollstillen“ (zum Zeitpunkt vier Monate postpartum) auf die Parameter Blutdruck, IMD, PWV und AIx@75 vorhanden ist, wurde ebenfalls sowohl in den Datensätzen mit allen Frauen, unabhängig vom BMI, als auch in dem Datensatz bestehend aus Frauen mit Adipositas untersucht.

Zusätzlich stellte sich die Frage, welche prä- und postpartalen kardiometabolischen Einflussfaktoren auf die kardiovaskulären Risikoparameter Blutdruck, IMD, PWV und AIX@75 wenige Jahre postpartum die größte Relevanz besitzen. Außerdem wurde untersucht, ob sich diese in der Subgruppe der Mütter mit präkonzeptioneller Adipositas, welche wie bereits erläutert ein erhöhtes kardiometabolisches Risiko besitzen, von den Einflussfaktoren in den Datensätzen mit allen Frauen, unabhängig vom BMI, unterscheiden.

Insgesamt ergaben sich somit für diese Promotionsarbeit folgende Ziele:

1. Analyse der Fragestellung, ob „jegliches Stillen“ die maternalen Parameter Blutdruck, IMD, PWV und AIX@75 wenige Jahre postpartum sowohl in den Datensätzen mit allen Frauen, unabhängig vom BMI, als auch in dem Datensatz der Subgruppe der Frauen mit Adipositas beeinflusst und ob ein möglicher Effekt auch nach Adjustierung für potentielle kardiometabolische Störgrößen vorhanden ist.
2. Untersuchung, ob die Stillintensität „Vollstillen“ einen Effekt auf die maternalen Parameter Blutdruck, IMD, PWV und AIX@75 wenige Jahre postpartum sowohl in den Datensätzen mit allen Frauen, unabhängig vom BMI, als auch in dem Datensatz der Subgruppe der Frauen mit Adipositas besitzt und ob dieser Einfluss nach Adjustierung für potentielle kardiometabolische Störgrößen bestehen bleibt.
3. Evaluation der wichtigsten kardiometabolischen Einflussfaktoren auf die maternalen kardiovaskulären Parameter Blutdruck, IMD, PWV und AIX@75 wenige Jahre postpartum sowohl in den Datensätzen mit allen Frauen, unabhängig vom BMI, als auch in dem Datensatz der Subgruppe der Frauen mit Adipositas.

2 Material und Methoden

Diese Promotionsarbeit erfolgte im Rahmen des Subprojektes „Mütter-Gesundheitscheck“ der prospektiven multizentrischen PEACHES-Studie (Programming of Enhanced Adiposity Risk in Childhood – Early Screening).

2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Bei der longitudinalen PEACHES-Studie handelt es sich um eine Kohorte mit 1707 Mutter-Kind-Paaren, welche von der Studienleitung Prof. Dr. Regina Ensenaer an der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) in München initiiert wurde. Von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU wurde das Votum für die Durchführung der PEACHES-Studie sowie des Subprojektes „Mütter-Gesundheitscheck“ erteilt (Projekt-Nummer 165-10). Das übergeordnete Ziel der PEACHES-Studie ist die Untersuchung des langfristigen Effekts auf Krankheitsendpunkte wie späteres Übergewicht bei „Risiko-Neugeborenen“ von Müttern mit Adipositas sowie GDM-positiven Müttern und die Identifikation prognostischer Biomarker.

Von August 2010 bis Ende 2015 fand die Rekrutierung von schwangeren Frauen in mehr als 20 Frauenkliniken, welche sich größtenteils in Bayern befinden, statt. Sie erfolgte durch Ärzte, Hebammen und PEACHES-Mitarbeiter in den Geburtskliniken und Arztpraxen. Dabei wurden volljährige Frauen mit Adipositas ($\text{BMI} \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$) und mit Normalgewicht ($\text{BMI} = 18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$), sowie jeweils mit positiver als auch mit negativer Testung auf GDM eingeschlossen. Bei den Ausschlusskriterien handelte es sich um Mehrlingsschwangerschaften, Frühgeburtslichkeit (Geburt vor Ende der 37. Schwangerschaftswoche (SSW)) sowie einen vor der Schwangerschaft bestehenden Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 der Mutter. Die Teilnehmerinnen erteilten sowohl zum Zeitpunkt der Rekrutierung als auch separat für den „Mütter-Gesundheitscheck“ ihr schriftliches Einverständnis.

Der schematische Studienablauf ist in Abbildung 1 dargestellt. Im Folgenden wird auf die verschiedenen Untersuchungszeitpunkte eingegangen, wobei der Schwerpunkt dieser Promotionsarbeit auf dem „Mütter-Gesundheitscheck“ basiert.

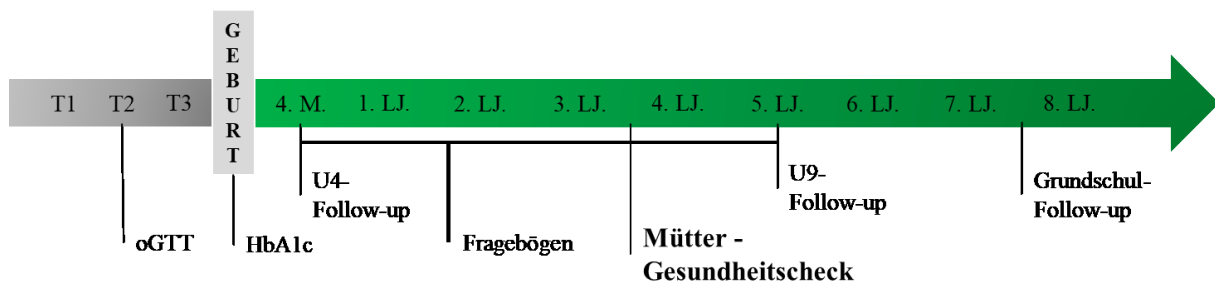


Abbildung 1: Studiendesign der Mutter-Kind-Kohorte PEACHES

T, Trimester; oGTT, oraler Glukosetoleranztest; HbA1c, glykiertes Hämoglobin; M., Monat; LJ, Lebensjahr; PEACHES, Programming of Enhanced Adiposity Risk in Childhood - Early Screening.

Kurz nach der Geburt wurde durch geschulte Hebammen oder ärztliche Geburtshelfer Nabelschnurblut entnommen sowie ein Wangenschleimhautabstrich bei den Neugeborenen vor dem ersten Anlegen an die Brust durchgeführt. Des Weiteren wurde im mütterlichen venösen Blut das glykierte Hämoglobin (HbA1c) gemessen, Informationen aus dem Mutterpass sowie der U1-Untersuchung kopiert und ein kurzer Fragebogen über peripartale Infektionen ausgefüllt.

Sechs bis acht Wochen später erfolgte ein Telefoninterview durch die Studienleitung Prof. Dr. Enseauer, in welchem der Gesundheitsstatus von Mutter und Kind, die Familienanamnese, die Ernährung des Kindes sowie das Ernährungs- und Rauchverhalten der Mutter während der Schwangerschaft (Food Frequency Questionnaire gemäß Winkler et al. [145]) erfragt wurde. Die erste Follow-up Untersuchung fand zum Zeitpunkt der Früherkennungsuntersuchung U4 (3. – 4. Lebensmonat) statt. Dabei wurden die teilnehmenden Kinder anthropometrisch vermessen; es erfolgte eine Blutentnahme bei den Kindern und die Familien füllten einen Fragebogen bezüglich der Schwangerschaft sowie der Geburt aus.

Mittels jährlicher Fragebögen zum Geburtstag wurde die weitere Entwicklung der Kinder verfolgt. Neben den Daten der Früherkennungsuntersuchungen beim Kinderarzt wurden Angaben zu Gesundheit, Entwicklung, Ernährung und Lebensumstände der Kinder erfragt. Die Fragebögen enthielten validierte Fragen unter anderem aus der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KiGGS) [13], der Studie „The Environmental Determinants of Diabetes in the Young“ (TEDDY) [146], der Studie „Perinatal Prevention of Obesity“ (PEPO) [147, 148], der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) [149] und der Forschungsplattform „Kooperative Gesundheitsforschung in der

Region Augsburg“ (KORA) [150]. Bei offenen Fragen in zurückgeschickten Fragebögen wurden die Probandinnen telefonisch kontaktiert und die Informationen erfragt.

Als Follow-up Untersuchung zu der U9-Früherkennungsuntersuchung beim Kinderarzt wurden zum Zeitpunkt des fünften Geburtstages die teilnehmenden PEACHES-Kinder erneut untersucht. Hierbei wurde neben einer Anthropometrie des Kindes, Messungen der Körperzusammensetzung sowie der kardiovaskulären Funktion (Blutdruck und Herzratenfrequenz) eine kapilläre Blutentnahme für die Untersuchung von Metaboliten im Blut durchgeführt. Eine weitere Untersuchung der Kinder im Grundschulalter läuft derzeit.

Im Rahmen des „Mütter-Gesundheitschecks“ wurden Frauen und Kinder der PEACHES-Kohorte circa 3,5 Jahre postpartum zu einer Untersuchung in ihrer Geburtsklinik telefonisch eingeladen. Mütter, welche innerhalb der letzten 24 Monate erneut entbunden hatten, wurden nach Ablauf der 24 Monate untersucht. Ziel des Subprojektes ist eine Erfassung des kardiometabolischen Status der teilnehmenden Mütter. Zukünftig ist eine Analyse genetischer Risikomarker für kardiovaskuläre und metabolische Dysfunktionen der Mütter dieses Kollektivs geplant.

2.2 Datenerhebung und Datenbearbeitung

2.2.1 Prä- und peripartale Datenerhebung

Präkonzeptioneller BMI. Der präkonzeptionelle BMI wurde mittels des ersten gemessenen Körpergewichts ($\leq 12+6$ SSW), welches im Gravidogramm im Mutterpass angegeben war, und der dort notierten Körpergröße berechnet ($\text{BMI} [\text{kg}/\text{m}^2] = \text{Körpergewicht} [\text{kg}] / \text{Körpergröße}^2 [\text{m}^2]$). Der Mutterpass wird jeder Frau in Deutschland bei ihrem ersten präpartalen Besuch beim Gynäkologen ausgehändigt und enthält Informationen zu dem Verlauf dieser sowie folgender Schwangerschaften. Falls das Gewicht nicht bis zu der 12+6 SSW in der gynäkologischen Praxis gemessen worden war, wurde das von den Frauen berichtete Gewicht vor Beginn der Schwangerschaft, das ebenfalls im Mutterpass vermerkt ist, verwendet.

Gestationsdiabetes mellitus. Informationen über einen GDM wurden ebenfalls retrospektiv aus dem Mutterpass entnommen. Die Untersuchungen zur Diagnose eines GDM wurden bei dem zuständigen Gynäkologen bzw. Diabetologen der teilnehmenden Mütter durchgeführt und die Diagnose nach den IADPSG-Kriterien gestellt [151]. Der Test erwies sich als positiv, wenn bei einem 75 g oralen Glukosetoleranztest (oGTT) mindestens einer der folgenden

Blutglukosewerte erreicht oder überschritten wurde: 92 mg/dl nüchtern, 180 mg/dl nach einer Stunde und 153 mg/dl nach zwei Stunden [117]. Bei Frauen, bei denen zunächst bei einem 50 g Suchtest (Glucose-Challenge-Test) die Blutglukosekonzentration nach einer Stunde ≥ 140 mg/dl betrug, wurde zusätzlich ein 75-g-oGTT zur Diagnosestellung eines GDM durchgeführt [117].

HbA1c. Nachdem in Vorarbeiten der PEACHES-Studie ein HbA1c-Grenzwert von 5,7 % als Marker für späte Dysglykämien in der Schwangerschaft definiert wurde (Kapitel 1.3), wurde der bei Geburt gemessene HbA1c für diese Promotionsarbeit ebenfalls in „normal“ ($< 5,7$ %) und „erhöht“ ($\geq 5,7$ %) klassifiziert [143].

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. Auf Basis der im Mutterpass angegebenen Zeitpunkte der Blutdruckmessungen wurden die Probandinnen anhand ihrer systolischen und diastolischen Blutdruckwerte während der Schwangerschaft in die Gruppen „normotensiv“, „Gestationshypertonie“ und „chronische Hypertonie“ eingeteilt (Tabelle 2) [152].

Tabelle 2: Kategorisierung der präpartalen Blutdruckwerte nach der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) [152]

Kategorie	Kriterien
normotensiv	1. sBD < 140 mmHg und dBD < 90 mmHg während der gesamten Schwangerschaft oder: 2. sBD ≥ 140 mmHg und/oder dBD ≥ 90 mmHg bei <u>einer</u> Messung <u>vor</u> der vollendeten 19+6 SSW und bei <u>einer</u> Messung <u>nach</u> der vollendeten 19+6 SSW
Gestationshypertonie	1. sBD ≥ 140 mmHg und/oder dBD ≥ 90 mmHg bei mindestens <u>zwei</u> unabhängigen Messungen <u>nach</u> der vollendeten 19+6 SSW oder: 2. sBD ≥ 140 mmHg und/oder dBD ≥ 90 mmHg bei <u>einer</u> Messung <u>vor</u> der vollendeten 19+6 SSW und bei mindestens <u>zwei</u> unabhängigen weiteren Messungen <u>nach</u> der vollendeten 19+6 SSW
Chronische Hypertonie	sBD ≥ 140 mmHg und/oder dBD ≥ 90 mmHg bei mindestens <u>zwei</u> unabhängigen Messungen <u>vor</u> der vollendeten 19+6 SSW

sBD, systolischer Blutdruck; dBD, diastolischer Blutdruck; SSW, Schwangerschaftswoche.

2.2.2 Postpartale Datenerhebung

Stillen. Im Fragebogen zu Geburt und Schwangerschaft sowie im Fragebogen zum ersten Lebensjahr der Kinder wurde die Frage nach dem Stillverhalten gestellt: Die Mütter gaben an,

ob sie jeweils in den ersten sechs Lebenswochen bzw. -monaten ihres Kindes „vollgestillt“ („ohne Säuglingsmilch, aber mit Getränken wie Wasser, Tee“), „teilweise gestillt“ („mit zusätzlicher Säuglingsmilch oder anderer Nahrung, wie z.B. Brei, Gläschenkost“) oder „gar nicht gestillt“ hatten. Dabei orientierten sich die Fragen an jenen des Fragebogens zum Stillverhalten der KiGGS-Studie [153].

Sozioökonomischer Status. Der SES wurde als additiver Index erhoben, welcher sich aus dem Bildungsniveau und der Erwerbstätigkeit der Eltern zusammensetzt („Brandenburger Sozialindex“) [154]. Während der Schulabschluss einmalig im Fragebogen zum zweiten Geburtstag beantwortet wurde, wurde die Erwerbstätigkeit jährlich erfragt. In den nachfolgenden Analysen wurde letztere zum Zeitpunkt des vierten Geburtstags verwendet, da dieser sich zeitlich am nächsten zu dem „Mütter-Gesundheitscheck“ befand und die Angabe bei beinahe allen Probandinnen vorlag. Aus der Summe des Bildungs- und Beschäftigungsniveaus wurden die Kategorien „niedrig“, „mittel“ und „hoch“ gebildet.

2.2.3 „Mütter-Gesundheitscheck“

Bei dem PEACHES „Mütter-Gesundheitscheck“ handelt es sich um eine prospektive Follow-up Untersuchung der teilnehmenden Mütter, welche seit Juli 2013 durchgeführt wird. Die für diese Auswertung hauptsächlich verwendeten Daten wurden alleine oder zu zweit von August 2018 bis Juni 2019 erhoben.

Für die Identifizierung genetischer Risikomarker wurde ein Wangenschleimhautabstrich bei Mutter und Kind angefertigt. Es erfolgte eine Nüchternblutentnahme bei der Probandin, wobei darauf geachtet wurde, dass diese jeweils vor neun Uhr morgens, nach mindestens dreitägiger kohlenhydratreicher Ernährung (≥ 150 g Kohlenhydrate pro Tag) und nach mindestens zwölfstündiger Nüchternzeit stattfand [117]. Im Nüchternblut wurden folgende Laborwerte analysiert: Nüchternblutglukose, HbA1c, Thyreotropin (Thyroid Stimulating Hormone, TSH), Fibrinogen, C-reaktives Protein (CRP), High-Density Lipoprotein (HDL-) Cholesterin, Low-Density Lipoprotein (LDL-) Cholesterin, Gesamtcholesterin und ein Differentialblutbild.

Wenn die per Glukometer gemessene venöse Nüchternblutglukose unter 126 mg/dl betrug, wurde anschließend ein 75-g-oGTT gestartet, bei welchem die Probandin innerhalb von fünf Minuten 75 g Glukose gelöst in 300 ml Leitungswasser trank. Nach einer sowie zwei Stunden nach Beginn des oGTTs wurde die Blutglukose erneut venös gemessen.

Bei einer Nüchternblutglukose ≥ 126 mg/dl wurde die Probandin entsprechend der Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) als T2DM kategorisiert, und es wurde kein oGTT durchgeführt. Auch anhand der weiteren Blutglukosewerte ordneten wir die Probandinnen gemäß den Praxisempfehlungen der DDG in die verschiedenen Kategorien ein (Tabelle 3) [155]. Für unsere statistischen Analysen fassten wir anschließend die Kategorien abnorme Nüchternblutglukose (Impaired Fasting Glucose, IFG) und gestörte Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance, IGT) zu einer gemeinsamen Kategorie „IFG und/oder IGT“ zusammen, da bei einer Glukoseverwertungsstörung häufig gleichzeitig eine IFG und IGT vorliegt [155]. Da zudem ein HbA1c-Wert $\geq 5,7 - < 6,5$ % von einigen Fachgesellschaften als Prädiabetes bezeichnet wird, aber dies nicht international einheitlich umgesetzt wird, führten wir zusätzlich die Kategorie „grenzwertig erhöhter HbA1c“ ein, wenn sich der HbA1c zwischen $\geq 5,7 - < 6,5$ % befand und sowohl die Nüchternblutglukose als auch die Glukosetoleranz unauffällig waren [155, 156].

Tabelle 3: Kategorisierung der postpartalen Blutglukosewerte nach den Praxisempfehlungen der DDG [155]

Diagnose		Kriterien
Kein Diabetes		Alle Kriterien müssen erfüllt sein: 1. Nüchternblutglukose < 100 mg/dl 2. 2h Glukose < 140 mg/dl 3. HbA1c $< 5,7$ %
Prädiabetes	Grenzwertig erhöhter HbA1c	Alle Kriterien müssen erfüllt sein: 1. Nüchternblutglukose < 100 mg/dl 2. 2h Glukose < 140 mg/dl 3. HbA1c $\geq 5,7 - < 6,5$ %
	Abnormale Nüchternblutglukose = Impaired Fasting Glucose (IFG)	Alle Kriterien müssen erfüllt sein: 1. Nüchternblutglukose $100 - 125$ mg/dl 2. HbA1c $< 6,5$ %
	Gestörte Glukosetoleranz = Impaired Glucose Tolerance (IGT)	Alle Kriterien müssen erfüllt sein: 1. 2h Glukose $140 - 199$ mg/dl 2. HbA1c $< 6,5$ %
Diabetes mellitus Typ 2		Mindestens eines der Kriterien muss erfüllt sein: 1. Nüchternblutglukose ≥ 126 mg/dl 2. 2h Glukose ≥ 200 mg/dl 3. HbA1c $\geq 6,5$ % 4. Kein oGTT durchführbar, da bereits Diagnose T2DM vorliegend

DDG, Deutsche Diabetes Gemeinschaft; HbA1c, glykiertes Hämoglobin; oGTT, oraler Glukosetoleranztest; T2DM, Diabetes mellitus Typ 2.

Außerdem wurden bei den Probandinnen die Körpergröße mittels eines Stadiometers (Seca 213 portable Stadiometer, Hamburg, Deutschland) und das Körpergewicht mittels einer digitalen Waage (Seca Clara 803, Hamburg, Deutschland) gemessen. Für die Messung der Körpergröße standen die Probandinnen in gerader Haltung, Kopf nach vorne gerichtet, Knie durchgestreckt, barfuß und Fersen anliegend mit dem Rücken zu dem Stadiometer [157]. Dabei wurden mindestens drei Messungen durch denselben Untersucher zur Vermeidung interindividueller Variationen durchgeführt. Wenn zwischen den Messungen der Unterschied mehr als 0,3 cm betrug, wurde die Körpergröße erneut gemessen. Anschließend wurden die Probandinnen mindestens dreimal in Unterwäsche gewogen. Wenn sich die Messungen mehr als 0,3 kg unterschieden, wurden sie erneut durchgeführt. Aus den Mittelwerten der drei sich jeweils innerhalb $\pm 0,3$ cm bzw. $\pm 0,3$ kg befindenden Messungen von Körpergröße und Körpergewicht wurde der postpartale BMI berechnet. Diese anthropometrischen Messungen wurden auch bei den teilnehmenden Kindern durchgeführt.

Des Weiteren wurden mittels eines Umfangmessbandes (Seca 201, Hamburg, Deutschland) sowohl der Taillen- als auch der Hüftumfang erhoben und mit einer Körperfettwaage (Tanita BC-420 S MA, Sindelfingen, Deutschland) mittels Bio-Impedanz-Analyse die Körperzusammensetzung der Probandinnen ermittelt.

Ebenfalls erfolgte die Untersuchung der kardiovaskulären Parameter. Neben einer Messung der Carotis-Intima-Media-Dicke (Kapitel 2.2.3.1) sowie einer Pulswellenanalyse (Kapitel 2.2.3.2) wurde eine Blutdruckmessung im Sitzen (Kapitel 2.2.3.3) durchgeführt.

Zudem füllten die Probandinnen vor Ort einen Fragebogen zu ihrer aktuellen Gesundheit, dem Vorliegen von chronischen Erkrankungen, einer möglichen Medikamenteneinnahme (unter anderem blutdrucksenkende Medikamente), der körperlichen Aktivität, den Lebensgewohnheiten, ihrem Ernährungsverhalten, ihrer psychischen Gesundheit und der Familienanamnese aus.

Körperliche Aktivität. Die körperliche Aktivität wurde mittels des Fragebogens der Studie „European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition“ (EPIC) erhoben, indem Angaben zu der Tätigkeitsgruppe in der Arbeit („Leichtarbeiterin“/„Mittelschwerarbeiterin“/„Schwerarbeiterin“/„Schwerstarbeiterin“) und der Anzahl der Stunden pro Woche, welche sich die Probandinnen im Haushalt und in der Freizeit bewegt hatten, erfragt wurden [158]. Anschließend wurde die körperliche Aktivität auf der Basis des in der EPIC Studie entwickelten Total Physical Activity Index in die Gruppen „inaktiv“, „moderat inaktiv“, „moderat aktiv“ und „aktiv“ eingeteilt [158].

Familienanamnese. Die Familienanamnese wurde anhand der Angaben im Fragebogen als „positiv“ klassifiziert, wenn bei der Mutter und/oder dem Vater der Probandin vor dem 60. Lebensjahr ein T2DM, eine arterielle Hypertonie, ein Myokardinfarkt und/oder ein Schlaganfall aufgetreten ist [100, 150, 159]. Lag laut Aussage der Probandin keine dieser Diagnosen bei den beiden Elternteilen vor dem 60. Lebensjahr vor, dann wurde die Familienanamnese als „negativ“ kategorisiert.

Rauchverhalten. Im Fragebogen wurden die Probandinnen gefragt, ob sie aktuell rauchten, früher geraucht oder noch nie geraucht hatten [160]. Für die folgenden Berechnungen wurde das Rauchverhalten der Mütter eingeteilt in „jemals geraucht“ und „nie geraucht“.

2.2.3.1 Intima-Media-Dicke

Die Intima-Media-Dicke (IMD) der Arteria carotis communis wurde mittels eines B-Mode Doppler-Ultraschallgeräts (Mindray DP-50, Bensheim, Deutschland) dargestellt. Dabei wurden jeweils longitudinale Bilder der rechten und der linken Arteria carotis communis nach einem standardisierten Protokoll angefertigt [79, 161]. Die Probandinnen befanden sich in liegender Position mit dem Kopf leicht zur Seite gedreht, wobei der Schallkopf jeweils an die laterale Seite des Halses gehalten wurde.

Die IMD wurde anschließend manuell mit dem geräteeigenen Kalipersystem ausgemessen. Jeweils auf der rechten und der linken Halsseite wurden drei Bilder mit jeweils sechs Messungen 1 – 2 cm proximal des Bulbus caroticus an der distalen Arterienwand angefertigt (Abbildung 2). Die Intima-Media-Dicke wurde als der Abstand zwischen den zwei echogenen Linien, welche der Grenze von Intima und Gefäßlumen bzw. der Grenze von Media und Adventitia entsprachen, gemessen (Abbildung 3). Aus den insgesamt 18 Messungen pro Seite wurde der Mittelwert für die rechte und linke Seite sowie daraus der Mittelwert beider Seiten berechnet.

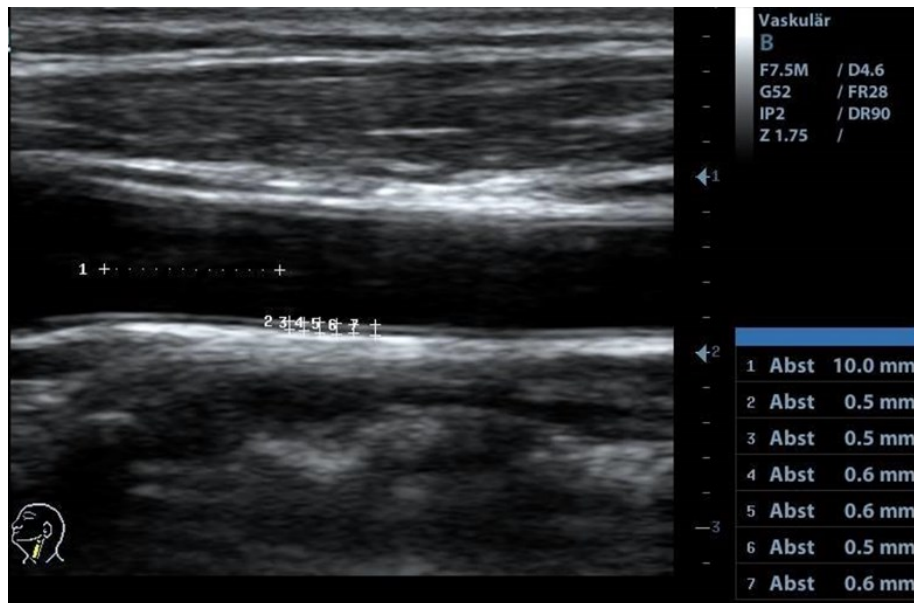


Abbildung 2: Abstand 1 entspricht der Messung des Abstandes bis zum Bulbus Caroticus, Abstände 2 – 7 entsprechen den Messungen der Intima-Media-Dicke



Abbildung 3: Messung der Intima-Media-Dicke (gelber Doppelpfeil) von der Grenze Intima-Gefäßlumen (grüne Linie) zu der Grenze Media-Adventitia (rote Linie).

2.2.3.2 Pulswellenanalyse

Nach einer 15-minütigen Ruhepause im Liegen wurde die Pulswellenanalyse (PWA) mittels des nicht invasiven Langzeitblutdruckgeräts Mobil-O-Graph (I.E.M. GmbH, Stolberg, Deutschland) durchgeführt [162]. Die von dem elektronischen Drucksensor erhobenen Daten

wurden mittels der Software „Hypertension Management Software Client Server“ (HMS CS) analysiert.

Nachdem zuvor der Oberarmumfang bestimmt worden war, wurde eine passende Blutdruckmanschette am linken Oberarm 2 cm oberhalb der Ellenbeuge angelegt, wobei die Arme während der Messung ausgestreckt neben dem Körper lagen. Die Probandin befand sich in einem ruhigen Raum und wurde angewiesen, nicht zu sprechen und sich nicht zu bewegen, da es sich bei der Pulswellenanalyse um eine sehr sensitive Methode handelt und sich jede Änderung des Blutdrucks bzw. der Herzfrequenz auf die Gefäßparameter auswirken kann [87].

Insgesamt wurden mindestens drei Messreihen im Abstand von jeweils 30 Sekunden Pause durchgeführt. Davon wurden drei Messreihen mit „sehr guter“ oder „guter“ Qualität laut der Geräteangabe verwendet, insofern es sich nicht um einen Ausreißer handelte. Ein Ausreißer war definiert als eine Messreihe, bei der sich der AIX außerhalb von ± 10 zu den bisher gemessenen AIX-Werten befand. Falls ein Ausreißer vorlag oder die Qualität nicht ausreichend war, wurde die Messreihe erneut erhoben.

Folgende Parameter wurden in einer Messreihe gemessen: der periphere sowie der zentrale Blutdruck, die PWV, der Augmentationsindex per se (AIX) sowie genormt auf eine Herzfrequenz von 75 min^{-1} (AIX@75), das Schlagvolumen, das Herzvolumen und der Gefäßwiderstand.

2.2.3.3 Blutdruck

Nach einer drei- bis fünfminütigen Ruhepause im Sitzen wurde die Blutdruckmessung gestartet [100]. Dabei saßen die Probandinnen mit dem Rücken angelehnt auf einem Stuhl mit den Füßen auf dem Boden und der Arm wurde auf einem Kissen abgelegt, so dass sich die Blutdruckmanschette auf Herzhöhe befand. Die Messungen wurden ebenfalls mit dem Mobil-o-Graph (I.E.M. GmbH, Stolberg, Deutschland) durchgeführt. Dafür wurde die gleiche, für die Probandin passende Manschette wie bei der Pulswellenanalyse verwendet.

Insgesamt wurden mindestens drei Messungen an dem Arm, welcher in der ersten Messung die höheren systolischen und/oder diastolischen Werte aufwies, erhoben. Wenn bei den nachfolgenden Messungen die Werte mehr als 10 mmHg voneinander abwichen, wurde erneut gemessen. Zwischen den einzelnen Messungen wurde jeweils eine Ruhepause von ein bis zwei Minuten eingehalten. Anschließend wurde der Mittelwert der drei sich innerhalb einer Spanne

von 10 mmHg befindenden Messungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks berechnet.

Gemäß den Leitlinien der DGK, ESC und ESH wurde der Blutdruck, wie in Tabelle 4 dargestellt, klassifiziert [100].

Tabelle 4: Kategorisierung der maternalen postpartalen Blutdruckwerte nach DGK, ESC und ESH [100]

Kategorie	Systolischer Blutdruck (in mmHg)		Diastolischer Blutdruck (in mmHg)
Optimal	< 120	und	< 80
Normal	120 – 129	und/oder	80 – 84
Hochnormal	130 – 139	und/oder	85 – 89
Arterielle Hypertonie ^a	≥ 140	und/oder	≥ 90

^aFrauen, welche Antihypertensiva zum Zeitpunkt der Untersuchung einnahmen, wurden ebenfalls in die Kategorie arterielle Hypertonie eingeteilt.
DGK, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie; ESC, European Society of Cardiology; ESH, European Society of Hypertension.

2.2.4 Datenbearbeitung

Die erhobenen Daten wurden durch das PEACHES-Team in eine Microsoft Access Datenbank eingegeben und zweimal durch unterschiedliche Mitarbeiter überprüft.

2.3 Statistische Analysen

2.3.1 Definition der Expositions- und Endpunktvariablen

Primär interessierende Einflussgröße, d.h. die untersuchte Exposition, war das Stillen, zunächst untersucht als „jegliches Stillen“. Da die dritte Lebenswoche repräsentativ für eine gelungene Stillinitiierung erschien, wurde „jegliches Stillen“ über das Stillverhalten der dritten Lebenswoche definiert. Es wurde zwischen „jeglichem Stillen“, welches in dem Fragebogen zu Geburt und Schwangerschaft als „vollgestillt“ oder „teilweise gestillt“ dokumentiert wurde, und „nicht gestillt“ unterschieden. Zusätzlich wurde die Einflussgröße „Vollstillen“ untersucht. Dafür wurden die Angaben zum Stillverhalten im vierten Lebensmonat verwendet, da zu

diesem Zeitpunkt alle Frauen, die ihr Kind in einem relevanten Zeitintervall vollgestillt hatten, vollständig erfasst wurden. Hierbei wurde zwischen „nicht vollgestillt“, welches die Antwortmöglichkeiten „teilweise gestillt“ und „nicht gestillt“ im Fragebogen zum ersten Lebensjahr zusammenfasste, und „vollgestillt“ unterschieden.

Als Endpunkte wurden die Mittelwerte der IMD, der PWV, des AIX@75 sowie der Blutdruck, kategorisiert in „optimal“, „normal“, „hochnormal“ und „arterielle Hypertonie“, untersucht.

2.3.2 Identifizierung potentieller kardiometabolischer Störgrößen

Die potentiellen kardiometabolischen Störgrößen wurden für die statistischen Analysen in kontinuierliche und kategorielle Variablen unterschieden. In Tabelle 5 sind die kontinuierlichen Variablen zu finden.

Tabelle 5: Übersicht über die kontinuierlichen Variablen der potentiellen Störgrößen

Kontinuierliche Variablen
Maternales Alter
Maternaler BMI postpartum
LDL-Cholesterin-Konzentration
CRP-Konzentration

BMI; Body-Mass-Index; LDL-Cholesterin-Konzentration, Low-Density Lipoprotein Cholesterin-Konzentration; CRP-Konzentration, C-reaktives Protein-Konzentration.

In Tabelle 6 befindet sich eine Übersicht über die potentiellen Störgrößen, bei welchen es sich um kategorielle Variablen handelt. Dabei wurden in den statistischen Analysen alle in der linken Spalte der Tabelle 6 dargestellten Testvariablen getrennt untersucht, wobei die Referenzvariable die in der rechten Spalte aufgeführte Variable darstellte. Beispielsweise wurden somit in den statistischen Analysen jeweils der hohe SES und der mittlere SES in die multivariaten Modelle eingeschlossen, wobei für beide die Referenzvariable ein niedriger SES war. Für die bessere Lesbarkeit der Richtung der kategoriellen Variablen wird im Folgenden ein gerichteter Überbegriff verwendet: „Höherer SES“ fasst die Kategorien hoch und mittel zusammen, wobei die Referenzvariable in beiden Fällen die Kategorie niedrig ist. Zu der Störgröße „höhere körperliche Aktivität“, welche moderat inaktiv, moderat aktiv und aktiv enthält, ist die Referenzvariable inaktiv. Unter „höhere postpartale Blutdruckkategorien“ fallen

die Kategorien „normal“, „hochnormal“ und „arterielle Hypertonie“, während es sich bei der Referenzvariablen um die Blutdruckkategorie „optimal“ handelt.

Tabelle 6: Übersicht über die kategoriellen Variablen der potentiellen Störgrößen

Kategorielle Variablen	
Testvariablen	Referenzvariable
GDM-Diagnose positiv	Referenz: GDM-Diagnose negativ
Erhöhter HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7\%$)	Referenz: normaler HbA1c bei Geburt ($< 5,7\%$)
Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: „Chronische Hypertonie“ während der Schwangerschaft „Gestationshypertonie“	Referenz: „normotensiv“ während der Schwangerschaft
„Höherer Sozioökonomischer Status (SES)“: Hoch Mittel	Referenz: niedrig
Rauchen: ja	Referenz: nein
Postpartale Glukosestoffwechselstörung: „Grenzwertig erhöhten HbA1c ($\geq 5,7 - < 6,5\%$)“ „IFG und/oder IGT“ T2DM	Referenz: keine postpartale Glukosestoffwechselstörung
„Höhere körperliche Aktivität“: Moderat inaktiv Moderat aktiv Aktiv	Referenz: inaktiv
Positive Familienanamnese	Referenz: negative Familienanamnese
„Höhere postpartale Blutdruckkategorien“ ^a „Normal“ „Hochnormal“ „Arterielle Hypertonie“	Referenz: „optimal“

^aAls potentielle Störgröße im Zusammenhang zwischen Stillen und IMD bzw. PWA berücksichtigt.

GDM, Gestationsdiabetes mellitus; HbA1c, glykiertes Hämoglobin; IFG, Impaired Fasting Glucose (abnorme Nüchternblutglukose); IGT, Impaired Glucose Tolerance (gestörte Glukosetoleranz); T2DM, Typ 2 Diabetes mellitus; IMD, Intima-Media-Dicke; PWA, Pulswellenanalyse.

In Tabelle 7 ist das Ergebnis einer literaturbasierten Recherche zu möglichen Zusammenhängen zwischen den verschiedenen Variablen (Exposition, potentiellen Störgrößen und Endpunkte) dargestellt. Falls in der Literatur ein Einfluss einer Variable auf die jeweilige

Expositions-/Störgrößen-/Endpunktvariable vorhanden ist, wird dieser in Tabelle 7 mit den dazugehörigen Literaturreferenzen aufgeführt.

Tabelle 7: Auf Basis der Literatur hypothetisierte Zusammenhänge zwischen der Exposition, den potentiellen Störgrößen und den Endpunkten

Exposition:	Referenzen
Stillen wird beeinflusst von	
1. Maternaler BMI	[24-27]
2. Maternales Alter	[18, 19, 163-167]
3. „Höherer SES“ ^a	[18, 19, 166-171]
4. Glukosestoffwechselstörung ^b	[33, 35, 172-174]
Potentielle Störgrößen:	Referenzen
I. Maternaler BMI wird beeinflusst von	
1. „Höherer SES“ ^a	[175-180]
2. Maternales Alter	[181-185]
3. „Höhere körperliche Aktivität“ ^c	[186-193]
II. LDL-Cholesterin-Konzentration wird beeinflusst von	
1. „Höherer SES“ ^a	[194-199]
2. Maternaler BMI	[200-205]
3. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen ^d	[206-211]
4. „Höhere körperliche Aktivität“ ^c	[212-219]
III. CRP-Konzentration wird beeinflusst von	
1. Maternaler BMI	[220-225]
2. „Höhere körperliche Aktivität“ ^c	[226-230]
IV. Glukosestoffwechselstörung^b wird beeinflusst von	
1. Maternaler BMI	[231-235]
2. Maternales Alter	[111, 231, 236-239]
3. „Höherer SES“ ^a	[231, 236, 240-243]
4. Rauchen	[244-249]
5. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen ^d	[206-208, 250, 251]
6. „Höhere körperliche Aktivität“ ^c	[212, 252-256]
V. Rauchen wird beeinflusst von	
1. „Höherer SES“ ^a	[257-261]
VI. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen^d werden beeinflusst von	
1. Maternaler BMI	[262-266]
2. Positive Familienanamnese	[267-271]
Endpunkte:	Referenzen
I. „Höhere postpartale Blutdruckkategorien“^e werden beeinflusst von	
1. Maternaler BMI	[272-276]
2. Maternales Alter	[100, 103, 277, 278]
3. Rauchen	[279-285]
4. „Höherer SES“ ^a	[286-291]
5. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen ^d	[206-208, 292-296]

- | | |
|--|-----------|
| 6. Positive Familienanamnese | [297-300] |
| 7. „Höhere körperliche Aktivität“ ^c | [301-308] |

II. IMD + PWA werden beeinflusst von

- | | |
|---|---------------------|
| 1. „Höhere postpartale Blutdruckkategorien“ ^e | [309-315] |
| 2. Maternaler BMI | [161, 309, 316-320] |
| 3. Maternales Alter | [90, 161, 321-324] |
| 4. Rauchen | [309, 325-330] |
| 5. „Höherer SES“ ^a | [331-335] |
| 6. Glukosestoffwechselstörung ^b | [336-342] |
| 7. LDL-Cholesterin-Konzentration | [309, 323, 343-346] |
| 8. CRP-Konzentration | [220, 309, 347-352] |
| 9. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen ^d | [353-358] |
| 10. Positive Familienanamnese | [359-366] |
| 11. „Höhere körperliche Aktivität“ ^c | [367-373] |

^a„Höherer SES“: hoch, mittel (Referenz: niedrig).

^bPositive GDM-Diagnose oder postpartaler T2DM/„IFG und/oder IGT“/„grenzwertig erhöhten HbA1c ($\geq 5,7 - < 6,5$ %)“ (Referenz: GDM-Diagnose negativ bzw. keine postpartale Glukosestoffwechselstörung).

^c„Höhere körperliche Aktivität“: Moderat inaktiv, moderat aktiv und aktiv (Referenz: inaktiv).

^dHypertensive Schwangerschaftserkrankungen: „Chronische Hypertonie“ während der Schwangerschaft oder „Gestationshypertonie“ (Referenz: „normotensiv“ während der Schwangerschaft).

^e„Höhere postpartale Blutdruckkategorien“: „normal“, „hochnormal“ und „arterielle Hypertonie“ (Referenz: „optimal“).

BMI; Body-Mass-Index; SES, sozioökonomischer Status; LDL-Cholesterin-Konzentration, Low-Density Lipoprotein Cholesterin-Konzentration; CRP-Konzentration, C-reaktives Protein-Konzentration; IMD, Intima-Media-Dicke; PWA, Pulswellenanalyse; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; T2DM, Typ 2 Diabetes mellitus; IFG, Impaired Fasting Glucose (abnorme Nüchternblutglukose); IGT, Impaired Glucose Tolerance (gestörte Glukosetoleranz); HbA1c, glykiertes Hämoglobin.

Mittels eines Directed Acyclic Graphs (DAG) wurden die Störgrößen für die Regressionsmodelle identifiziert. Ein DAG wird in der Epidemiologie verwendet, um die Zusammenhänge zwischen der Exposition, den Endpunkten und den Störgrößen zu visualisieren [374]. Dabei stützt er sich auf a priori Hypothesen, welche aus der Literatur ausgewählt und in diesem Diagramm mittels eines Pfeils gekennzeichnet werden [374]. Auf Grundlage der dargestellten Literatur in Tabelle 7 wurde der DAG mittels der DAGitty online software version 2.3 erstellt (Abbildung 4) [375].

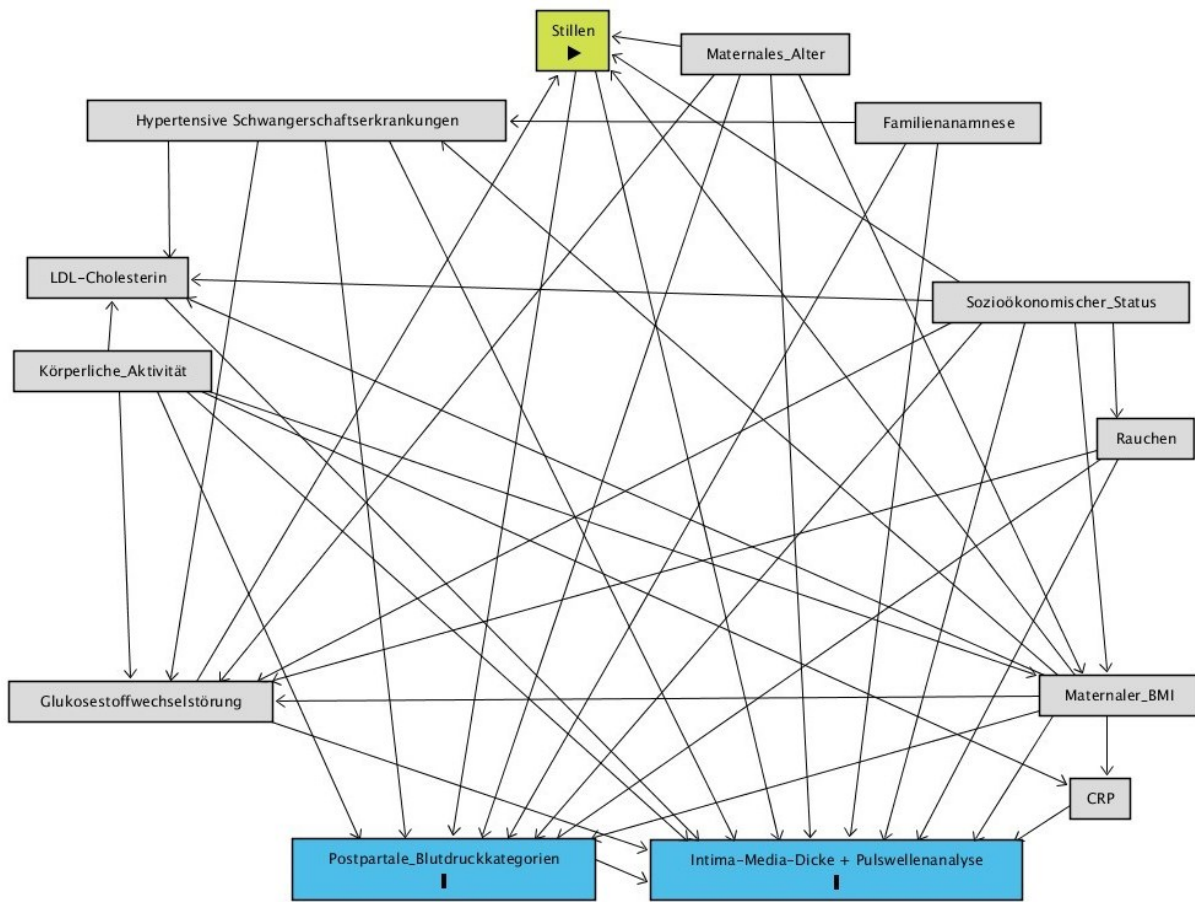




Abbildung 4: Darstellung der potentiellen Störgrößen für eine Assoziation zwischen der Variablen Stillen und den Parametern postpartale Blutdruckkategorien, Intima-Media-Dicke und Pulswellenanalyse mittels eines Directed Acyclic Graphs

 Zu untersuchende Expositionsvariable

 Zu untersuchende Endpunktvariablen

BMI, Body-Mass-Index; LDL-Cholesterin, Low-Density Lipoprotein Cholesterin; CRP, C-reaktives Protein

2.3.3 Analytierte Studienpopulationen

Über eine Datenbankabfrage im August 2019 wurde der in dieser Promotion analysierte Datensatz abgerufen. Probandinnen, welche eigenständig im Rahmen dieser Promotionsarbeit im „Mütter-Gesundheitscheck“ untersucht worden waren, wurden im Datensatz der Eigenerhebung erfasst. Die durch andere Teams zuvor erhobenen Daten des „Mütter-Gesundheitschecks“ wurden für die Analysen als Projektdatensatz zusammengefasst. Insgesamt ergaben diese beiden Datensätze den kumulativen Datensatz. Zur spezifischen Analyse der Daten der Probandinnen mit Adipositas wurde eine Subgruppenanalyse mit dem Datensatz der Frauen mit präkonzeptioneller Adipositas des kumulativen Datensatzes durchgeführt.

2.3.4 Statistische Methoden

Die maternalen Charakteristika werden deskriptiv dargestellt (Mittelwert sowie Standardabweichung für stetige Größen und Anteile in Prozent für kategorielle Größen). Im kumulativen Datensatz werden die Charakteristika des Datensatzes der Eigenerhebung und des Projektdatensatzes gegenübergestellt. Die Daten des Datensatzes der Eigenerhebung sowie des kumulativen Datensatzes wurden in die Gruppen der Mütter mit präkonzeptioneller Adipositas sowie der Mütter ohne präkonzeptionelle Adipositas eingeteilt. Unterschiede zwischen gegenübergestellten Gruppen wurden für kategorielle Variablen mittels des χ^2 -Tests und für stetige Variablen mittels des Kruskal-Wallis-Tests untersucht. Für p-Werte $\leq 0,05$ dieser Tests wird der Unterschied zwischen den Gruppen als statistisch signifikant berichtet. Säulendiagramme bzw. Boxplots illustrieren die Verteilung der Endpunktvariablen Blutdruck, IMD, PWV und AIX@75 in diesen Gruppen.

Der Einfluss des Stillens („jegliches Stillen“ und „Vollstillen“) auf die Endpunkte Blutdruck, IMD, PWV und AIX@75 wurde in univariaten und multivariaten Analysen untersucht.

In den univariaten Analysen wurde der Einfluss des Stillens für den kategoriellen Endpunkt Blutdruck mittels des χ^2 Tests untersucht, Spearman's Rangkorrelationskoeffizient gibt Richtung und Stärke der Assoziation an (für < 0 besteht ein protektiver Zusammenhang, für > 0 ein verstärkender Zusammenhang). Zur Analyse des Einflusses von Stillen auf die stetig gemessenen Endpunkte wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet.

Um für den Effekt der zuvor identifizierten Störgrößen zu adjustieren, wurde der Einfluss des Stillens („jegliches Stillen“ bzw. „Vollstillen“) auf die Endpunkte zusammen mit den Einflüssen der Störgrößen in multivariaten Regressionsmodellen analysiert.

Die Blutdruckkategorien wurden geordnet untersucht (von der niedrigsten Kategorie „optimal“ bis zur höchsten „arterielle Hypertonie“) und mittels multivariater proportionaler Odds Modelle modelliert. Als Maß für den Einfluss des Stillens auf die Blutdruckkategorien werden die sogenannten proportionalen Odds (pOR) berichtet, zusammen mit den zugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 % KI). Enthält das 95 % KI die 1 nicht, so bezeichnet man den Effekt des Stillens auf den Unterschied in den Blutdruckkategorien als statistisch signifikant (zum Signifikanzniveau 5 %). Das pOR beschreibt das Verhältnis zwischen der relativen Wahrscheinlichkeit, dass die untersuchten Personen eine höhere Blutdruckkategorie aufweisen, und der relativen Wahrscheinlichkeit, dass sie eine niedrigere Blutdruckkategorie aufweisen.

Dem pOR-Modell liegt die Annahme zugrunde, dass das Verhältnis für alle Kategorien identisch ist.

Zur Analyse der stetigen Endpunkte IMD, PWV und AIX@75 wurden multivariate lineare Regressionsmodelle angepasst. Für den Einfluss des Stillens wurde der Regressionskoeffizient zusammen mit dem 95 % KI berichtet, sowie der p-Wert des Tests, ob sich dieser Koeffizient von 0 unterscheidet (was keinem Einfluss entspräche). Ist dieser p-Wert $\leq 0,05$, so wird „jegliches Stillen“ bzw. „Vollstillen“ als statistisch signifikanter Einflussfaktor berichtet. Der Determinationskoeffizient R^2 (mit Werten zwischen 0 und 1) dient als Maß für die Anpassungsgüte der multivariaten linearen Regressionsmodelle; je näher an 1, desto besser erklärt ein Modell die Daten.

Zusätzlich wurde eine Variablenselektion mittels penalisierter Lasso-Regression durchgeführt [376]. Zur Wahl des Penalisierungsparameters wurde eine zehnfache Kreuzvalidierung verwendet und der Kreuzvalidierungsfehler minimiert. Das Ziel der Variablenselektion war es, diejenigen Variablen aus Stillen und Störgrößen herauszufiltern, die für die Endpunkte relevant sind. Von Interesse war für die vorliegende Arbeit insbesondere, ob „jegliches Stillen“ bzw. „Vollstillen“ als relevante Einflussgröße selektiert wurde.

Die statistische Auswertung der von mir zusammengestellten und erhobenen Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit der Biostatistikerin Frau Dr. Christina Kunz. Die statistischen Analysen wurden mit der Software R, Version 3.6.1 [377], durchgeführt. Die Berechnung der pOR-Modelle erfolgte mit Hilfe des R-Paketes „MASS“ (Funktion „polr“), der linearen Modelle mit Hilfe des R-Paketes „stats“ (Funktion „lm“), und der penalisierten Lasso-Regression mit Hilfe des R-Paketes „ordinalNet“ für den kategoriellen Endpunkt Blutdruck (Funktion „ordinalNetTune“) und mit Hilfe des R-Paketes „glmnet“ für die stetigen Endpunkte IMD, PWV und AIX@75 (Funktion „glmnet“).

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

In Abbildung 5 ist ein Überblick über die teilnehmende Studienkohorte des PEACHES „Mütter-Gesundheitschecks“ dargestellt. Von den 819 Untersuchungen, welche der kumulative Datensatz umfasst, wird in den statistischen Analysen insbesondere auf den selbstständig erhobenen Datensatz (Eigenerhebung, n = 192) eingegangen.

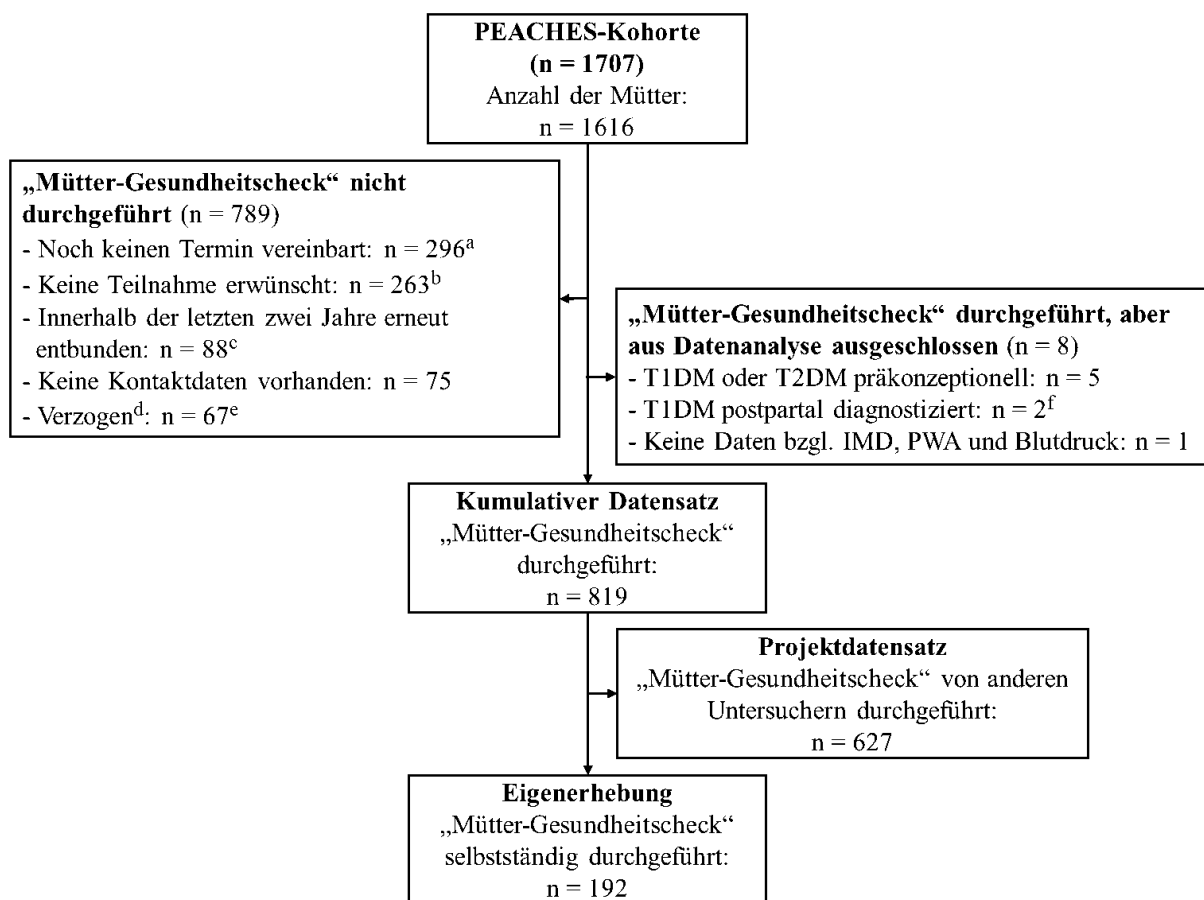


Abbildung 5: Flussdiagramm des „Mütter-Gesundheitschecks“ in der PEACHES-Studie (Stand: 01.07.2019)

^aDavon Fragebogen zum „Mütter-Gesundheitscheck“ vorhanden, Check noch nicht durchgeführt n = 6. ^bDavon Fragebogen zum „Mütter-Gesundheitscheck“ vorhanden, Check nicht durchgeführt n = 8. ^cDavon Fragebogen zum „Mütter-Gesundheitscheck“ vorhanden, Check noch nicht durchgeführt n = 2. ^dFrauen, die mehr als 250 Kilometer von München oder Düsseldorf entfernt wohnen. ^eDavon Fragebogen zum „Mütter-Gesundheitscheck“ vorhanden, Check nicht durchgeführt n = 11. ^fTyp 1 Diabetes mellitus im Erwachsenenalter (LADA-Diabetes) postpartal diagnostiziert.

PEACHES, Programming of Enhanced Adiposity Risk in Childhood – Early Screening; T1DM, Diabetes mellitus Typ 1; T2DM, Diabetes mellitus Typ 2; IMD, Intima-Media-Dicke; PWA, Pulswellenanalyse; LADA-Diabetes, Latent Autoimmune Diabetes in Adults Diabetes.

3.2 Maternale Charakteristika

3.2.1 Vergleich der maternalen Charakteristika im kumulativen Datensatz gruppiert nach Untersucher

Die Charakterisierung der Studienpopulation im kumulativen Datensatz (n = 819) gruppiert nach Untersuchern ist in Tabelle 8 dargestellt. Im Folgenden wird insbesondere auf den Datensatz der Eigenerhebung und mögliche Unterschiede zu dem Projektdatensatz eingegangen. In den meisten Fällen waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Datensätzen vorhanden. Auf die wenigen, statistisch signifikanten Unterschiede wird im Folgenden besonders eingegangen.

Tabelle 8: Vergleich der maternalen Charakteristika gruppiert nach Untersucher (Datensatz der Eigenerhebung und Projektdatensatz) im kumulativen Datensatz (n = 819)

Parameter	Datensatz der Eigenerhebung		Projektdatensatz		p-Wert
	n		n		
Follow-up postpartum, Jahre	192	4,94 (1,32)	627	3,46 (1,09)	< 0,0001
Maternales Alter bei Follow-up, Jahre	192	38,43 (4,85)	627	36,72 (5,02)	0,0001
Präkonzeptioneller BMI , kg/m ²	192	30,34 (7,09)	627	31,24 (7,68)	0,23
Postpartaler BMI , kg/m ²	192	31,17 (8,14)	627	32,58 (8,73)	0,06
GDM -Diagnose	192		627		0,14
Positiv		99 (51,6 %)		280 (44,7 %)	
Negativ		85 (44,3 %)		303 (48,3 %)	
Keine Testung erfolgt		8 (4,2 %)		44 (7 %)	
HbA1c bei Geburt $\geq 5,7$ %	175	48 (27,4 %)	583	167 (28,6 %)	0,83
Arterielle Hypertonie während der Schwangerschaft	192		627		0,48
Gestationshypertonie		25 (13,0 %)		100 (15,9 %)	
Chronische Hypertonie		44 (22,9 %)		125 (19,9 %)	
Normotensiv		123 (64,1 %)		402 (64,1 %)	
Stillen drei Wochen postpartum, jegliches	192	166 (86,5 %)	627	537 (85,7%)	0,87
Stillen vier Monate postpartum, voll	192	94 (49,0 %)	627	296 (47,2%)	0,73
Sozioökonomischer Status	192		626		0,40
Hoch		108 (56,2 %)		345 (55,1 %)	
Mittel		69 (35,9 %)		211 (33,7 %)	
Niedrig		15 (7,8 %)		70 (11,2 %)	
Rauchen , jemals	192	99 (51,6 %)	627	353 (56,3 %)	0,28
Körperliche Aktivität postpartum	192		627		0,0036
Inaktiv		2 (1,0 %)		23 (3,7 %)	
Moderat inaktiv		3 (1,6 %)		48 (7,7 %)	
Moderat aktiv		68 (35,4 %)		213 (34,0 %)	
Aktiv		119 (62,0 %)		343 (54,7 %)	
Familienanamnese , positiv	192	104 (54,2 %)	627	299 (47,7 %)	0,14

Glukosestoffwechsel postpartum	192		626		0,36
Normal		132 (68,8 %)		460 (73,5 %)	
Grenzwertig erhöhter HbA1c ($\geq 5,7 - < 6,5$ %)		19 (9,9 %)		50 (8,0 %)	
IFG und/oder IGT		26 (13,5 %)		85 (13,6 %)	
Diabetes mellitus Typ 2		15 (7,8 %)		31 (5,0 %)	
LDL-Cholesterin-Konzentration postpartum, mg/dl	192	126,9 (36,1)	626	126,7 (29,7)	0,86
CRP-Konzentration postpartum, mg/dl*	192	0,38 (0,45)	626	0,54 (0,68)	0,01
Blutdruckkategorien postpartum	192		600		0,25
Optimal		77 (40,1 %)		219 (36,5 %)	
Normal		49 (25,5 %)		159 (26,5 %)	
Hochnormal		37 (19,3 %)		97 (16,2 %)	
Arterielle Hypertonie		29 (15,1 %)		125 (20,8 %)	
IMD , mm	192	0,56 (0,08)	627	0,50 (0,07)	< 0,0001
PWV , m/s	192	5,80 (0,49)	623	5,83 (0,54)	0,52
AIx@75	192	19,61 (14,59)	623	20,11 (12,24)	0,17

Werte sind als Mittelwerte (Standardabweichung) oder n (%) angegeben, p-Werte sind angegeben für χ^2 -Tests (kategoriale Größen) oder Kruskal-Wallis Tests (stetige Größen).

* CRP-Werte unterhalb der Nachweisgrenze (0,1 mg/dl) wurden auf 0,05 mg/dl gesetzt.

n = Anzahl der Probandinnen pro Analyse.

BMI, Body-Mass-Index; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; HbA1c, glykiertes Hämoglobin; IFG, Impaired Fasting Glucose (abnorme Nüchternblutglukose); IGT, Impaired Glucose Tolerance (gestörte Glukosetoleranz); LDL-Cholesterin-Konzentration, Low-Density Lipoprotein Cholesterin-Konzentration; CRP-Konzentration, C-reaktives Protein-Konzentration; IMD, Intima-Media-Dicke; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; AIx@75, Augmentationsindex genormt auf eine Herzfrequenz von 75 min⁻¹.

Maternales Alter und Follow-up postpartum. Der „Mütter-Gesundheitscheck“ fand innerhalb des Datensatzes der Eigenerhebung durchschnittlich später als im Projektdatensatz statt: Die Probandinnen der Eigenerhebung nahmen im Mittel 4,9 Jahre, im Projektdatensatz 3,5 Jahre nach der Geburt des teilnehmenden „PEACHES-Kindes“ an der Follow-up Untersuchung teil. Im Durchschnitt waren die Probandinnen zum Zeitpunkt des „Mütter-Gesundheitschecks“ in dem Datensatz der Eigenerhebung 38,4 Jahre alt. Dies unterschied sich von dem Projektdatensatz, bei dem die Probandinnen durchschnittlich 36,7 Jahre alt waren.

Body-Mass-Index. Der präkonzeptionelle BMI befand sich innerhalb des Datensatzes der Eigenerhebung im Durchschnitt bei 30,3 kg/m² und der postpartale BMI zum Zeitpunkt des „Mütter-Gesundheitschecks“ bei 31,2 kg/m². Im Projektdatensatz lag der durchschnittliche präkonzeptionelle BMI bei 31,2 kg/m² und der durchschnittliche postpartale BMI bei 32,6 kg/m². Im kumulativen Datensatz wurden insgesamt 55,6 % der Probandinnen gemäß ihres präkonzeptionellen BMI in die Kategorie „Adipositas“ einsortiert.

Gestationsdiabetes mellitus und HbA1c bei Geburt. Innerhalb des Datensatzes der Eigenerhebung lag bei 51,6 % der Probandinnen eine positive GDM-Diagnose vor. Bei 4,2 %

der Frauen des Datensatzes der Eigenerhebung bzw. 7,0 % der Frauen des Projektdatensatzes wurde während der Schwangerschaft kein Screening der Blutglukose auf GDM durchgeführt. Bei 27,4 % der Mütter des Datensatzes der Eigenerhebung wurde bei Geburt ein erhöhter HbA1c-Wert ($\geq 5,7$ %) gefunden, unabhängig von der Diagnose eines GDM.

Arterielle Hypertonie während der Schwangerschaft. Eine „Gestationshypertonie“ bzw. eine „chronische Hypertonie“ zu Beginn der Schwangerschaft hatten 13,0 % bzw. 22,9 % der Probandinnen innerhalb des Datensatzes der Eigenerhebung.

Stillen. Drei Wochen nach der Geburt stillten 86,5 % der Mütter in dem Datensatz der Eigenerhebung ihre Kinder („jegliches Stillen“); die Rate an „Vollstillen“ im vierten Monat betrug 49,0 % im Datensatz der Eigenerhebung.

Lebensstilparameter. In dem Datensatz der Eigenerhebung hatten 56,2 % der Mütter einen hohen SES. Insgesamt gaben 51,6 % der Probandinnen in dem Datensatz der Eigenerhebung an, jemals geraucht zu haben. Während hinsichtlich des SES und des Rauchverhaltens kein Unterschied zwischen dem Datensatz der Eigenerhebung und dem Projektdatensatz feststellbar war, unterschieden sich die beiden Gruppen bezüglich der Angaben zu ihrer körperlichen Aktivität: Innerhalb des Datensatzes der Eigenerhebung wurden 62,0 % bzw. 35,4 % der Mütter in die Gruppen „aktiv“ bzw. „moderat aktiv“ kategorisiert, während in dem Projektdatensatz 54,7 % bzw. 34,0 % der Mütter in diese Kategorien fielen.

Familienanamnese. Bei 54,2 % der Probandinnen des Datensatzes der Eigenerhebung lag eine positive Familienanamnese in Bezug auf kardiometabolische Erkrankungen vor.

Laborparameter. Innerhalb des Datensatzes der Eigenerhebung wiesen lediglich 68,8 % der Mütter einen normalen Glukosestoffwechsel postpartum auf. Ein T2DM bzw. eine „IFG und/oder IGT“ lag bei 7,8 % bzw. 13,5 % der Probandinnen vor; die LDL-Cholesterinkonzentration befand sich im Durchschnitt bei 126,9 mg/dl (Datensatz der Eigenerhebung). Die zum Zeitpunkt des „Mütter-Gesundheitschecks“ gemessene CRP-Konzentration unterschied sich mit einem durchschnittlichen Wert von 0,38 mg/dl in dem Datensatz der Eigenerhebung von dem des Projektdatensatzes (0,54 mg/dl).

Blutdruckkategorien. Von den Probandinnen des Datensatzes der Eigenerhebung wiesen 15,1 % postpartum die Diagnose einer arteriellen Hypertonie auf (Abbildung 6). Bei 19,3 % bzw. 25,5 % der Mütter lag ein „hochnormaler“ bzw. „normaler“ Blutdruck postpartum vor. Es bestand kein Unterschied zu der Verteilung der Blutdruckkategorien innerhalb des Projektdatensatzes.

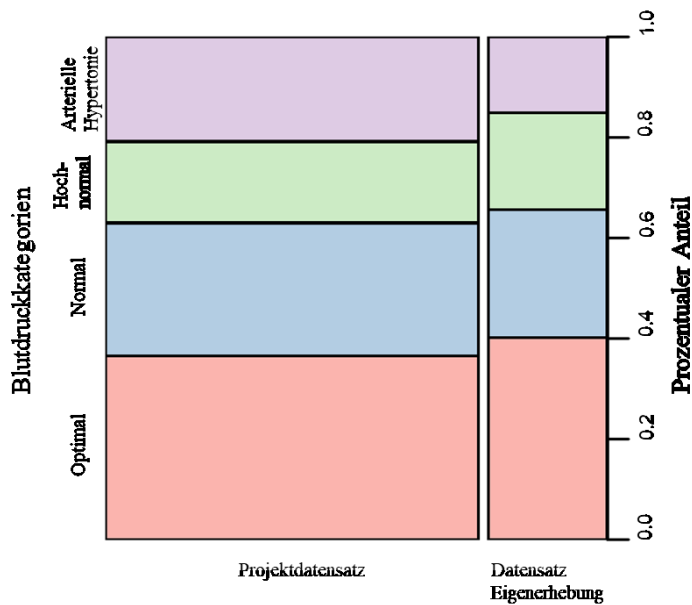


Abbildung 6: Vergleich der Verteilung der postpartalen Blutdruckkategorien zwischen dem Projektdatensatz (n = 600) und dem Datensatz der Eigenerhebung (n = 192). Bei n = 27 Probandinnen lagen keine Blutdruckwerte vor.

Subklinische kardiovaskuläre Risikoparameter. Die IMD war in dem Datensatz der Eigenerhebung durchschnittlich höher als in dem Projektdatensatz (0,56 vs. 0,50 mm; Abbildung 7). Hinsichtlich der PWV (Mittelwert 5,8 m/s in dem Datensatz der Eigenerhebung) und des AIx@75 (Mittelwert 19,6 in dem Datensatz der Eigenerhebung) ließen sich keine Unterschiede feststellen.

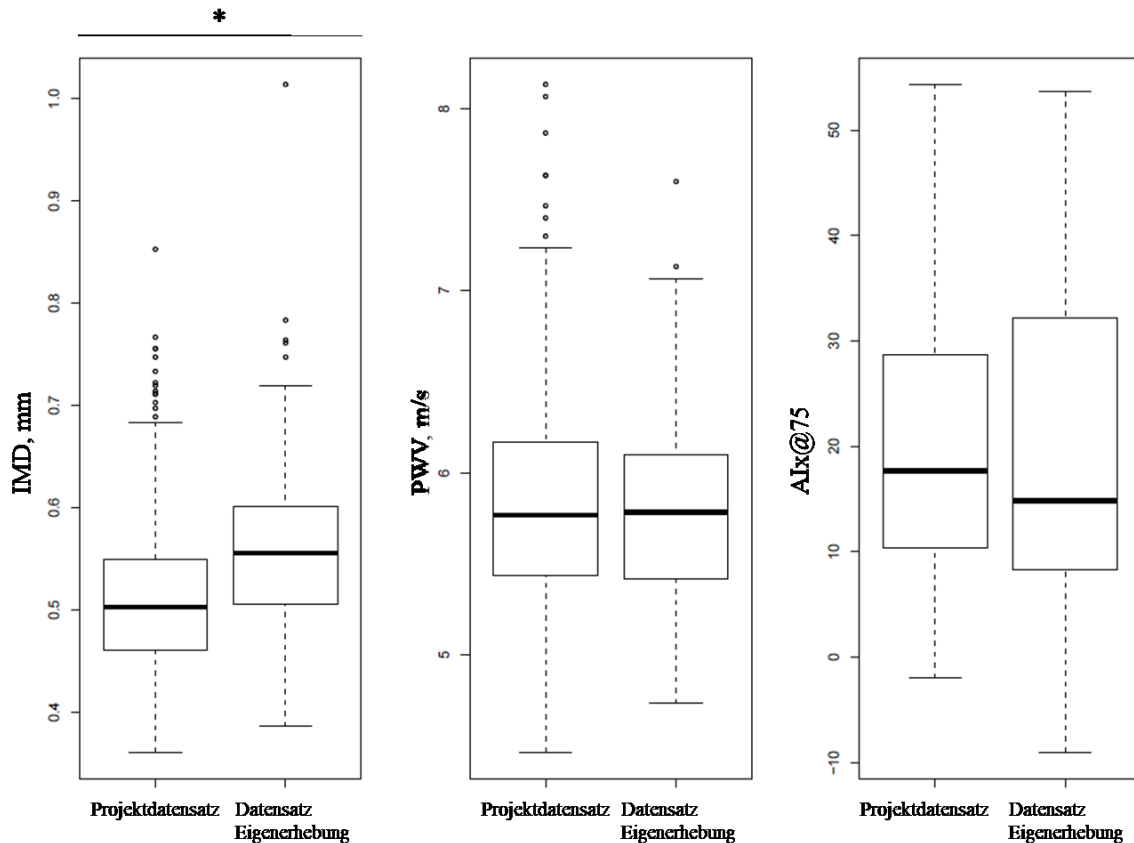


Abbildung 7: Boxplots der Datenverteilung der subklinischen kardiovaskulären Risikoparameter in dem Projektdatensatz (n = 627 für IMD, n = 623 für PWV und AIx@75) und dem Datensatz der Eigenerhebung (n = 192 für IMD, PWV und AIx@75)

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

IMD, Intima-Media-Dicke; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; AIx@75, Augmentationsindex genormt auf eine Herzfrequenz von 75 min^{-1} .

3.2.2 Vergleich der maternalen Charakteristika gruppiert nach präkonzeptionellem BMI im Datensatz der Eigenerhebung und im kumulativen Datensatz

Tabelle 9 zeigt die maternalen Charakteristika des Datensatzes der Eigenerhebung gruppiert nach dem präkonzeptionellen BMI („Adipositas“ ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) und „keine Adipositas“ ($\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$)). Im Anhang ist eine Gegenüberstellung der maternalen Charakteristika der Frauen mit Adipositas und der Frauen ohne Adipositas des kumulativen Datensatzes zu finden (Tabelle A23). Im Folgenden werden insbesondere der Vergleich der zwei Gruppen innerhalb des Datensatzes der Eigenerhebung und mögliche Unterschiede zum Vergleich innerhalb des kumulativen Datensatzes dargelegt.

Tabelle 9: Vergleich der maternalen Charakteristika gruppiert nach präkonzeptionellem BMI innerhalb des Datensatzes der Eigenerhebung (n = 192)

Parameter	Adipositas (BMI \geq 30 kg/m ²)		Keine Adipositas (BMI < 30 kg/m ²)		p-Wert
	n		n		
Follow-up postpartum, Jahre	97	5,15 (1,39)	95	4,73 (1,21)	0,09
Maternales Alter bei Follow-up, Jahre	97	38,33 (4,99)	95	38,54 (4,73)	0,74
Präkonzeptioneller BMI , kg/m ²	97	36,30 (4,28)	95	24,26 (3,06)	< 0,0001
Postpartaler BMI , kg/m ²	97	37,57 (5,83)	95	24,63 (3,80)	< 0,0001
GDM Diagnose	97		95		0,0001
Positiv		36 (37,1 %)		63 (66,3 %)	
Negativ		54 (55,7 %)		31 (32,6 %)	
Keine Testung erfolgt		7 (7,2 %)		1 (1,0 %)	
HbA1c bei Geburt \geq 5,7 %	94	26 (27,2 %)	81	22 (27,7 %)	1,00
Arterielle Hypertonie während der Schwangerschaft	97		95		< 0,0001
Gestationshypertonie		16 (16,5 %)		9 (9,5 %)	
Chronische Hypertonie		33 (34,0 %)		11 (11,6 %)	
Normotensiv		48 (49,5 %)		75 (79,0 %)	
Stillen drei Wochen postpartum, jegliches	97	77 (79,4 %)	95	89 (93,7 %)	0,0073
Stillen vier Monate postpartum, voll	97	35 (36,1 %)	95	59 (62,1 %)	0,0005
Sozioökonomischer Status	97		95		< 0,0001
Hoch		38 (39,2 %)		70 (73,7 %)	
Mittel		47 (48,5%)		22 (22,9 %)	
Niedrig		12 (12,4%)		3 (3,1 %)	
Jemals geraucht , ja	97	56 (57,7%)	95	43 (45,4 %)	0,11
Körperliche Aktivität postpartum	97		95		0,33
Inaktiv		1 (1,0 %)		1 (1,0 %)	
Moderat inaktiv		0 (0,0 %)		3 (3,2 %)	
Moderat aktiv		33 (34,0 %)		35 (36,8 %)	
Aktiv		63 (65,0 %)		56 (59,0 %)	
Familienanamnese , positiv	97	58 (59,8 %)	95	46 (47,9%)	0,15
Glukosestoffwechsel postpartum	97		95		0,06
Normal		70 (72,2 %)		62 (65,3 %)	
Grenzwertig erhöhter HbA1c (\geq 5,7 – < 6,5 %)		7 (7,2 %)		12 (12,6 %)	
IFG und/oder IGT		9 (9,3 %)		17 (17,9 %)	
Diabetes mellitus Typ 2		11 (11,3 %)		4 (4,2 %)	
LDL-Cholesterin-Konzentration postpartum, mg/dl	97	134,2 (37,4)	95	119,4 (33,2)	0,0089
CRP-Konzentration postpartum, mg/dl*	97	0,55 (0,51)	95	0,20 (0,30)	< 0,0001
Blutdruckkategorien postpartum	97		95		< 0,0001
Optimal		24 (24,7 %)		53 (55,8 %)	
Normal		27 (27,8 %)		22 (23,2 %)	
Hochnormal		26 (26,8 %)		11 (11,6 %)	
Arterielle Hypertonie		20 (20,6 %)		9 (9,5 %)	
IMD , mm	97	0,57 (0,09)	95	0,55 (0,07)	0,20
PWV , m/s	97	5,89 (0,52)	95	5,70 (0,45)	0,0087

Werte sind als Mittelwerte (Standardabweichung) oder n (%) angegeben, p-Werte sind angegeben für χ^2 -Tests (kategoriale Größen) oder Kruskal-Wallis Tests (stetige Größen).

* CRP-Werte unterhalb der Nachweisgrenze (0,1 mg/dl) wurden auf 0,05 mg/dl gesetzt.

n = Anzahl der Probandinnen pro Analyse.

BMI, Body-Mass-Index; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; HbA1c, glykiertes Hämoglobin; IFG, Impaired Fasting Glucose (abnorme Nüchternblutglukose); IGT, Impaired Glucose Tolerance (gestörte Glukosetoleranz); LDL-Cholesterin-Konzentration, Low-Density Lipoprotein Cholesterin-Konzentration; CRP-Konzentration, C-reaktives Protein-Konzentration; IMD, Intima-Media-Dicke; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; Aix@75, Augmentationsindex genormt auf eine Herzfrequenz von 75 min⁻¹.

Maternales Alter und Follow-up postpartum. Mütter ohne Adipositas nahmen in dem Datensatz der Eigenerhebung im Mittel nach 4,7 Jahren am „Mütter-Gesundheitscheck“ teil, Mütter mit Adipositas durchschnittlich nach 5,2 Jahren. Die Gruppen unterschieden sich in dem Datensatz der Eigenerhebung nicht statistisch signifikant hinsichtlich ihres maternalen Alters. Hingegen fand im kumulativen Datensatz bei Müttern mit Adipositas im Mittel der „Mütter-Gesundheitscheck“ früher statt (nach 3,7 Jahren statt 3,95 Jahren) und sie waren zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich jünger als Mütter ohne Adipositas (36,3 Jahre im Vergleich zu 38,1 Jahre; Anhang Tabelle A23).

Body-Mass-Index. Der präkonzeptionelle BMI lag in dem Datensatz der Eigenerhebung in der Gruppe der Frauen mit Adipositas durchschnittlich bei 36,3 kg/m² und damit über dem der Gruppe der Frauen ohne Adipositas (24,3 kg/m²). Auch der postpartale BMI unterschied sich zwischen den beiden Gruppen: Mütter mit Adipositas hatten bei dem „Mütter-Gesundheitscheck“ durchschnittlich einen BMI von 37,6 kg/m² und Mütter ohne Adipositas einen BMI von 24,6 kg/m² in dem Datensatz der Eigenerhebung.

Gestationsdiabetes mellitus und HbA1c. Auffallend war in unseren Analysen, dass der Anteil untersuchter Mütter mit GDM in dem Datensatz der Eigenerhebung in der Gruppe der Mütter ohne Adipositas höher war (66,3 %) als in der Gruppe der Mütter mit Adipositas (37,1 %). Ähnliche Unterschiede waren im kumulativen Datensatz sichtbar. Während in dem Datensatz der Eigenerhebung kein Unterschied zwischen den Frauen mit Adipositas und den Frauen ohne Adipositas hinsichtlich des HbA1c bei Geburt feststellbar war (Tabelle 9), lag im kumulativen Datensatz ein Unterschied vor (Anhang Tabelle A23): Obgleich die Prävalenz von GDM bei Müttern ohne Adipositas (55,2 %) höher als bei Müttern mit Adipositas (39,1 %) war, war dennoch der Anteil an Frauen mit erhöhtem HbA1c ($\geq 5,7$ %) bei Geburt bei Frauen ohne Adipositas niedriger (22,6 %) als bei Frauen mit Adipositas (32,7 %; Anhang Tabelle A23).

Arterielle Hypertonie während der Schwangerschaft. Hinsichtlich den Diagnosen einer „Gestationshypertonie“ oder einer „chronischen Hypertonie“ während der Schwangerschaft waren ebenfalls Unterschiede im Datensatz der Eigenerhebung zwischen Müttern mit Adipositas und Müttern ohne Adipositas zu finden: Während 16,5 % bzw. 34,0 % der Frauen mit Adipositas eine „Gestationshypertonie“ bzw. eine „chronische Hypertonie“ aufwiesen, lag der Anteil bei den Frauen ohne Adipositas bei 9,5 % bzw. 11,6 %. Im kumulativen Datensatz waren ebenfalls 20,4 % bzw. 31,6 % der Frauen mit Adipositas von einer „Gestationshypertonie“ bzw. einer „chronischen Hypertonie“ während der Schwangerschaft betroffen im Vergleich zu 8,8 % bzw. 6,9 % der Frauen ohne Adipositas.

Stillen. Unter den Müttern mit Adipositas war sowohl der Anteil „jegliches Stillen“ als auch der Anteil „Vollstillen“ geringer. Von den Frauen mit Adipositas in dem Datensatz der Eigenerhebung stillten zu Beginn (dritte Woche postpartum) 79,4 % und von den Frauen ohne Adipositas mit 93,7 % deutlich mehr. Im kumulativen Datensatz betrug der Anteil an „jeglichem Stillen“ bei Frauen mit Adipositas lediglich 78,6 %, während dieser bei Frauen ohne Adipositas mit 94,5 % deutlich höher lag. Zum Zeitpunkt von vier Monaten stillten in dem Datensatz der Eigenerhebung 36,1 % der Mütter mit Adipositas voll, während ein größerer Anteil an Müttern ohne Adipositas vollstillte (62,1%). Noch deutlicher war dies im kumulativen Datensatz sichtbar, in welchem mit einem Anteil von 63,5 % mehr Frauen ohne Adipositas vollstillten als Frauen mit Adipositas (35,0 %).

Lebensstilparameter. Hinsichtlich des SES ließen sich ebenfalls innerhalb des Datensatzes der Eigenerhebung Unterschiede feststellen: Während 73,7 % der Mütter ohne Adipositas einen hohen SES aufwiesen, lag der Anteil bei den Müttern mit Adipositas bei 39,2 %. Innerhalb des Datensatzes der Eigenerhebung rauchten 57,7 % der Frauen mit Adipositas jemals im Vergleich zu 45,4 % der Frauen ohne Adipositas, wobei der Unterschied nicht statistisch signifikant war. Im kumulativen Datensatz hingegen unterschieden sich die Mütter mit Adipositas und die Mütter ohne Adipositas hinsichtlich ihres Rauchverhaltens statistisch signifikant voneinander (Anhang Tabelle A23). Ebenfalls waren im Gegensatz zu dem Datensatz der Eigenerhebung im kumulativen Datensatz Unterschiede bezüglich der körperlichen Aktivität zwischen den beiden Gruppen zu finden (Anhang Tabelle A23).

Familienanamnese. Innerhalb des Datensatzes der Eigenerhebung unterschieden sich die Frauen mit Adipositas und die Frauen ohne Adipositas nicht in Bezug auf die Familienanamnese, während im kumulativen Datensatz der Anteil von Frauen mit einer

positiven Familienanamnese in der Gruppe der Frauen mit Adipositas höher war als in der Gruppe der Frauen ohne Adipositas (Anhang Tabelle A23).

Laborparameter. Auch bezüglich des Glukosestoffwechsels postpartum waren Unterschiede zwischen den Müttern mit Adipositas und den Müttern ohne Adipositas festzustellen: Zwar lag innerhalb des Datensatzes der Eigenerhebung bei 72,2 % der Frauen mit Adipositas bzw. bei 65,3 % der Frauen ohne Adipositas ein normaler Glukosestoffwechsel vor, aber 11,3 % der Frauen mit Adipositas hatten im Gegensatz zu 4,2 % der Frauen ohne Adipositas bereits zum Zeitpunkt des „Mütter-Gesundheitschecks“ einen T2DM entwickelt. Im kumulativen Datensatz waren diese Unterschiede statistisch signifikant (Anhang Tabelle A23). Sowohl die LDL-Cholesterin-Konzentration als auch die CRP-Konzentration waren postpartum bei Frauen mit Adipositas innerhalb des Datensatzes der Eigenerhebung und im kumulativen Datensatz höher als bei Frauen ohne Adipositas (Anhang Tabelle A23).

Blutdruckkategorien. Lediglich 24,7 % der Mütter mit Adipositas des Datensatzes der Eigenerhebung hatten postpartum eine „optimale“ Blutdruckkategorie im Gegensatz zu 55,8 % der Mütter ohne Adipositas (Abbildung 8). Die Diagnose einer „arteriellen Hypertonie“ lag hier bereits bei 20,6 % der Frauen mit Adipositas und nur bei 9,5 % der Frauen ohne Adipositas vor.

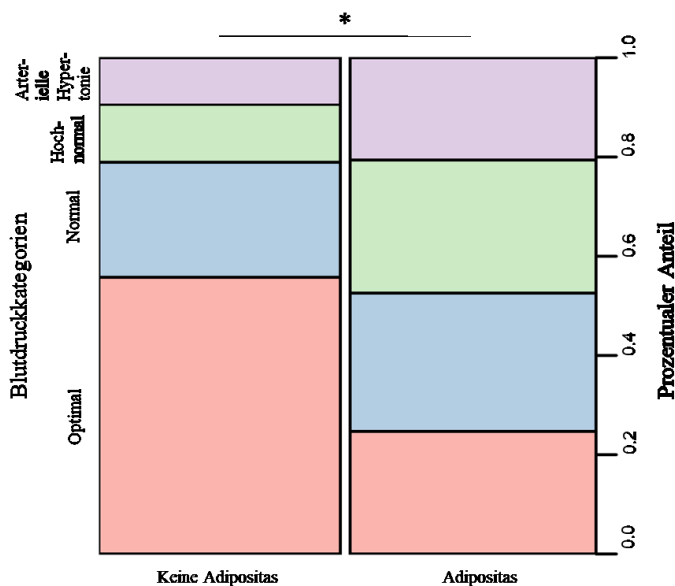


Abbildung 8: Vergleich der Verteilung der postpartalen Blutdruckkategorien in dem Datensatz der Eigenerhebung zwischen den Frauen ohne Adipositas (BMI < 30 kg/m²; n = 95) und den Frauen mit Adipositas (≥ 30 kg/m²; n = 97)

*statistisch signifikanter Unterschied (p < 0,05).

Subklinische kardiovaskuläre Risikoparameter. Die IMD unterschied sich weder in dem Datensatz der Eigenerhebung noch im kumulativen Datensatz zwischen den beiden Gruppen (Abbildung 9). Hingegen war die PWV in beiden Datensätzen durchschnittlich höher bei Frauen mit Adipositas (5,9 m/s) im Vergleich zu Frauen ohne Adipositas (5,7 m/s). Hinsichtlich des AIx@75 war lediglich die Erhöhung bei Frauen mit Adipositas im Vergleich zu Frauen ohne Adipositas im kumulativen Datensatz statistisch signifikant (Anhang Tabelle A23).

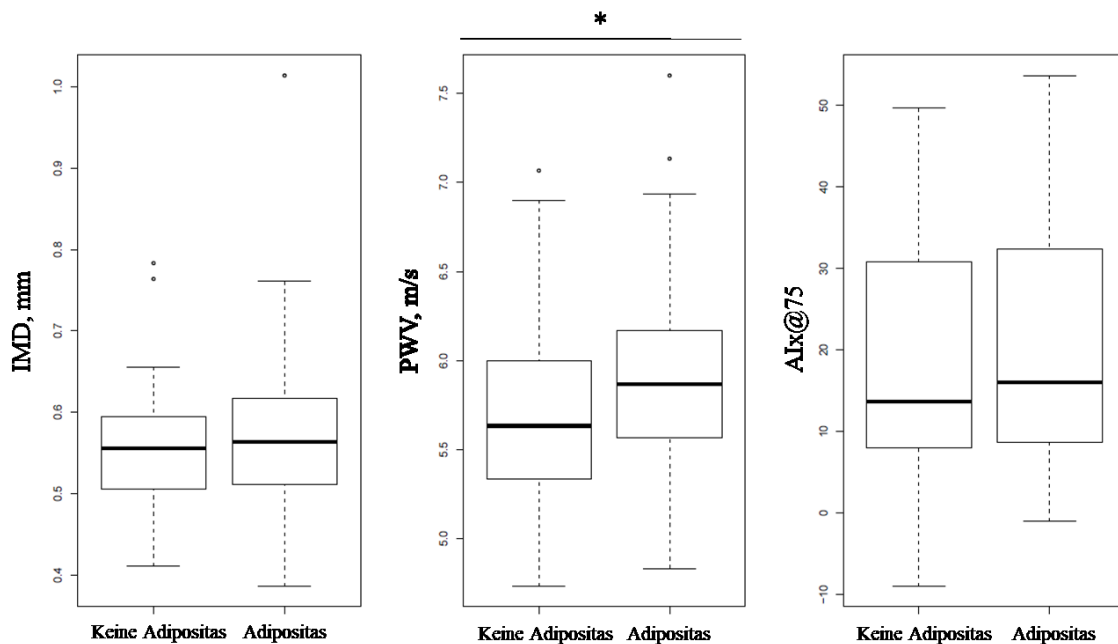


Abbildung 9: Boxplots der Datenverteilung der subklinischen kardiovaskulären Risikoparameter in dem Datensatz der Eigenerhebung bei den Frauen ohne Adipositas (BMI < 30 kg/m²; n = 95) und mit Adipositas (≥ 30 kg/m²; n = 97)

*statistisch signifikanter Unterschied (p < 0,05).

IMD, Intima-Media-Dicke; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; AIx@75, Augmentationsindex genormt auf eine Herzfrequenz von 75 min⁻¹.

3.3 Einfluss des Stillens auf das maternale kardiovaskuläre Risiko innerhalb des Datensatzes der Eigenerhebung und des kumulativen Datensatzes

Im Folgenden werden die möglichen Einflüsse „jeglichen Stillens“ bzw. „Vollstillens“ auf die postpartalen Blutdruckkategorien, IMD, PWV und AIx@75 innerhalb der gesamten Studienpopulation (kumulativer Datensatz) sowie innerhalb des Datensatzes der Eigenerhebung, unabhängig von der Einteilung der Probandinnen gemäß ihres BMI, analysiert.

3.3.1 Einfluss der Variable „jegliches Stillen“

3.3.1.1 Postpartale Blutdruckkategorien

Die Analysen des Zusammenhangs zwischen „jeglichem Stillen“ und den postpartalen Blutdruckkategorien in dem Datensatz der Eigenerhebung sind in Tabelle 10 dargestellt. In den univariaten Analysen zeigte sich, dass bei Frauen, welche in der dritten Woche nach Geburt gestillt und damit Stillen initiiert hatten, sich postpartum die Blutdruckkategorien anders verteilten als bei Frauen, die nicht gestillt hatten. In der Analyse lag Spearmans Korrelationskoeffizient bei -0,0510, was bedeutet, dass von den Frauen, welche gestillt hatten, ein höherer Anteil in die niedrigeren Blutdruckkategorien eingeteilt wurde als von den Frauen, die nicht gestillt hatten. Nach Adjustierung für die Störgrößen war dieser Zusammenhang im multivariaten Regressionsmodell nicht mehr statistisch signifikant. Im multivariaten Modell zur Untersuchung eines möglichen Effektes „jeglichen Stillens“ im Datensatz der Eigenerhebung erwiesen sich folgende Variablen als einflussnehmend auf die postpartalen Blutdruckkategorien: das maternale Alter, eine positive GDM-Diagnose, das Vorliegen einer „chronischen Hypertonie“ während der Schwangerschaft (im Vergleich zu normalem Blutdruck während der Schwangerschaft) und eine positive Familienanamnese. In der Variablenselektion mittels der Lasso-Regression wurde die Variable „jegliches Stillen“ nicht als relevant für die postpartalen Blutdruckkategorien selektiert.

Tabelle 10: Einfluss „jeglichen Stillens“ auf die postpartalen Blutdruckkategorien in dem Datensatz der Eigenerhebung

	Univariate Analysen		Multivariate Analysen*		Lasso-Regression	
	n	p-Wert	n	pOR (95 % KI)	n	Relevanz
Blutdruckkategorien postpartum	192	0,0074	167	1,2228 (0,4781; 3,1498)	167	-

* Adjustiert für die kontinuierlichen Variablen maternales Alter, postpartaler BMI, LDL-Cholesterin-Konzentration, CRP-Konzentration und für die kategoriellen Variablen hypertensive Schwangerschaftserkrankungen („chronische Hypertonie“ während der Schwangerschaft, „Gestationshypertonie“; Referenz: „normotensiv“ während der Schwangerschaft), Rauchen, positive GDM-Diagnose, erhöhter HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7\%$), postpartale Glukosestoffwechselstörung („grenzwertig erhöhter HbA1c ($\geq 5,7 - < 6,5\%$)“, „IFG und/oder IGT“, T2DM; Referenz: keine postpartale Glukosestoffwechselstörung), „höhere körperliche Aktivität“ (moderat inaktiv, moderat aktiv, aktiv; Referenz: inaktiv), positive Familienanamnese, „höherer SES“ (hoch, mittel; Referenz: niedrig).
n = Anzahl der Probandinnen pro Analyse.

pOR, proportionale Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall; BMI, Body-Mass-Index; LDL-Cholesterin-Konzentration, Low-Density Lipoprotein Cholesterin-Konzentration; CRP-Konzentration, C-reaktives Protein-Konzentration; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; HbA1c, glykiertes Hämoglobin; IFG, Impaired Fasting Glucose (abnorme Nüchternblutglukose); IGT, Impaired Glucose Tolerance (gestörte Glukosetoleranz); T2DM, Diabetes mellitus Typ 2; SES; sozioökonomischer Status.

Im kumulativen Datensatz war ebenfalls der Einfluss „jeglichen Stillens“ auf die postpartalen Blutdruckkategorien in der univariaten Analyse statistisch signifikant, jedoch auch nicht mehr nach Adjustierung für die Störgrößen im multivariaten Modell (Tabelle 11). Hier erwiesen sich das maternale Alter, der postpartale BMI, die CRP-Konzentration, das Vorliegen einer „Gestationshypertonie“ bzw. einer „chronischen Hypertonie“ während der Schwangerschaft (im Vergleich zu einem normalen Blutdruck während der Schwangerschaft), die postpartale Diagnose einer „IFG und/oder IGT“ (im Vergleich zu einem normalen Glukosestoffwechsel postpartum) und eine positive Familienanamnese als einflussnehmende Variablen auf die postpartalen Blutdruckkategorien im multivariaten Modell. Eine Übersicht über die verwendeten kardiometabolischen Störgrößen, und ob sie einen Einfluss in dem multivariaten Modell des kumulativen Datensatzes besaßen, befindet sich in Tabelle 22 (Kapitel 3.5). Im Unterschied zum Datensatz der Eigenerhebung wurde im kumulativen Datensatz die Variable „jegliches Stillen“ in der Lasso-Regression als relevant für die postpartalen Blutdruckkategorien selektiert.

Tabelle 11: Einfluss „jeglichen Stillens“ auf die postpartalen Blutdruckkategorien im kumulativen Datensatz

	Univariate Analysen		Multivariate Analysen*		Lasso-Regression	
	n	p-Wert	n	pOR (95 % KI)	n	Relevanz
Blutdruckkategorien postpartum	688	0,0007	688	0,8237 (0,5300; 1,280)	688	selektiert

* Adjustiert für die kontinuierlichen Variablen maternales Alter, postpartaler BMI, LDL-Cholesterin-Konzentration, CRP-Konzentration und für die kategoriellen Variablen hypertensive Schwangerschaftserkrankungen („chronische Hypertonie“ während der Schwangerschaft, „Gestationshypertonie“; Referenz: „normotensiv“ während der Schwangerschaft), Rauchen, positive GDM-Diagnose, erhöhter HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7$ %), postpartale Glukosestoffwechselstörung („grenzwertig erhöhter HbA1c ($\geq 5,7 - < 6,5$ %)“, „IFG und/oder IGT“, T2DM; Referenz: keine postpartale Glukosestoffwechselstörung), „höhere körperliche Aktivität“ (moderat inaktiv, moderat aktiv, aktiv; Referenz: inaktiv), positive Familienanamnese, „höherer SES“ (hoch, mittel; Referenz: niedrig).

n = Anzahl der Probandinnen pro Analyse.

pOR, proportionale Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall; BMI, Body-Mass-Index; LDL-Cholesterin-Konzentration, Low-Density Lipoprotein Cholesterin-Konzentration; CRP-Konzentration, C-reaktives Protein-Konzentration; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; HbA1c, glykiertes Hämoglobin; IFG, Impaired Fasting Glucose (abnorme Nüchternblutglukose); IGT, Impaired Glucose Tolerance (gestörte Glukosetoleranz); T2DM, Diabetes mellitus Typ 2; SES; sozioökonomischer Status.

3.3.1.2 Subklinische kardiovaskuläre Risikoparameter

Die Ergebnisse der Analysen eines möglichen Einflusses „jeglichen Stillens“ auf die Parameter IMD, PWV und AIX@75 in dem Datensatz der Eigenerhebung sind in Tabelle 12 dargestellt. In der univariaten Analyse war ein statistisch signifikanter Effekt des Stillens auf die IMD vorhanden: Frauen, welche in der dritten Woche postpartum gestillt hatten, hatten im „Mütter-Gesundheitscheck“ eine geringere IMD als Frauen, welche nicht gestillt hatten (Abbildung 10). Nach Adjustierung für die Störgrößen war der Zusammenhang nicht mehr statistisch signifikant. In dem Modell zur Untersuchung des Einflusses des Stillens auf die IMD in dem Datensatz der Eigenerhebung zeigten sich die Variablen maternales Alter, CRP-Konzentration, Diagnose einer postpartalen arteriellen Hypertonie (im Vergleich zu der Blutdruckkategorie „optimal“) und ein hoher SES (im Vergleich zu niedrigen SES) als wichtige Einflussgrößen. Dem ist hinzuzufügen, dass das verwendete Modell nicht alle relevanten Einflussgrößen enthielt, da der Determinationskoeffizient verhältnismäßig niedrig war ($R^2 = 0,2743$). Untersucht man die Assoziation zwischen „jeglichem Stillen“ und der PWV, so erklären die betrachteten Einflussgrößen den Endpunkt PWV wesentlich besser ($R^2 = 0,7469$). Dabei besaßen sowohl das maternale Alter als auch die postpartalen Blutdruckkategorien „normal“, „hochnormal“ und „arterielle Hypertonie“ (im Vergleich zu der Kategorie „optimal“) einen Einfluss auf die PWV. Hingegen spielte für den AIX@75 eine positive GDM-Diagnose, ein erhöhter HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7\%$), ein hoher SES (im Vergleich zu einem niedrigen SES) und die postpartale Diagnose eines T2DM (im Vergleich zu einem normalen Glukosestoffwechsel postpartum) eine statistisch signifikante Rolle; wobei das Modell offensichtlich nicht alle relevanten Einflussgrößen enthielt ($R^2 = 0,1706$). In der Lasso-Regression wurde nur für die PWV die Variable „jegliches Stillen“ als relevant selektiert.

Tabelle 12: Einfluss „jeglichen Stillens“ auf IMD, PWV und AIX@75 in dem Datensatz der Eigenerhebung

	Univariate Analysen		Multivariate Analysen*			Lasso-Regression	
	n	p-Wert	n	Koeffizient (95 % KI)	p-Wert	n	Relevanz
IMD	192	0,0347	167	-0,0249 (-0,0626; 0,0128)	0,1931	167	-
PWV	192	0,9929	167	0,0964 (-0,0419; 0,2346)	0,1705	167	selektiert
AIX@75	192	0,6974	167	-3,6135 (-10,6501; 3,4231)	0,3118	167	-

* Adjustiert für die kontinuierlichen Variablen maternales Alter, postpartaler BMI, LDL-Cholesterin-Konzentration, CRP-Konzentration und für die kategoriellen Variablen hypertensive Schwangerschaftserkrankungen („chronische Hypertonie“ während der Schwangerschaft, „Gestationshypertonie“; Referenz: „normotensiv“ während der Schwangerschaft), Rauchen, positive GDM-Diagnose, erhöhter HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7\%$), postpartale Glukosestoffwechselstörung („grenzwertig erhöhter HbA1c ($\geq 5,7 - < 6,5\%$)“, „IFG und/oder IGT“, T2DM; Referenz: keine postpartale Glukosestoffwechselstörung), „höhere körperliche Aktivität“ (moderat inaktiv, moderat aktiv, aktiv; Referenz: inaktiv), positive Familienanamnese, „höherer SES“ (hoch, mittel; Referenz: niedrig), „höhere postpartale Blutdruckkategorien“ („normal“, „hochnormal“, „arterielle Hypertonie“; Referenz: „optimal“).
n = Anzahl der Probandinnen pro Analyse.

KI, Konfidenzintervall; IMD, Intima-Media-Dicke; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; A1x@75, Augmentationsindex genormt auf eine Herzfrequenz von 75 min^{-1} ; BMI, Body-Mass-Index; LDL-Cholesterin-Konzentration, Low-Density Lipoprotein Cholesterin-Konzentration; CRP-Konzentration, C-reaktives Protein-Konzentration; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; HbA1c, glykiertes Hämoglobin; IFG, Impaired Fasting Glucose (abnorme Nüchternblutglukose); IGT, Impaired Glucose Tolerance (gestörte Glukosetoleranz); T2DM, Diabetes mellitus Typ 2; SES; sozioökonomischer Status.

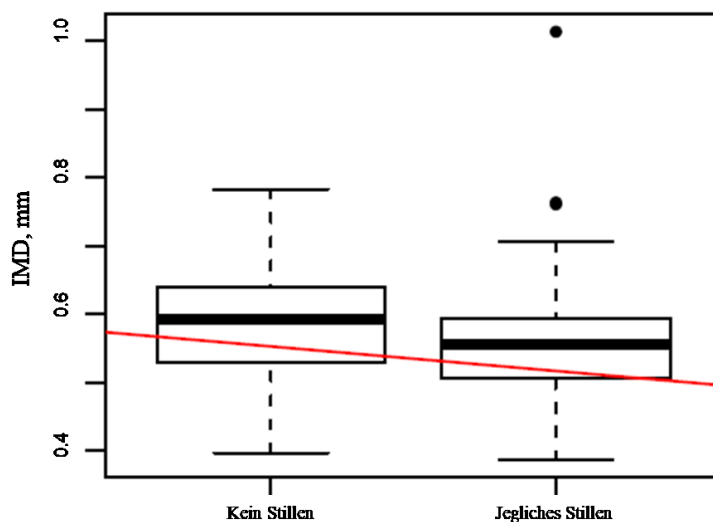


Abbildung 10: Boxplots der Datenverteilung der IMD für kein Stillen und „jegliches Stillen“ definiert zum Zeitpunkt von drei Wochen postpartum im Datensatz der Eigenerhebung (n = 192)

IMD, Intima-Media-Dicke.

Im kumulativen Datensatz war der Einfluss „jeglichen Stillens“ auf IMD, PWV und A1x@75 in den univariaten sowie in den multivariaten Analysen nicht statistisch signifikant, wenngleich sich für den Effekt „jeglichen Stillens“ auf die IMD ein Trend in den univariaten Analysen zeigte ($p = 0,0662$; Tabelle 13). Auch unterschieden sich die relevanten Variablen in den multivariaten Analysen in dem kumulativen Datensatz von jenen des Datensatzes der Eigenerhebung: Im kumulativen Datensatz war lediglich das maternale Alter für die Höhe der IMD statistisch signifikant (Tabelle 22). Für die PWV spielten neben dem maternalen Alter, den postpartalen Blutdruckkategorien „normal“, „hochnormal“ und „arterielle Hypertonie“ (im Vergleich zu „optimal“), dem postpartale BMI, der CRP-Konzentration und einem postpartum „grenzwertig erhöhter HbA1c ($\geq 5,7 - < 6,5\%$)“ (im Vergleich zu einem normalen

Glukosestoffwechsel) auch eine positive Familienanamnese eine Rolle (Tabelle 22). In dem multivariaten Modell für den Einfluss „jeglichen Stillens“ auf den AIx@75 waren das maternale Alter, der postpartale BMI, ein erhöhter HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7\%$) und die postpartale Diagnose eines T2DM (im Vergleich zu einem normalen Glukosestoffwechsel postpartum) statistisch signifikant (Tabelle 22). In der Lasso-Regression wurde im kumulativen Datensatz sowohl für die IMD als auch für die PWV die Variable „jegliches Stillen“ als relevant selektiert (Tabelle 13).

Tabelle 13: Einfluss „jeglichen Stillens“ auf die Parameter IMD, PWV und AIx@75 im kumulativen Datensatz

	Univariate Analysen		Multivariate Analysen*			Lasso-Regression	
	n	p-Wert	n	Koeffizient (95 % KI)	p-Wert	n	Relevanz
IMD	688	0,0662	688	-0,0098 (-0,0260; 0,0063)	0,2333	688	selektiert
PWV	685	0,2589	685	0,0543 (-0,0218; 0,1304)	0,1619	685	selektiert
AIx@75	685	0,2028	685	1,2436 (-1,6741; 4,1613)	0,4029	685	-

* Adjustiert für die kontinuierlichen Variablen maternales Alter, postpartaler BMI, LDL-Cholesterin-Konzentration, CRP-Konzentration und für die kategoriellen Variablen hypertensive Schwangerschaftserkrankungen („chronische Hypertonie“ während der Schwangerschaft, „Gestationshypertonie“; Referenz: „normotensiv“ während der Schwangerschaft), Rauchen, positive GDM-Diagnose, erhöhter HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7\%$), postpartale Glukosestoffwechselstörung („grenzwertig erhöhter HbA1c ($\geq 5,7 - < 6,5\%$)“, „IFG und/oder IGT“, T2DM; Referenz: keine postpartale Glukosestoffwechselstörung), „höhere körperliche Aktivität“ (moderat inaktiv, moderat aktiv, aktiv; Referenz: inaktiv), positive Familienanamnese, „höherer SES“ (hoch, mittel; Referenz: niedrig), „höhere postpartale Blutdruckkategorien“ („normal“, „hochnormal“, „arterielle Hypertonie“; Referenz: „optimal“).

n = Anzahl der Probandinnen pro Analyse.

KI, Konfidenzintervall; IMD, Intima-Media-Dicke; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; AIx@75, Augmentationsindex genormt auf eine Herzfrequenz von 75 min^{-1} ; BMI, Body-Mass-Index; LDL-Cholesterin-Konzentration, Low-Density Lipoprotein Cholesterin-Konzentration; CRP-Konzentration, C-reaktives Protein-Konzentration; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; HbA1c, glykiertes Hämoglobin; IFG, Impaired Fasting Glucose (abnorme Nüchternblutglukose); IGT, Impaired Glucose Tolerance (gestörte Glukosetoleranz); T2DM, Diabetes mellitus Typ 2; SES; sozioökonomischer Status.

3.3.2 Einfluss der Variablen „Vollstillen“

3.3.2.1 Postpartale Blutdruckkategorien

In Tabelle 14 ist der Einfluss des „Vollstillens“, definiert zum Zeitpunkt von vier Monaten postpartum, auf die postpartalen Blutdruckkategorien abgebildet. In den univariaten Analysen des Datensatzes der Eigenerhebung wirkte sich „Vollstillen“ auf die Blutdruckkategorien aus, wobei in der Analyse Spearmans Korrelationskoeffizient bei $-0,2036$ lag. Dies lässt darauf schließen, dass Frauen, welche vollgestillt hatten, zu einem höheren Anteil niedrigere Blutdruckkategorien aufwiesen als Frauen, die nicht gestillt hatten. In den multivariaten

Analysen war der Zusammenhang zwischen dem „Vollstillen“ und den Blutdruckkategorien nicht mehr statistisch signifikant. In dem multivariaten Modell des Datensatzes der Eigenerhebung erschienen das maternale Alter, eine positive GDM-Diagnose, das Vorliegen einer „chronischen Hypertonie“ während der Schwangerschaft (im Vergleich zu normalen Blutdruck während der Schwangerschaft) und eine positive Familienanamnese von Bedeutung für die postpartalen Blutdruckkategorien. In der Lasso-Regression wurde „Vollstillen“ als relevante Variable für die postpartalen Blutdruckkategorien selektiert.

Tabelle 14: Einfluss des „Vollstillens“ auf die postpartalen Blutdruckkategorien in dem Datensatz der Eigenerhebung

	Univariate Analysen		Multivariate Analysen *		Lasso-Regression	
	n	p-Wert	n	pOR (95 % KI)	n	Relevanz
Blutdruckkategorien postpartum	192	0,0328	167	0,6302 (0,3232; 1,2254)	167	selektiert

* Adjustiert für die kontinuierlichen Variablen maternales Alter, postpartaler BMI, LDL-Cholesterin-Konzentration, CRP-Konzentration und für die kategoriellen Variablen hypertensive Schwangerschaftserkrankungen („chronische Hypertonie“ während der Schwangerschaft, „Gestationshypertonie“; Referenz: „normotensiv“ während der Schwangerschaft), Rauchen, positive GDM-Diagnose, erhöhter HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7\%$), postpartale Glukosestoffwechselstörung („grenzwertig erhöhter HbA1c ($\geq 5,7 - < 6,5\%$)“, „IFG und/oder IGT“, T2DM; Referenz: keine postpartale Glukosestoffwechselstörung), „höhere körperliche Aktivität“ (moderat inaktiv, moderat aktiv, aktiv; Referenz: inaktiv), positive Familienanamnese, „höherer SES“ (hoch, mittel; Referenz: niedrig).

n = Anzahl der Probandinnen pro Analyse.

pOR, proportionale Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall; BMI, Body-Mass-Index; LDL-Cholesterin-Konzentration, Low-Density Lipoprotein Cholesterin-Konzentration; CRP-Konzentration, C-reaktives Protein-Konzentration; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; HbA1c, glykiertes Hämoglobin; IFG, Impaired Fasting Glucose (abnorme Nüchternblutglukose); IGT, Impaired Glucose Tolerance (gestörte Glukosetoleranz); T2DM, Diabetes mellitus Typ 2; SES; sozioökonomischer Status.

Auch im kumulativen Datensatz war der Einfluss des „Vollstillens“ auf die postpartalen Blutdruckkategorien in den univariaten Analysen statistisch signifikant. Spearmans Korrelationskoeffizient von -0,1674 zeigte dabei ebenfalls, dass von den Frauen, welche vollgestillt hatten, ein höherer Prozentsatz niedrigere Blutdruckkategorien aufwies als von den Frauen, die nicht vollgestillt hatten. Nach Adjustierung für die Störgrößen war der Zusammenhang zwischen „Vollstillen“ und den postpartalen Blutdruckkategorien im multivariaten Modell nicht mehr statistisch signifikant (Tabelle 15). In dem verwendeten Modell des kumulativen Datensatzes wirkten sich die Variablen maternales Alter, postpartaler BMI, CRP-Konzentration, das Vorliegen einer „Gestationshypertonie“ oder einer „chronischen Hypertonie“ während der Schwangerschaft (im Vergleich zu einem normalen Blutdruck während der Schwangerschaft), eine „IFG und/oder IGT“ (im Vergleich zu einem normalen Glukosestoffwechsel postpartum) und eine positive Familienanamnese auf die postpartalen

Blutdruckkategorien aus (Tabelle 22). In der Lasso-Regression wurde die Variable „Vollstillen“ im kumulativen Datensatz im Gegensatz zu dem Datensatz der Eigenerhebung nicht als relevant für die postpartalen Blutdruckkategorien selektiert.

Tabelle 15: Einfluss des „Vollstillens“ auf die postpartalen Blutdruckkategorien im kumulativen Datensatz

	Univariate Analysen		Multivariate Analysen *		Lasso-Regression	
	n	p-Wert	n	pOR (95 % KI)	n	Relevanz
Blutdruckkategorien postpartum	688	< 0,0001	688	1,0717 (0,7856; 1,464)	688	-

* Adjustiert für die kontinuierlichen Variablen maternales Alter, postpartaler BMI, LDL-Cholesterin-Konzentration, CRP-Konzentration und für die kategoriellen Variablen hypertensive Schwangerschaftserkrankungen („chronische Hypertonie“ während der Schwangerschaft, „Gestationshypertonie“; Referenz: „normotensiv“ während der Schwangerschaft), Rauchen, positive GDM-Diagnose, erhöhter HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7\%$), postpartale Glukosestoffwechselstörung („grenzwertig erhöhter HbA1c ($\geq 5,7 - < 6,5\%$)“, „IFG und/oder IGT“, T2DM; Referenz: keine postpartale Glukosestoffwechselstörung), „höhere körperliche Aktivität“ (moderat inaktiv, moderat aktiv, aktiv; Referenz: inaktiv), positive Familienanamnese, „höherer SES“ (hoch, mittel; Referenz: niedrig).

n = Anzahl der Probandinnen pro Analyse.

pOR, proportionale Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall; BMI, Body-Mass-Index; LDL-Cholesterin-Konzentration, Low-Density Lipoprotein Cholesterin-Konzentration; CRP-Konzentration, C-reaktives Protein-Konzentration; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; HbA1c, glykiertes Hämoglobin; IFG, Impaired Fasting Glucose (abnorme Nüchternblutglukose); IGT, Impaired Glucose Tolerance (gestörte Glukosetoleranz); T2DM, Diabetes mellitus Typ 2; SES; sozioökonomischer Status.

3.3.2.2 Subklinische kardiovaskuläre Risikoparameter

In Tabelle 16 sind die Ergebnisse der Analysen zum Einfluss des „Vollstillens“ auf die Parameter IMD, PWV und AIX@75 in dem Datensatz der Eigenerhebung zu sehen. Sowohl in den univariaten als auch in den multivariaten Analysen war der Einfluss des „Vollstillens“ auf die untersuchten Endpunkte nicht statistisch signifikant. Im multivariaten Modell zur Untersuchung der Assoziation des „Vollstillens“ und der IMD im Datensatz der Eigenerhebung waren das maternale Alter, die CRP-Konzentration, die Diagnose einer postpartalen arteriellen Hypertonie (im Vergleich zu der Blutdruckkategorie „optimal“) und ein hoher SES (im Vergleich zu einem niedrigen SES) statistisch signifikant ($R^2 = 0,2664$). In dem gut angepassten Modell für die PWV ($R^2 = 0,7483$) hatten nur das maternale Alter sowie die postpartalen Blutdruckkategorien „normal“, „hochnormal“ und „arterielle Hypertonie“ (im Vergleich zu der Kategorie „optimal“) einen Effekt. In dem nicht alle relevanten Variablen umfassenden Modell für den AIX@75 ($R^2 = 0,1651$) waren von den betrachteten Variablen folgende statistisch signifikant: eine positive GDM-Diagnose, der HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7\%$), ein hoher SES (im

Vergleich zu einem niedrigen SES) und die postpartale Diagnose eines T2DM (im Vergleich zu einem normalen Glukosestoffwechsel postpartum). In der Variablenselektion nach Lasso wurde nur für die PWV die Variable „Vollstillen“ als relevant selektiert.

Tabelle 16: Einfluss des „Vollstillens“ auf IMD, PWV und AIx@75 in dem Datensatz der Eigenerhebung

	Univariate Analysen		Multivariate Analysen*			Lasso-Regression	
	n	p-Wert	n	Koeffizient (95 % KI)	p-Wert	n	Relevanz
IMD	192	0,0905	167	-0,0049 (-0,0311; 0,0213)	0,7120	167	-
PWV	192	0,1210	167	0,0787 (-0,0166; 0,1741)	0,1049	167	selektiert
AIx@75	192	0,6020	167	0,6164 (-4,2653; 5,4981)	0,8033	167	-

* Adjustiert für die kontinuierlichen Variablen maternales Alter, postpartaler BMI, LDL-Cholesterin-Konzentration, CRP-Konzentration und für die kategoriellen Variablen hypertensive Schwangerschaftserkrankungen („chronische Hypertonie“ während der Schwangerschaft, „Gestationshypertonie“; Referenz: „normotensiv“ während der Schwangerschaft), Rauchen, positive GDM-Diagnose, erhöhter HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7\%$), postpartale Glukosestoffwechselstörung („grenzwertig erhöhter HbA1c ($\geq 5,7 - < 6,5\%$)“, „IFG und/oder IGT“, T2DM; Referenz: keine postpartale Glukosestoffwechselstörung), „höhere körperliche Aktivität“ (moderat inaktiv, moderat aktiv, aktiv; Referenz: inaktiv), positive Familienanamnese, „höherer SES“ (hoch, mittel; Referenz: niedrig), „höhere postpartale Blutdruckkategorien“ („normal“, „hochnormal“, „arterielle Hypertonie“; Referenz: „optimal“).

n = Anzahl der Probandinnen pro Analyse.

KI, Konfidenzintervall; IMD, Intima-Media-Dicke; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; AIx@75, Augmentationsindex genormt auf eine Herzfrequenz von 75 min^{-1} ; BMI, Body-Mass-Index; LDL-Cholesterin-Konzentration, Low-Density Lipoprotein Cholesterin-Konzentration; CRP-Konzentration, C-reaktives Protein-Konzentration; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; HbA1c, glykiertes Hämoglobin; IFG, Impaired Fasting Glucose (abnorme Nüchternblutglukose); IGT, Impaired Glucose Tolerance (gestörte Glukosetoleranz); T2DM, Diabetes mellitus Typ 2; SES; sozioökonomischer Status.

Auch in den Analysen des kumulativen Datensatzes war der Einfluss des „Vollstillens“ auf die IMD und den AIx@75 nicht statistisch signifikant (Tabelle 17). In den durchgeführten univariaten Analysen wirkte sich das „Vollstillen“ auf die PWV aus (Anhang Abbildung A12), wobei die Assoziation nach Adjustierung für die Störgrößen in der multivariaten Analyse nicht mehr statistisch signifikant war. In den multivariaten Modellen des kumulativen Datensatzes unterschieden sich teilweise die einflussnehmenden Variablen von jenen in dem Datensatz der Eigenerhebung: Für die IMD war lediglich das maternale Alter relevant (Tabelle 22). In dem multivariaten Modell für die PWV waren das maternale Alter, der postpartale BMI, die CRP-Konzentration, die postpartalen Blutdruckkategorien „normal“, „hochnormal“ und „arterielle Hypertonie“ (im Vergleich zu der Kategorie „optimal“), ein postpartum „grenzwertig erhöhter HbA1c ($\geq 5,7 - < 6,5\%$)“ (im Vergleich zu einem normalen Glukosestoffwechsel) sowie eine positive Familienanamnese statistisch signifikant (Tabelle 22). Für den AIx@75 waren die Variablen maternales Alter, postpartaler BMI, ein erhöhter HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7\%$) und

die postpartale Diagnose eines T2DM (im Vergleich zu einem normalen Glukosestoffwechsel postpartum) von Bedeutung (Tabelle 22). In der Variablenselektion nach Lasso wurde für die PWV und für den AIx@75 im kumulativen Datensatz die Variable „Vollstillen“ als relevant selektiert (Tabelle 17).

Tabelle 17: Einfluss des „Vollstillens“ auf IMD, PWV und AIx@75 im kumulativen Datensatz

	Univariate Analysen		Multivariate Analysen*			Lasso-Regression	
	n	p-Wert	n	Koeffizient (95 % KI)	p-Wert	n	Relevanz
IMD	688	0,4978	688	-0,0017 (-0,0129; 0,0096)	0,7732	688	-
PWV	685	0,0253	685	0,0368 (-0,0161; 0,0897)	0,1723	685	selektiert
AIx@75	685	0,6257	685	1,8361 (-0,1887; 3,8610)	0,0754	685	selektiert

* Adjustiert für die kontinuierlichen Variablen maternales Alter, postpartaler BMI, LDL-Cholesterin-Konzentration, CRP-Konzentration und für die kategoriellen Variablen hypertensive Schwangerschaftserkrankungen („chronische Hypertonie“ während der Schwangerschaft, „Gestationshypertonie“; Referenz: „normotensiv“ während der Schwangerschaft), Rauchen, positive GDM-Diagnose, erhöhter HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7$ %), postpartale Glukosestoffwechselstörung („grenzwertig erhöhter HbA1c ($\geq 5,7 - < 6,5$ %)“, „IFG und/oder IGT“, T2DM; Referenz: keine postpartale Glukosestoffwechselstörung), „höhere körperliche Aktivität“ (moderat inaktiv, moderat aktiv, aktiv; Referenz: inaktiv), positive Familienanamnese, „höherer SES“ (hoch, mittel; Referenz: niedrig), „höhere postpartale Blutdruckkategorien“ („normal“, „hochnormal“, „arterielle Hypertonie“; Referenz: „optimal“).

n = Anzahl der Probandinnen pro Analyse.

KI, Konfidenzintervall; IMD, Intima-Media-Dicke; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; AIx@75, Augmentationsindex genormt auf eine Herzfrequenz von 75 min^{-1} ; BMI, Body-Mass-Index; LDL-Cholesterin-Konzentration, Low-Density Lipoprotein Cholesterin-Konzentration; CRP-Konzentration, C-reaktives Protein-Konzentration; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; HbA1c, glykiertes Hämoglobin; IFG, Impaired Fasting Glucose (abnorme Nüchternblutglukose); IGT, Impaired Glucose Tolerance (gestörte Glukosetoleranz); T2DM, Diabetes mellitus Typ 2; SES; sozioökonomischer Status.

3.4 Einfluss des Stillens auf das maternale kardiovaskuläre Risiko innerhalb der Subgruppe der Mütter mit Adipositas des kumulativen Datensatzes

In den folgenden Kapiteln werden die möglichen Einflüsse der Variablen „jegliches Stillen“ sowie „Vollstillen“ auf die postpartalen Blutdruckkategorien, IMD, PWV und AIx@75 innerhalb der Subgruppe der Mütter mit Adipositas des kumulativen Datensatzes untersucht.

3.4.1 Einfluss der Variablen „jegliches Stillen“

3.4.1.1 Postpartale Blutdruckkategorien

Die Analysen eines möglichen Effektes „jeglichen Stillens“ auf die postpartalen Blutdruckkategorien im Datensatz der Subgruppe der Mütter mit Adipositas des kumulativen

Datensatzes sind in Tabelle 18 dargestellt. „Jegliches Stillen“ hatte weder in den univariaten noch in den multivariaten Analysen einen Effekt auf die postpartalen Blutdruckkategorien und wurde in der Lasso-Regression nicht als relevante Variable für die postpartalen Blutdruckkategorien selektiert. Im multivariaten Modell waren folgende Variablen relevant: maternales Alter, postpartaler BMI, CRP-Konzentration, eine „Gestationshypertonie“ und eine „chronische Hypertonie“ während der Schwangerschaft (im Vergleich zu einem normalen Blutdruck während der Schwangerschaft), „IFG und/oder IGT“ (im Vergleich zu einem normalen Glukosestoffwechsel postpartum) und die Kategorien der körperlichen Aktivität „aktiv“ und „moderat aktiv“ (im Vergleich zu „inaktiv“) (Tabelle 22).

Tabelle 18: Einfluss „jeglichen Stillens“ auf die postpartalen Blutdruckkategorien in der Subgruppe der Mütter mit Adipositas des kumulativen Datensatzes

	Univariate Analysen		Multivariate Analysen*		Lasso-Regression	
	n	p-Wert	n	pOR (95 % KI)	n	Relevanz
Blutdruckkategorien postpartum	430	0,3901	372	0,8256 (0,4968; 1,3670)	372	-

* Adjustiert für die kontinuierlichen Variablen maternales Alter, postpartaler BMI, LDL-Cholesterin-Konzentration, CRP-Konzentration und für die kategoriellen Variablen hypertensive Schwangerschaftserkrankungen („chronische Hypertonie“ während der Schwangerschaft, „Gestationshypertonie“; Referenz: „normotensiv“ während der Schwangerschaft), Rauchen, positive GDM-Diagnose, erhöhter HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7\%$), postpartale Glukosestoffwechselstörung („grenzwertig erhöhter HbA1c ($\geq 5,7 - < 6,5\%$)“, „IFG und/oder IGT“, T2DM; Referenz: keine postpartale Glukosestoffwechselstörung), „höhere körperliche Aktivität“ (moderat inaktiv, moderat aktiv, aktiv; Referenz: inaktiv), positive Familienanamnese, „höherer SES“ (hoch, mittel; Referenz: niedrig).

N = Anzahl der Probandinnen pro Analyse.

pOR, proportionale Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall; BMI, Body-Mass-Index; LDL-Cholesterin-Konzentration, Low-Density Lipoprotein Cholesterin-Konzentration; CRP-Konzentration, C-reaktives Protein-Konzentration; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; HbA1c, glykiertes Hämoglobin; IFG, Impaired Fasting Glucose (abnorme Nüchternblutglukose); IGT, Impaired Glucose Tolerance (gestörte Glukosetoleranz); T2DM, Diabetes mellitus Typ 2; SES; sozioökonomischer Status.

3.4.1.2 Subklinische kardiovaskuläre Risikoparameter

Auf die kardiovaskulären Risikoparameter IMD und AIX@75 hatte die Variable „jegliches Stillen“ sowohl in den univariaten als auch in den multivariaten Analysen keinen Einfluss in der Subgruppe der Mütter mit Adipositas. Hervorzuheben ist jedoch, dass sich „jegliches Stillen“ statistisch signifikant auf die PWV in den multivariaten Analysen auswirkte. Hier unterschieden sich ebenfalls die einflussnehmenden Variablen auf die jeweils untersuchten Parameter von jenen in dem Datensatz der Eigenerhebung bzw. im kumulativen Datensatz. Für die IMD spielte das maternale Alter und die LDL-Cholesterin-Konzentration eine Rolle

(Tabelle 22). Wie bereits in den anderen Datensätzen war das multivariate Modell für die Untersuchung der PWV am besten angepasst ($R^2 = 0,5993$), wobei folgende Variablen einen Einfluss auf die PWV hatten: maternales Alter, postpartaler BMI, CRP-Konzentration, erhöhter HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7\%$), die postpartalen Blutdruckkategorien „normal“, „hochnormal“ und „arterielle Hypertonie“ (im Vergleich zu der Kategorie „optimal“), ein postpartum „grenzwertig erhöhter HbA1c ($\geq 5,7 - < 6,5\%$)“ (im Vergleich zu einem normalen Glukosestoffwechsel) und eine positive Familienanamnese (Tabelle 22). In dem nicht ausreichend angepassten Modell für den AIx@75 ($R^2 = 0,0700$) war lediglich der erhöhte HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7\%$) statistisch signifikant (Tabelle 22). In der Variablenselektion nach Lasso wurde für die PWV die Variable „jegliches Stillen“ als relevant selektiert.

Tabelle 19: Einfluss „jeglichen Stillens“ auf IMD, PWV und AIx@75 in der Subgruppe der Mütter mit Adipositas des kumulativen Datensatzes

	Univariate Analysen		Multivariate Analysen*			Lasso-Regression	
	n	p-Wert	n	Koeffizient (95 % KI)	p-Wert	n	Relevanz
IMD	455	0,7291	372	0,0005 (-0,0198; 0,0208)	0,9612	372	-
PWV	455	0,2409	372	0,1014 (0,0004; 0,2024)	0,0491	372	selektiert
AIx@75	455	0,6186	372	0,9698 (-2,4396; 4,3791)	0,5762	372	-

* Adjustiert für die kontinuierlichen Variablen maternales Alter, postpartaler BMI, LDL-Cholesterin-Konzentration, CRP-Konzentration und für die kategoriellen Variablen hypertensive Schwangerschaftserkrankungen („chronische Hypertonie“ während der Schwangerschaft, „Gestationshypertonie“; Referenz: „normotensiv“ während der Schwangerschaft), Rauchen, positive GDM-Diagnose, erhöhter HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7\%$), postpartale Glukosestoffwechselstörung („grenzwertig erhöhter HbA1c ($\geq 5,7 - < 6,5\%$)“, „IFG und/oder IGT“, T2DM; Referenz: keine postpartale Glukosestoffwechselstörung), „höhere körperliche Aktivität“ (moderat inaktiv, moderat aktiv, aktiv; Referenz: inaktiv), positive Familienanamnese, „höherer SES“ (hoch, mittel; Referenz: niedrig), „höhere postpartale Blutdruckkategorien“ („normal“, „hochnormal“, „arterielle Hypertonie“; Referenz: „optimal“).

n = Anzahl der Probandinnen pro Analyse.

KI, Konfidenzintervall; IMD, Intima-Media-Dicke; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; AIx@75, Augmentationsindex genormt auf eine Herzfrequenz von 75 min^{-1} ; BMI, Body-Mass-Index; LDL-Cholesterin-Konzentration, Low-Density Lipoprotein Cholesterin-Konzentration; CRP-Konzentration, C-reaktives Protein-Konzentration; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; HbA1c, glykiertes Hämoglobin; IFG, Impaired Fasting Glucose (abnorme Nüchternblutglukose); IGT, Impaired Glucose Tolerance (gestörte Glukosetoleranz); T2DM, Diabetes mellitus Typ 2; SES, sozioökonomischer Status.

3.4.2 Einfluss der Variablen „Vollstillen“

3.4.2.1 Postpartale Blutdruckkategorien

„Vollstillen“ hatte weder in den univariaten noch in den multivariaten Analysen einen Effekt auf die postpartalen Blutdruckkategorien im Datensatz der Subgruppe der Mütter mit

Adipositas (Tabelle 20). Im multivariaten Modell zur Untersuchung eines potenziellen Einflusses des „Vollstillens“ auf die postpartalen Blutdruckkategorien waren folgende Parameter statistisch signifikant: das maternale Alter, der postpartale BMI, die CRP-Konzentration, das Vorliegen einer „Gestationshypertonie“ bzw. einer „chronischen Hypertonie“ während der Schwangerschaft (im Vergleich zu einem normalen Blutdruck während der Schwangerschaft), die postpartale Diagnose einer „IFG und/oder IGT“ (im Vergleich zu einem normalen Glukosestoffwechsel postpartum) und die Kategorien der körperlichen Aktivität „aktiv“ und „moderat aktiv“ (im Vergleich zu „inaktiv“) (Tabelle 22). In der Lasso-Regression wurde „Vollstillen“ nicht als relevante Variable für die postpartalen Blutdruckkategorien selektiert.

Tabelle 20: Einfluss des „Vollstillens“ auf die postpartalen Blutdruckkategorien in der Subgruppe der Mütter mit Adipositas des kumulativen Datensatzes

	Univariate Analysen		Multivariate Analysen *		Lasso-Regression	
	n	p-Wert	n	pOR (95 % KI)	n	Relevanz
Blutdruckkategorien postpartum	430	0,4936	372	0,9516 (0,6249; 1,4501)	372	-

* Adjustiert für die kontinuierlichen Variablen maternales Alter, postpartaler BMI, LDL-Cholesterin-Konzentration, CRP-Konzentration und für die kategoriellen Variablen hypertensive Schwangerschaftserkrankungen („chronische Hypertonie“ während der Schwangerschaft, „Gestationshypertonie“; Referenz: „normotensiv“ während der Schwangerschaft), Rauchen, positive GDM-Diagnose, erhöhter HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7\%$), postpartale Glukosestoffwechselstörung („grenzwertig erhöhter HbA1c ($\geq 5,7 - < 6,5\%$)“, „IFG und/oder IGT“, T2DM; Referenz: keine postpartale Glukosestoffwechselstörung), „höhere körperliche Aktivität“ (moderat inaktiv, moderat aktiv, aktiv; Referenz: inaktiv), positive Familienanamnese, „höherer SES“ (hoch, mittel; Referenz: niedrig).

n = Anzahl der Probandinnen pro Analyse.

pOR, proportionale Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall; BMI, Body-Mass-Index; LDL-Cholesterin-Konzentration, Low-Density Lipoprotein Cholesterin-Konzentration; CRP-Konzentration, C-reaktives Protein-Konzentration; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; HbA1c, glykiertes Hämoglobin; IFG, Impaired Fasting Glucose (abnorme Nüchternblutglukose); IGT, Impaired Glucose Tolerance (gestörte Glukosetoleranz); T2DM, Diabetes mellitus Typ 2; SES; sozioökonomischer Status.

3.4.2.2 Subklinische kardiovaskuläre Risikoparameter

In Tabelle 21 sind die Ergebnisse der Analysen eines potentiellen Effektes des „Vollstillens“ auf die Parameter IMD, PWV und AIx@75 in dem Datensatz der Subgruppe der Mütter mit Adipositas dargestellt. Die Variable „Vollstillen“ zeigte weder in den univariaten noch in den multivariaten Analysen bei den Müttern mit Adipositas einen statistisch signifikanten Einfluss auf die kardiovaskulären Risikoparameter. Dennoch war ein deutlicher Trend hinsichtlich eines möglichen Einflusses des „Vollstillens“ auf die PWV sichtbar ($p = 0,0780$). In dem mäßig

angepassten multivariaten Modell für die IMD ($R^2 = 0,2123$) waren lediglich das maternale Alter und die LDL-Cholesterin-Konzentration relevant (Tabelle 22). In dem wie bisher auch am besten passenden Modell für die PWV ($R^2 = 0,5984$) hatten folgende Parameter einen Einfluss: das maternale Alter, der postpartale BMI, die CRP-Konzentration, ein erhöhter HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7\%$), die postpartalen Blutdruckkategorien „normal“, „hochnormal“ und „arterielle Hypertonie“ (im Vergleich zu der Kategorie „optimal“), ein postpartum „grenzwertig erhöhter HbA1c ($\geq 5,7 - < 6,5\%$)“ (im Vergleich zu einem normalen Glukosestoffwechsel) sowie eine positive Familienanamnese (Tabelle 22). In dem Modell für den AIX@75 war nur der erhöhte HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7\%$) statistisch signifikant ($R^2 = 0,0694$) (Tabelle 22). Wie auch bereits in den Analysen für „jegliches Stillen“ in der Subgruppe der Mütter mit Adipositas wurde „Vollstillen“ in der Lasso-Regression im Modell für die PWV als relevant selektiert.

Tabelle 21: Einfluss des „Vollstillens“ auf IMD, PWV und AIX@75 in der Subgruppe der Mütter mit Adipositas des kumulativen Datensatzes

	Univariate Analysen		Multivariate Analysen*			Lasso-Regression	
	n	p-Wert	n	Koeffizient (95 % KI)	p-Wert	n	Relevanz
IMD	455	0,5760	372	-0,0006 (-0,0174; 0,0163)	0,9488	372	-
PWV	455	0,6970	372	0,0756 (-0,0085; 0,1597)	0,0780	372	selektiert
AIX@75	455	0,6877	372	0,3572 (-2,4793; 3,1937)	0,8045	372	-

* Adjustiert für die kontinuierlichen Variablen maternales Alter, postpartaler BMI, LDL-Cholesterin-Konzentration, CRP-Konzentration und für die kategoriellen Variablen hypertensive Schwangerschaftserkrankungen („chronische Hypertonie“ während der Schwangerschaft, „Gestationshypertonie“; Referenz: „normotensiv“ während der Schwangerschaft), Rauchen, positive GDM-Diagnose, erhöhter HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7\%$), postpartale Glukosestoffwechselstörung („grenzwertig erhöhter HbA1c ($\geq 5,7 - < 6,5\%$)“, „IFG und/oder IGT“, T2DM; Referenz: keine postpartale Glukosestoffwechselstörung), „höhere körperliche Aktivität“ (moderat inaktiv, moderat aktiv, aktiv; Referenz: inaktiv), positive Familienanamnese, „höherer SES“ (hoch, mittel; Referenz: niedrig), „höhere postpartale Blutdruckkategorien“ („normal“, „hochnormal“, „arterielle Hypertonie“; Referenz: „optimal“).

n = Anzahl der Probandinnen pro Analyse.

KI, Konfidenzintervall; IMD, Intima-Media-Dicke; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; AIX@75, Augmentationsindex genormt auf eine Herzfrequenz von 75 min^{-1} ; BMI, Body-Mass-Index; LDL-Cholesterin-Konzentration, Low-Density Lipoprotein Cholesterin-Konzentration; CRP-Konzentration, C-reaktives Protein-Konzentration; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; HbA1c, glykiertes Hämoglobin; IFG, Impaired Fasting Glucose (abnorme Nüchternblutglukose); IGT, Impaired Glucose Tolerance (gestörte Glukosetoleranz); T2DM, Diabetes mellitus Typ 2; SES; sozioökonomischer Status.

3.5 Überblick über die kardiometabolischen Störgrößen in den multivariaten Analysen des kumulativen Datensatzes und der Subgruppe mit Adipositas des kumulativen Datensatzes

Als Zusammenfassung befindet sich ein Überblick über die statistisch signifikanten kardiometabolischen Störgrößen auf die jeweiligen kardiovaskulären Endpunkte postpartale Blutdruckkategorien, IMD, PWV, AIX@75 in den multivariaten Analysen des kumulativen Datensatzes und des Datensatzes der Subgruppe mit Adipositas des kumulativen Datensatzes in Tabelle 22. Dabei markiert „X“ einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Variable und dem Endpunkt in den multivariaten Modellen, welche zur Untersuchung des Einflusses „jeglichen Stillens“ bzw. „Vollstillens“ auf die kardiovaskulären Endpunkte erstellt wurden. Der Effekt der Einflussgrößen „jegliches Stillen“ und „Vollstillen“ auf die kardiovaskulären Endpunkte wurde in gemeinsamen multivariaten Modellen analysiert. Daher gelten die in Tabelle 22 dargestellten Unterscheidungen zwischen signifikanten und nicht signifikanten Störgrößen gleichermaßen für beide Einflussgrößen.

Tabelle 22: Übersicht über die kardiometabolischen Störgrößen in den multivariaten Analysen zur Untersuchung des Einflusses „jeglichen Stillens“ bzw. des „Vollstillens“ auf die kardiovaskulären Endpunkte im kumulativen Datensatz und in der Subgruppe der Mütter mit Adipositas des kumulativen Datensatzes

	Kumulativer Datensatz				Subgruppe mit Adipositas			
	Postpartale Blutdruck-kategorien	IMD	PWV	AIx@75	Postpartale Blutdruck-kategorien	IMD	PWV	AIx@75
Maternales Alter bei Follow-up	X	X	X	X	X	X	X	
Postpartaler BMI	X		X	X	X		X	
GDM-Diagnose positiv								
HbA1c bei Geburt $\geq 5,7\%$				X			X	X
Hypertensive Schwangerschafts-erkrankungen	Gestationshypertonie ^a	X			X			
	Chronische Hypertonie ^a	X			X			
„Höherer SES “	Hoch ^b							
	Mittel ^b							
Rauchen , jemals								
„Höhere körperliche Aktivität “	Moderat inaktiv ^c				X			
	Moderat aktiv ^c aktiv ^c				X			
Familienanamnese , positiv	X		X				X	
Postpartale Glukosestoff-wechselstörung	Grenzwertig erhöhter HbA1c ($\geq 5,7 - < 6,5\%$) ^d			X			X	
	IFG und/oder IGT ^d	X			X			
	Diabetes mellitus Typ 2 ^d				X			
LDL-Cholesterin-Konzentration postpartum						X		
CRP-Konzentration postpartum	X		X		X		X	
„Höhere postpartale Blutdruckkategorien “ ^e	Normal ^f			X			X	
	Hochnormal ^f			X			X	
	Arterielle Hypertonie ^f			X			X	

X = Der Effekt der in der linken Spalte aufgeführten kardiometabolischen Variable auf die jeweiligen Endpunkte (postpartale Blutdruckkategorien, IMD, PWV, AIX@75) war in den multivariaten Modellen zur Untersuchung des Einflusses „jeglichen Stillens“ bzw. „Vollstillens“ in dem jeweiligen Datensatz (kumulativer Datensatz, Datensatz der Subgruppe mit Adipositas des kumulativen Datensatzes) statistisch signifikant.

^aReferenz: „normotensiv“ während der Schwangerschaft.

^bReferenz: niedrig.

^cReferenz: inaktiv.

^dReferenz: keine postpartale Glukosestoffwechselstörung.

^eAls Störgröße in den multivariaten Modellen für den Zusammenhang zwischen „jeglichen Stillen“ bzw. „Vollstillen“ und IMD, PWV bzw. AIX@75 untersucht.

^fReferenz: „optimal“.

IMD, Intima-Media-Dicke; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; AIX@75, Augmentationsindex genormt auf eine Herzfrequenz von 75 min⁻¹; BMI, Body-Mass-Index; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; HbA1c, glykiertes Hämoglobin; SES; Sozioökonomischer Status; IFG, Impaired Fasting Glucose (abnorme Nüchternblutglukose); IGT, Impaired Glucose Tolerance (gestörte Glukosetoleranz); LDL-Cholesterin-Konzentration, Low-Density Lipoprotein Cholesterin-Konzentration; CRP-Konzentration, C-reaktives Protein-Konzentration.

4 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Promotionsarbeit legen nahe, dass in der Mutter-Kind-Kohorte PEACHES eine Assoziation zwischen dem Stillen und dem postpartalen kardiovaskulären Risiko der Mütter existiert. Nach Adjustierung für kardiometabolische Störgrößen (u.a. Alter, BMI, CRP-Konzentration, LDL-Cholesterin-Konzentration, Rauchen, körperliche Aktivität) war ein protektiver Effekt „jeglichen Stillens“ (zum Zeitpunkt drei Wochen postpartum) auf den subklinischen Parameter PWV in dem Datensatz der Subgruppe der Mütter mit Adipositas feststellbar. Zudem zeigte sich in den univariaten Analysen der Datensätze mit allen Frauen, unabhängig vom BMI, ein protektiver Einfluss „jeglichen Stillens“ und des „Vollstillens“ (zum Zeitpunkt vier Monate postpartum) auf den postpartalen Blutdruck. Außerdem war in den univariaten Analysen ein protektiver Effekt des „Vollstillens“ auf die PWV im kumulativen Datensatz vorhanden. Nach Adjustierung für eine Vielzahl von kardiometabolischen Störgrößen waren die Zusammenhänge in den Datensätzen mit allen Frauen, unabhängig vom BMI, nicht mehr statistisch signifikant, was auf die multifaktorielle Genese der kardiovaskulären Veränderungen hindeutet. Dass im Datensatz der Mütter mit Adipositas, die eine Hochrisikopopulation für die Entwicklung von kardiometabolischen Komorbiditäten darstellen und daher von einer kardiovaskulären Protektion erheblich profitieren, „jegliches Stillen“ auch nach Adjustierung für viele andere kardiometabolische Einflussfaktoren einen Effekt auf die PWV besaß, ist von besonders hoher Relevanz. Bei Untersuchung der Störgrößen in den multivariaten Modellen fiel auf, dass die Parameter Alter, BMI und CRP-Konzentration in beinahe allen Analysen einen statistisch signifikanten Einfluss auf die kardiovaskulären Endpunkte besaßen. Im Folgenden werden diese Ergebnisse in Hinblick auf mögliche Erklärungen diskutiert.

4.1 Maternale Charakteristika

Unterschiede zwischen dem Datensatz der Eigenerhebung und dem Projektdatensatz. Im Vergleich zwischen dem Datensatz der Eigenerhebung und dem Projektdatensatz (kumulativer Datensatz ohne den Datensatz der Eigenerhebung) fällt auf, dass die Mütter des Projektdatensatzes durchschnittlich früher an dem „Mütter-Gesundheitscheck“ teilnahmen als die Mütter des Datensatzes der Eigenerhebung und die Mütter des Projektdatensatzes zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich jünger waren als die Mütter des Datensatzes der Eigenerhebung. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die teilnehmenden Frauen nicht nach der chronologischen

Reihenfolge ihres initialen Einschlusses in die Studie (Schwangerschaft) nachuntersucht worden sind, sondern unter anderem aufgrund nachfolgender Schwangerschaften und Geburten erst später untersucht werden konnten bzw. sich teilweise auch erst später für eine Teilnahme am „Mütter-Gesundheitscheck“ entschlossen. Die höhere IMD im Datensatz der Eigenerhebung im Vergleich zum Projektdatensatz lässt sich daher möglicherweise auf das höhere maternale Alter in dem Datensatz der Eigenerhebung zurückführen. In der Literatur ist der lineare Einfluss des Alters auf die IMD bekannt (Kapitel 4.3) [322]. Zudem war das maternale Alter in den multivariaten Modellen neben dem Parameter LDL-Cholesterinkonzentration und dem Vorliegen einer postpartalen arteriellen Hypertonie eine der wenigen Einflussgrößen, die einen statistisch signifikanten Effekt auf die IMD besaßen. Für die durchschnittlich höheren CRP-Werte in dem Projektdatensatz ist möglicherweise sowohl die häufigere Einstufung der Frauen im Projektdatensatz in niedrigere Kategorien der körperlichen Aktivität (inaktiv, moderat inaktiv, moderat aktiv) als auch der tendenziell höhere postpartale BMI im Projektdatensatz im Vergleich zum Datensatz der Eigenerhebung verantwortlich: So ist bekannt, dass körperliche Aktivität die Konzentration inflammatorischer Marker wie CRP im Blut senkt [226], während Adipositas diese erhöht [221]. Bei allen weiteren erhobenen Parametern sind keine Unterschiede zwischen dem Datensatz der Eigenerhebung und dem Projektdatensatz aufgefallen. Bis auf diese Parameter kann insgesamt somit, insbesondere in Hinblick auf die untersuchte Einflussgröße Stillen und die kardiovaskulären Endpunkte, von einer akzeptablen Vergleichbarkeit der beiden Datensätze ausgegangen werden.

Body-Mass-Index. Entsprechend der WHO-Definition von Adipositas wurden die teilnehmenden Mütter nach ihrem präkonzeptionellen BMI in die Gruppe „Adipositas“ ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) und „keine Adipositas“ ($\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) eingeteilt [28]. Es gibt bislang erst eine weitere Studie, die den Effekt des Stillens auf den Blutdruck auch in einer Subgruppe mit Adipositas untersuchte: Bei Kirkegaard et al., die die Daten der Danish National Birth Cohort verwendeten, fielen vergleichsweise nur 8,1 % der Frauen in die Kategorie Adipositas, während 68,4 % bzw. 19,2 % der Frauen in die Kategorien Normalgewicht bzw. Übergewicht eingruppiert wurden [128]. Verglichen dazu liegt der Anteil an Probandinnen mit Adipositas in unserer Studie weitaus höher. Keine der bisher durchgeführten Studien zu dem Thema Stillen und IMD bzw. PWA wurden in einer (Sub-) Gruppe mit Adipositas durchgeführt, weshalb der durchschnittliche BMI der Frauen in den bisherigen Studien im Vergleich zu unserer Studie deutlich geringer war [135-137, 139, 140]. Daher stellt die Zusammensetzung der hier untersuchten Studienkohorte ein Alleinstellungsmerkmal dar. Aufgrund der steigenden Prävalenz von Adipositas insbesondere bei jüngeren Frauen in Deutschland [96] ist die

Untersuchung eines Einflusses des Stillens auf die kardiometabolischen Endpunkte in einer Kohorte mit Müttern mit Adipositas von großer Relevanz. Dies wird auch an den Daten der deutschen Perinatalstatistik deutlich: Demnach hatten im Jahr 2021 43 % der Frauen zu Beginn der Schwangerschaft Übergewicht oder Adipositas [118].

Gestationsdiabetes mellitus und HbA1c bei Geburt. Der deutlich höhere Anteil an Frauen mit GDM in der Gruppe ohne Adipositas im Vergleich zu der Gruppe mit Adipositas lässt sich dadurch erklären, dass aufgrund des Studiendesigns gezielt normalgewichtige, schwangere Frauen mit GDM in den Geburtskliniken, aber auch in einem Hormon- und Stoffwechsellabor in München sowie in der Ambulanz für Diabetes des Klinikum der Universität München - Campus Innenstadt als Kontrollgruppe rekrutiert wurden. Der verhältnismäßig große Anteil an Frauen ohne Adipositas mit GDM sollte dabei in der Studie als Kontrollgruppe zu den Frauen mit Adipositas und GDM dienen [144]. In den bisher durchgeführten Studien zum Thema Stillen und Blutdruck, IMD und PWV lag der Anteil an Frauen mit GDM weitaus niedriger als in unseren Analysen (zwischen 1,18 % und 13 %), wobei hervorzuheben ist, dass diese Studien bis auf Kirkegaard et al. nicht in Kohorten mit Adipositas durchgeführt wurden und nicht gezielt schwangere Frauen mit GDM rekrutiert wurden [128, 136, 140, 141, 378, 379]. Frauen mit Adipositas besitzen laut der Metaanalyse von Santos et al. ein 4,49-fach (95 % KI 4,22; 4,99) höheres Risiko für GDM als Frauen mit Normalgewicht [380]. Dadurch lassen sich auch die hohen Prävalenzen von GDM in der Gruppe der Frauen mit Adipositas in unserer Studie erklären. Dabei muss betont werden, dass die Probandinnen mit Adipositas nicht mit Rücksicht auf ihren GDM-Status für unsere Studie rekrutiert wurden, sondern alle Schwangeren mit Adipositas im Zuge der Rekrutierung das Angebot für die Studienteilnahme erhielten [144]. Auffallend ist, dass die somit in unserer Studie vorhandene Prävalenz von GDM bei den Frauen mit Adipositas vergleichbar hoch war wie in der Studie von Egan et al., welche die Prävalenz von GDM unter 1023 schwangeren Frauen mit Adipositas in Europa erhob (39 %) [381]. Bei einigen Probandinnen, welche zwischen 2010 und 2012 im Rahmen der PEACHES-Studie rekrutiert wurden, wurde kein Glukosetoleranztest während der Schwangerschaft durchgeführt. Der Grund hierfür ist die erst 2012 in Kraft getretene Änderung der „Mutterschafts-Richtlinien“, nach welcher seitdem jede schwangere Frau, bei der nicht zuvor ein manifester Diabetes mellitus diagnostiziert wurde, in Deutschland auf GDM getestet werden sollte [382].

Dass der Anteil von Frauen mit erhöhtem HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7\%$) in der Gruppe mit Adipositas im kumulativen Datensatz höher war als in der Gruppe ohne Adipositas (Anhang),

obwohl die Prävalenz von GDM bei den Müttern ohne Adipositas höher war als bei den Müttern mit Adipositas, deckt sich mit den bisherigen Ergebnissen der PEACHES-Studie. In diesen wiesen deutlich mehr Frauen mit Adipositas (31,9 % der 307 Probandinnen mit Adipositas) als Frauen mit Normalgewicht (12,0 % der 155 Probandinnen mit Normalgewicht) bei Geburt einen erhöhten HbA1c nach negativer Testung auf GDM auf [143]. Laut Gomes et al. liegt der Grund unter anderem darin, dass Schwangere mit Adipositas nach einem negativen Testergebnis auf GDM dies fälschlicherweise als ein Signal einer metabolischen Gesundheit interpretieren könnten und daher im Vergleich zu Schwangeren mit Adipositas und diagnostiziertem GDM keine Maßnahmen wie beispielsweise in Form einer Diät ergreifen [144]. Als Konsequenz folgt möglicherweise eine exzessive Gewichtszunahme im letzten Trimester, wodurch das Risiko für einen erhöhten HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7$ %) steigt [144]. Dabei konnte gezeigt werden, dass metabolische Veränderungen im dritten Trimester langfristige Auswirkungen für die betroffenen Frauen besitzen: So hatten in der Analyse von Gomes et al. Frauen mit Adipositas mit einem negativen GDM-Testergebnis und erhöhtem HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7$ %) bei der Follow-up Untersuchung 3,5 Jahre postpartum ein vierfach höheres Risiko einen Prädiabetes oder T2DM zu entwickeln sowie erhöhte Entzündungswerte (CRP, Fibrinogen) im Vergleich zu GDM-negativen Frauen mit Adipositas und normalem HbA1c bei Geburt ($< 5,7$ %) [144]. Bislang werden jedoch Stoffwechselveränderungen schwangerer Frauen mit Adipositas im dritten Trimester nicht regelhaft untersucht, auch wenn eine (langfristige) Relevanz für die mütterliche und kindliche Gesundheit besteht [144].

Arterielle Hypertonie während der Schwangerschaft. Von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, wozu die chronische Hypertonie während der Schwangerschaft und die Gestationshypertonie zählen, ist in den USA ungefähr jede neunte schwangere Frau betroffen [383]. Insgesamt konnte in der US-amerikanischen „National Health and Nutrition Examination Survey“ eine chronische Hypertonie (definiert als systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg) bei 10 % der Frauen zwischen 20 und 44 Jahren festgestellt werden [103], womit die Prävalenz ähnlich hoch ist wie die der chronischen Hypertonie während der Schwangerschaft in der Gruppe der Frauen ohne Adipositas in unserer Studie. Die Prävalenz einer Gestationshypertonie wird im weltweiten Durchschnitt auf 1,8 – 4,4 % geschätzt [270]. Vergleichsweise war somit in unserer Studie die Prävalenz einer Gestationshypertonie bei Frauen ohne Adipositas mehr als doppelt so hoch (9,5 % in dem Datensatz der Eigenerhebung; 8,8 % im kumulativen Datensatz (Anhang)) als erwartet. Da für diese Analysen die Angaben aus dem Mutterpass entnommen wurden, wurden

die Blutdruckwerte nicht unter idealisierten Studienbedingungen, sondern im gynäkologischen Praxisalltag erhoben. Häufig entspricht die Blutdruckmessung aber unter klinischen Bedingungen nicht den Leitlinien, wodurch es dementsprechend zu einer Über- oder Unterschätzung der Diagnosen kommen kann [100].

Dass bei Frauen mit präkonzeptioneller Adipositas häufiger hypertensive Schwangerschaftserkrankungen vorliegen [265], konnte auch in unserer Studienpopulation gezeigt werden. Gasse et al. wiesen in ihrer Studie ähnliche Ergebnisse auf wie in unseren Analysen: Dort lag die Prävalenz einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung bei 22,5 % der Frauen mit Adipositas im Gegensatz zu 8,5 % der Frauen ohne Adipositas [265]. Eine Metaanalyse mit Daten aus europäischen, nordamerikanischen und australischen Kohorten kam 2019 zu dem Ergebnis, dass Frauen mit Adipositas im Vergleich zu Frauen mit Normalgewicht ein 3,68-fach erhöhtes Risiko für eine Gestationshypertonie haben [380]. Die Mechanismen hinter dem Zusammenhang von Adipositas und hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen sind bislang nicht vollständig geklärt, wobei neben einer erhöhten Sympathikusaktivität auch die häufiger bei Personen mit Adipositas vorliegende Insulinresistenz diskutiert wird [384, 385]. Während Frauen mit GDM ein höheres Risiko für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen zeigen [386], weisen umgekehrt Frauen mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen ein erhöhtes Risiko für GDM auf [387]. Daher lässt sich der hohe Anteil an Frauen mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen in unserer Kohorte möglicherweise ebenfalls durch die hohe Prävalenz an GDM erklären.

Lebensstilparameter. Der „Brandenburger Sozialindex“, welcher bei diesen Analysen verwendet wurde, dient der Erhebung des SES zum Zeitpunkt der Schuleingangsuntersuchungen in Brandenburg: Böhm et al. zeigten in ihrer Veröffentlichung, dass sich der SES von Familien in Brandenburg im Jahr 2006 zu 26 % in die Kategorie hoch, zu 55 % in die Kategorie mittel und zu 19 % in die Kategorie niedrig aufteilte [388]. Damit wurden bei Böhm et al. verglichen mit unserer Studie deutlich weniger Familien der höchsten Kategorie und mehr Familien der mittleren und der niedrigeren Kategorie zugeteilt. Ebenfalls fällt dies bei einem Vergleich mit der deutschlandweiten Erhebung für DEGS1 (2008 – 2011) auf: Dort lag der Anteil von Frauen im Alter von 30 bis 44 Jahren mit einem hohen SES bei 23,8 % (mittlerer bzw. niedriger SES bei 62,2 % bzw. 14,0 %), wobei sich der verwendete Index in der Studie von DEGS1 neben dem Beruf und der Bildung auch auf das Einkommen bezog [389]. Ebenfalls wurde auf diese Art der SES in der GEDA-Studie berechnet, was in den Jahren 2008 – 2009 eine Prävalenz eines hohen, mittleren bzw. niedrigen SES bei Frauen im

Alter von 30 – 44 Jahren von 24,3 %, 61,4 % bzw. 14,4 % ergab [390]. Bei einem Vergleich mit den Werten unserer Analysen, fällt somit auf, dass innerhalb der hier untersuchten Studienpopulation ein vermehrter Anteil von Frauen mit hohem SES zu finden ist (ca. 55 – 56 %). Dabei muss jedoch beachtet werden, dass der von uns verwendete „Brandenburger Sozialindex“ im Gegensatz zu den Erhebungen von DEGS1 und GEDA nicht das Einkommen berücksichtigte. Auffallend war in unseren Analysen, dass der SES bei den Müttern mit Adipositas deutlich niedriger als bei den Müttern ohne Adipositas war. Bei den Müttern mit Adipositas gleicht dabei die Zusammensetzung bzgl. des SES mehr der Zusammensetzung in Deutschland als diejenige bei den Müttern ohne Adipositas. Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, dass sich bei der Rekrutierung aufgrund der ihnen dargelegten erhöhten Risikosituation mehr schwangere Frauen mit Adipositas als Frauen ohne Adipositas aus allen sozioökonomischen Schichten von der PEACHES Studie angesprochen fühlten. Von den Müttern ohne Adipositas erklärten sich eventuell vor allem jene zur Teilnahme bereit, die aufgrund ihres höheren SES bzw. höheren Bildungsgrades die medizinische Forschung unterstützen wollten. Eine schwerere Erreichbarkeit von Menschen mit einem niedrigen SES für klinische Studien wird diskutiert [391, 392]. Dass innerhalb der Studienpopulation der SES bei den Müttern mit Adipositas im Vergleich zu den Müttern ohne Adipositas geringer war, deckt sich auch in folgender Hinsicht mit der Literatur: So konnten Lampert et al. mittels der Daten der Erhebung von DEGS1 zeigen, dass bei einem niedrigen SES das Risiko für Adipositas bei Frauen in Deutschland 4,39-fach erhöht ist [393].

Hinsichtlich des Rauchverhaltens konnten große Ähnlichkeiten zwischen den Ergebnissen der PEACHES- und der DEGS1-Kohorte festgestellt werden: Während sich die Prävalenz von Frauen, welche nie geraucht haben, in der Altersgruppe der 30 – 44 Jährigen in DEGS1 bei 48,5 % befand [160], lag der Anteil in unseren Analysen ähnlich hoch (ca. 44 – 48 %). Auch bei der GEDA-Studie aus dem Jahr 2010 waren 43,4 % der Frauen „Nieraucher“ [394]. In der neuesten Erhebung der GEDA-Studie aus den Jahren 2019/2020 gaben 70,4 % der Frauen im Alter von 30 bis 40 Jahren an, aktuell nicht zu rauchen [395]. Jedoch ist ein Vergleich mit den zuvor genannten Studien schwierig, da in dieser Erhebung auch ehemalige Raucher zu dieser Kategorie zählten [395]. Der im kumulativen Datensatz vorhandene Unterschied im Rauchverhalten zwischen Müttern mit Adipositas und Müttern ohne Adipositas (Anhang) lässt sich im Wesentlichen durch den Unterschied im SES erklären [396]. Lampert et al. zeigten, dass in Deutschland mehr Raucherinnen in den Gruppen mit einem niedrigen Bildungs- und Berufsstatus zu finden sind als in denen mit einem höheren bzw. mittleren Bildungs- und Berufsstatus [396].

Für die Auswertung der körperlichen Aktivität wurde der „Total Physical Activity Index“ der EPIC Studie verwendet. Cust et al. konnten anhand eines Vergleiches mittels Akzelerometer zeigen, dass der Total Physical Activity Index in der Lage ist, zwischen verschiedenen Level an körperlicher Aktivität zu unterscheiden [397]. Ebenfalls wurde festgestellt, dass eine gute Übereinstimmung zu dem „Lifetime Total Physical Activity Questionnaire“ (LTPAQ), der die lebenslange körperliche Aktivität erfragt, vorliegt [397]. Dass Frauen mit Adipositas in unserer Studie häufiger in die höchste körperliche Aktivität eingeordnet wurden als Frauen ohne Adipositas (Anhang), kann möglicherweise daran liegen, dass in Industrieländern bei einem niedrigeren SES die durchschnittliche gesamte körperliche Aktivität höher ist, während die Anzahl jener, die regelmäßigen Sport treiben, in dieser Gruppe niedriger ist [398]. Dies lässt sich vor allem auf die körperlich unterschiedlich anstrengenden Berufstätigkeiten abhängig vom SES zurückführen [398].

Familienanamnese. Da die Leitlinie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ein frühzeitiges Auftreten einer kardiovaskulären Erkrankung (Männer < 55 Jahren, Frauen < 65 Jahren) bei Verwandten ersten Grades als Grund für ein höheres kardiovaskuläres Risiko interpretiert, wurde für diese Analysen das Auftreten eines Schlaganfalls und/oder eines Herzinfarkts bei mindestens einem Elternteil unter 60 Jahren als positive Familienanamnese gewertet [81]. Im Vergleich zu unserer PEACHES-Population gaben in der KORA-Studie, auf welcher die in dieser Studie verwendeten Fragen zur Familienanamnese beruhen, 30,4 % der Probandinnen (ohne eigene Anamnese eines Schlaganfalls) mindestens einen Schlaganfall in ihrer Familienanamnese an [399]. Da mögliche Diagnosen einer arteriellen Hypertonie der Eltern ebenfalls für das eigene kardiovaskuläre Risiko eine entscheidende Rolle besitzen, wurden diese auch im Rahmen der Familienanamnese untersucht [100]. Zusätzlich empfiehlt die ESC, auch das Auftreten eines T2DM in der Familienanamnese zu erfragen [159]. In einer weiteren Veröffentlichung der KORA-Studie war ersichtlich, dass bei 22,9 % der Studienteilnehmer eine positive Familienanamnese für T2DM vorgelegen hatte [400]. Das in der PEACHES-Studie häufige Vorkommen einer positiven Familienanamnese (ca. 50 %) beruht darauf, dass die einzelnen Aspekte der Familienanamnese (Herzinfarkt, Schlaganfall, arterielle Hypertonie und T2DM) zusammenfassend als kardiometabolische Familienanamnese betrachtet wurden. Dass im kumulativen Datensatz in der Gruppe der Mütter mit Adipositas mehr Frauen eine positive Familienanamnese besaßen als in der Gruppe der Mütter ohne Adipositas (Anhang), ist dabei hervorzuheben. Möglicherweise lässt sich dies darauf zurückführen, dass es sich bei den hier verwendeten Kriterien für die Familienanamnese um Erkrankungen handelt, welche aufgrund von Adipositas vermehrt auftreten und darauf, dass die

Eltern von Menschen mit Adipositas häufiger selbst Adipositas haben und somit häufiger die abgefragten Erkrankungen aufweisen [401].

Laborparameter. Die Grenzwerte für eine Therapiebedürftigkeit des LDL-Cholesterins sind gemäß den Leitlinien der ESC zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen abhängig von dem individuellen kardiovaskulären Risiko [402]. Dabei wird spätestens bei einer LDL-Cholesterin-Konzentration von ≥ 190 mg/dl eine Änderung des Lebensstils und eine medikamentöse Therapie empfohlen [402]. Bereits bei LDL-Cholesterinwerten zwischen $\geq 116 - < 190$ mg/dl wird eine Lebensstiländerung und gegebenenfalls zusätzlich eine medikamentöse Therapie, falls eine alleinige Lebensstiländerung nicht ausreicht, empfohlen [402]. Auffallend war daher, dass die in unserer Studie durchschnittlich gemessenen LDL-Cholesterinwerte bereits in die letztere Kategorie fallen, in welcher mindestens eine Lebensstiländerung empfohlen wird. Hervorzuheben ist zudem, dass eine Reduzierung der LDL-Cholesterin-Konzentration um 1 mmol/l (umgerechnet ca. 18 mg/dl) eine Senkung der kardiovaskulären Mortalität um 20 – 25 % bewirkt [403]. Daher erscheint es besonders relevant, dass im Vergleich der durchschnittlichen LDL-Cholesterinwerte zwischen den Frauen mit Adipositas und den Frauen ohne Adipositas in unseren Analysen deutliche Unterschiede auffielen. Auch dass eine Differenz zwischen den durchschnittlichen CRP-Werten der Mütter mit Adipositas und jenen der Mütter ohne Adipositas vorhanden war, deckt sich mit der Literatur [221, 404]. Zahlreiche Studien zeigten bislang, dass Menschen mit Adipositas aufgrund einer niedrig-aktiven systemischen Inflammation durchschnittlich höhere CRP-Werte aufweisen als Menschen ohne Adipositas [221, 405]. In der Studie von Choi et al. war die Assoziation zwischen Adipositas und CRP bei den weiblichen Studienteilnehmerinnen zudem noch größer als bei den männlichen Studienteilnehmern [406].

Stillen. Die Ergebnisse unserer Studienkohorte bezüglich der Anzahl an Frauen, welche in der dritten Woche postpartum ihre Kinder stillten („jegliches Stillen“), decken sich mit jenen der KiGGS Welle 2, wonach in Deutschland zwischen 85,4 % und 87,3 % der Kinder in den Jahrgängen 2009 – 2014 jemals gestillt wurden [12]. Auch der Anteil an Frauen, welche zum Zeitpunkt von vier Monaten ihr Kind voll stillten, war in unseren Ergebnissen ähnlich hoch wie bei der KiGGS Welle 2: So stillten in der KiGGS Welle 2 zwischen 45,2 % und 46,4 % der Mütter mit den Geburtsjahrgängen 2009 – 2014 voll [12]. Dass der Anteil an stillenden Müttern bei Frauen mit Adipositas geringer ist, konnte ebenfalls in unserer Studienpopulation gezeigt werden. Laut dem Review von Turcksin et al. ist die Wahrscheinlichkeit von Frauen mit Adipositas, das Stillen nicht zu initiieren, im Mittel 1,19- bis 3,65-fach höher als bei Frauen mit

Normalgewicht [24]. Noch deutlicher wird in unseren Analysen der Einfluss von Adipositas auf das Stillverhalten bei Untersuchung der Rate an Müttern, welche zum Zeitpunkt von vier Monaten ihre Kinder vollstillten. Dies deckt sich mit den bisherigen Ergebnissen in der Literatur, wonach Frauen mit Adipositas frühzeitiger als Frauen mit Normalgewicht das Vollstillen oder das ausschließliche Stillen ihrer Kinder beenden [24]. Dennoch ist es interessant, dass der Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Stillens in unserem Datensatz deutlich sichtbar ist, da in der Gruppe der Frauen ohne Adipositas der Anteil an Frauen mit GDM höher ist. Dabei ist bei Frauen mit GDM nachweislich sowohl die ausschließliche Stilldauer als auch die Dauer des Vollstillens kürzer als bei Frauen ohne GDM [33]. Insgesamt scheint jedoch in unseren Analysen der präkonzeptionelle BMI einen größeren Einfluss als das Vorliegen einer GDM-Diagnose auf das Stillverhalten gehabt zu haben.

Postpartale Blutdruckkategorien. Gemäß den Leitlinien der DGK, ESC und ESH wurden die Blutdruckkategorien für den postpartal gemessenen Blutdruck in „optimal“, „normal“, „hochnormal“ und „arterielle Hypertonie“ unterteilt [100]. Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei Frauen ohne Adipositas lag in unserer Studienpopulation bei vergleichbaren Werten wie in den deutschlandweit durchgeführten Erhebungen der letzten Jahre: In der DEGS1-Erhebung besaßen 4,8 % bzw. 17,2 % der Frauen im Alter von 30 – 39 bzw. 40 – 49 Jahren Blutdruckmesswerte einer arteriellen Hypertonie oder gaben in der Befragung an, antihypertensive Medikamente einzunehmen [107]. Dass der Anteil an Frauen, welche eine „optimale“ Blutdruckkategorie haben, bei DEGS1 höher ist als in unserer Studie (74,3 % bzw. 61,0 % der Frauen im Alter von 30 – 39 bzw. 40 – 49 Jahren) ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass in die Blutdruckkategorie „optimal“ von DEGS1 lediglich die Blutdruckmesswerte und nicht die Angaben zur Medikation eingegangen sind [107]. Daher wurden in dieser Einteilung Frauen, welche unter antihypertensiven Medikamenten einen „optimalen“ Blutdruck aufwiesen, nicht der Gruppe „arterielle Hypertonie“ zugeordnet [107], während diese hingegen in unserer Einteilung in die Kategorie „arterielle Hypertonie“ fielen. Bei der GEDA-Studie 2014/2015 lag die Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei Frauen im Alter von 30 – 44 Jahren bei 9,0 %, wobei lediglich nach einer bekannten arteriellen Hypertonie gefragt und nicht Blutdruckmesswerte erhoben wurden [407].

Insgesamt ist in Deutschland im Vergleich zu den 1990er Jahren ein Abwärtstrend der in Studien gemessenen Blutdruckwerte feststellbar, wobei dies unter anderem der gesteigerten Blutdruckmedikation und -kontrolle zuzuschreiben ist [408]. Dem Abwärtstrend steht jedoch

die steigende Prävalenz von Adipositas gegenüber [96]. Das Risiko einer arteriellen Hypertonie ist bei Adipositas deutlich erhöht [409], was auch in unserer Studie in Form eines Unterschieds in der Prävalenz einer arteriellen Hypertonie zwischen den Müttern mit Adipositas (20,6 % im Datensatz der Eigenerhebung, 29,3 % im kumulativen Datensatz (Anhang)) und den Müttern ohne Adipositas (9,5 % im Datensatz der Eigenerhebung, 7,7 % im kumulativen Datensatz (Anhang)) sichtbar war. Jedoch besitzen nicht nur Frauen mit der Kategorie „arterielle Hypertonie“ ein höheres kardiovaskuläres Risiko im Vergleich zu Frauen mit „optimalem“ Blutdruck, sondern auch diejenigen mit „normalen“ und „hochnormalen“ Blutdruckkategorien („Prehypertension“) [410]. Dementsprechend ist es besonders relevant, dass lediglich ein geringer Anteil der Frauen mit Adipositas einen „optimalen“ Blutdruck beim „Mütter-Gesundheitscheck“ besaß (ca. 20 – 25 %).

Intima-Media-Dicke. Die Mittelwerte der IMD in der untersuchten Studienkohorte lagen deutlich unter dem Grenzwert 0,9 mm, ab welchem laut der Leitlinie der ESC aus dem Jahr 2016 eine IMD als abnormal eingestuft wurde [81]. Da die IMD jedoch stark altersabhängig ist [322], ist ein Vergleich mit den Altersnormwerten, welche aus den Daten der ARIC-Studie errechnet werden konnten, besonders interessant: So gelten laut Chambless et al. bis zum 40. Lebensjahr $< 0,6$ mm und zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr $< 0,8$ mm als Normwerte für die IMD [79, 83].

Zwischen den Gruppen der Mütter mit Adipositas und der Mütter ohne Adipositas war kein Unterschied hinsichtlich der Höhe der IMD feststellbar. Der Zusammenhang zwischen Adipositas bzw. dem BMI und der Höhe der IMD ist in der Literatur bereits häufig diskutiert worden, wobei der Großteil der Studien einen Zusammenhang nachweisen konnte [316, 317, 411-416]. Hingegen beobachtete Faintuch et al. bei in einer Kohorte mit Adipositas Klasse III ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) keinen Einfluss des BMI auf die IMD [343]. Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte die fehlende Vergleichbarkeit der IMD-Messungen in den verschiedenen Studien sein [417]. Da es keine standardisierte Messstelle für die IMD gibt, kann diese je nach Studie variieren [82].

Zudem hatten in den vorliegenden Analysen im Gegensatz zu dem BMI andere Risikofaktoren wie das Alter, das Vorliegen einer postpartalen arteriellen Hypertonie und die LDL-Cholesterin-Konzentration einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Höhe der IMD. Hervorzuheben ist zudem, dass in den hier durchgeführten Analysen die Gruppe der Frauen ohne Adipositas auch Frauen mit Übergewicht enthält (34,3 % der Frauen ohne Adipositas des kumulativen Datensatzes). In den bisher veröffentlichten Studien, in welchen der Effekt der

Adipositas auf die IMD untersucht wurde, wurden nur teilweise Unterschiede in der IMD zwischen Versuchspersonen mit Übergewicht und jenen mit Adipositas gefunden [411, 414]. Daher erklärt auch möglicherweise die Hinzunahme von Frauen mit Übergewicht in die Gruppe der Frauen ohne Adipositas, weshalb in unserer Studie kein Unterschied in der IMD zwischen den Frauen mit Adipositas und den Frauen ohne Adipositas vorhanden war.

Pulswellengeschwindigkeit. In den Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie der ESC und ESH von 2007 wurde erstmals die PWV als Indikator für ein frühes Voranschreiten arterieller Gefäßsteifigkeit beschrieben [418], wobei in der aktuellen Leitlinie von 2018 ein PWV-Wert > 10 m/s als Zeichen für eine signifikante Schädigung der Arterien bei hypertensiven Patienten mittleren Alters festgelegt wurde [100]. Die Mittelwerte dieser Studie befinden sich nicht nur unter diesen, sondern auch unter den Normwerten, welche 2010 die „Reference Values for Arterial Stiffness“ Collaboration“ veröffentlichte: In jener Studie betrug die Mittelwerte der PWV der 30 – 39 Jährigen bzw. der 40 – 49 Jährigen 6,5 m/s bzw. 7,2 m/s [419].

In den hier durchgeführten Analysen war ein Unterschied zwischen den Gruppen der Mütter mit Adipositas und der Mütter ohne Adipositas hinsichtlich der Mittelwerte der PWV vorhanden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der bisherigen Literatur, bei denen ebenfalls die Gruppen mit Adipositas höhere PWV-Werte aufwiesen als die Kontrollgruppen ohne Adipositas [420-422].

Augmentationsindex. Bisher ist die klinische Erhebung des AIx nur für Risikopopulationen etabliert, weshalb die ESC und ESH noch keine Grenzwerte in ihren Leitlinien festlegten [82]. Eine 2014 veröffentlichte Studie mit Probandinnen ohne Vorerkrankungen und einem $BMI \leq 27,5$ kg/m² ergab in der Altersgruppe von 35 – 49 Jahren einen AIx@75 von durchschnittlich 21,6 (Standardabweichung 6,4) [423]. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen dieser Studie, wonach der durchschnittliche AIx@75 in dem Datensatz der Eigenerhebung und in dem Projektdatensatz ähnlich hoch war. Dass Frauen mit Adipositas unter anderem aufgrund ihrer Komorbiditäten, wie einem erhöhten Blutdruck, einen höheren AIx besitzen als Frauen mit Normalgewicht [424, 425], war auch in unseren Analysen sichtbar. Hierbei sind jedoch die sehr hohen Standardabweichungen hervorzuheben, wobei der Unterschied des AIx@75 zwischen den Frauen mit Adipositas und den Frauen ohne Adipositas im kumulativen Datensatz dennoch statistisch signifikant war (Anhang).

4.2 Einfluss des Stillens auf das maternale kardiovaskuläre Risiko

4.2.1 Einfluss des Stillens auf das maternale kardiovaskuläre Risiko innerhalb des Datensatzes der Eigenerhebung und des kumulativen Datensatzes

Im Folgenden werden die Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses „jeglichen Stillens“ bzw. „Vollstillens“ auf die postpartalen Blutdruckkategorien, IMD, PWV und AIx@75 innerhalb der gesamten Studienpopulation (kumulativer Datensatz) und innerhalb des Datensatzes der Eigenerhebung, unabhängig von der Einteilung der Probandinnen gemäß ihres BMI, mit Blick auf die bereits veröffentlichten Studien diskutiert.

Arterielle Hypertonie. Eine Vielzahl von Studien untersuchte bislang den Zusammenhang zwischen dem Stillverhalten und dem maternalen postpartalen Blutdruck [128, 138, 141, 378, 426-435]. Dabei unterschied sich das Alter der untersuchten Probandinnen deutlich: Während einige Studien den Einfluss des Stillens auf den maternalen Blutdruck bei überwiegend prämenopausalen Frauen (ca. 18 – 59 Jahre) analysierten [128, 138, 141, 378, 432, 433, 435], untersuchten andere Studien diesen Effekt in Kohorten mit überwiegend postmenopausalen Frauen (ca. 40 – 81 Jahre) [428-431]. Da das Alter einen großen Einfluss auf den Blutdruck besitzt [436], sind die Altersunterschiede der verschiedenen Studienpopulationen bei der Interpretation der Studienergebnisse zu beachten.

In vielen der bisher veröffentlichten Studien wurde ein protektiver Effekt jeglichen Stillens und einer längeren Stilldauer gezeigt: Die Metaanalyse von Qu et al. kam zu dem Ergebnis, dass die Wahrscheinlichkeit einer arteriellen Hypertonie bei Frauen, welche jemals gestillt hatten, im Vergleich zu Frauen, die nie gestillt hatten, um 7 % geringer war (OR 0,93 (95 % KI 0,91; 0,95)) [426]. Verglichen mit Nicht-Stillen, lag die Reduktion der Wahrscheinlichkeit der arteriellen Hypertonie in der Studie bei einer Stilldauer > 0 – 6 Monaten bei 8 % (OR 0,92 (95 % KI 0,88; 0,96)) und bei einer Stilldauer > 6 – 12 Monaten bei 11 % (OR 0,89 (95 % KI 0,86; 0,92)) [426]. In der Metaanalyse von Rameez et al. ergab eine Stilldauer länger als zwölf Monate verglichen mit einer Stilldauer weniger als zwölf Monate ebenfalls eine Risikoreduktion für eine arterielle Hypertonie (OR 0,87 (95 % KI 0,78; 0,97)) [427]. In einer chinesischen Studie mit 9128 Teilnehmerinnen, welche jeweils ein Kind geboren hatten, lag nach Adjustierung für potenzielle Störgrößen bei einer Stilldauer von > 0 – 6 Monate, > 6 – 12 Monate, und > 12 Monate die Reduktion der Wahrscheinlichkeit für eine arterielle Hypertonie bei 13 % (OR 0,87 (95 % KI 0,76; 0,99)), 17 % (OR 0,83 (95 % KI 0,68; 1,00)) und 21 % (OR 0,79 (95 % KI 0,65; 0,97)) verglichen mit Frauen, die ihr Kind nicht gestillt hatten [428]. Auch Lupton et al., welche Daten der „Australian 45 and up

Study“ verwendeten, beobachteten geringere Wahrscheinlichkeiten für hohen Blutdruck bei Frauen, die insgesamt in ihrem Leben mehr als sechs Monate oder eines ihrer Kinder mehr als drei Monate gestillt hatten [429]. In der Women’s Health Initiative wurden 139.681 postmenopausale Frauen untersucht, wobei zwischen einer Stilldauer von mehr als zwölf Monaten insgesamt im Leben und der Entstehung einer arteriellen Hypertonie eine protektive Dosis-Wirkungsbeziehung beobachtet wurde [430]. Ebenfalls analysierten zwei koreanische Studien den Einfluss der Gesamtstilldauer der Mutter auf die Wahrscheinlichkeit einer arteriellen Hypertonie und kamen beide zu dem Schluss, dass sich eine längere Stilldauer im Vergleich zu einer kürzeren protektiv auswirkt [431, 432].

Zwei Studien untersuchten nicht nur den Effekt jeglichen Stillens, sondern ebenfalls, inwiefern die Stillintensität einen Einfluss auf die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie besitzt: Kirkegaard et al. kamen zu dem Ergebnis, dass sowohl ein längeres Vollstillen als auch ein anschließend längeres Teilstillen das Risiko für eine arterielle Hypertonie reduziert [128]. Interessanterweise war bei Stuebe et al. das Risiko einer arteriellen Hypertonie bei Frauen, welche nie gestillt hatten, verglichen sowohl mit Frauen, welche ≥ 12 Monate nach ihrer ersten Geburt insgesamt gestillt hatten, als auch mit Frauen, welche ≥ 6 Monate nach ihrer ersten Geburt ausschließlich gestillt hatten, gleich hoch (HR 1,22 (95 % KI 1,13; 1,31)) [141]. Sie schätzten zudem, dass 12 % (95 % KI 4,9 %; 19 %) der inzidenten arteriellen Hypertonie in der weiblichen Bevölkerung auf ein suboptimales Stillen (< 6 Monate ausschließliches und/oder < 12 Monate gesamtes Stillen) zurückführbar sei [141].

Dem gegenüber stehen Studien, welche keinen oder nur einen eingeschränkten Effekt des Stillens auf die arterielle Hypertonie feststellen konnten. In der Studie von Countouris et al. konnte zwar kein Effekt des Stillens auf den Blutdruck bei den Müttern, welche während der Schwangerschaft normotensiv gewesen waren, gezeigt werden, dafür aber in der Gruppe der Mütter mit Gestationshypertonie [378]. Groer et al. stellten lediglich einen Effekt des Stillens auf den systolischen Blutdruck fest, wohingegen der Einfluss auf den diastolischen Blutdruck nach Adjustierung für den BMI nicht mehr statistisch signifikant war [433]. In einer brasilianischen Kohortenstudie konnte sowohl auf den systolischen als auch auf den diastolischen Blutdruck kein Effekt des Stillens nach Adjustierung nachgewiesen werden [138]. Interessanterweise war in zwei Studien ein Einfluss des Stillens nur in der jüngeren Altersgruppe vorhanden [434, 437]. In der Studie von Natland et al. waren bei Frauen über 50 Jahren keine Zusammenhänge zwischen dem Stillen und dem Auftreten einer arteriellen Hypertonie feststellbar, während bei Frauen mit 50 Jahren und jünger die Wahrscheinlichkeit

für eine arterielle Hypertonie desto höher lag, je kürzer eine Frau in ihrem Leben gestillt hatte [434]. Die bislang einzige Interventionsstudie zu diesem Thema kam zu dem Schluss, dass eine Stillförderung keine Reduzierung des Blutdrucks 11,5 Jahre postpartum bei den teilnehmenden Müttern bewirken konnte [435].

Wie in der Mehrzahl der bisherigen Studien konnte in unseren univariaten Analysen und der Lasso-Regression ebenfalls ein Einfluss „jeglichen Stillens“ und „Vollstillens“ auf die postpartalen Blutdruckkategorien in den Datensätzen mit allen Frauen, unabhängig vom BMI, nachgewiesen werden. Dass sowohl „jegliches Stillen“, repräsentativ für eine erfolgreiche Stillinitiierung in der dritten Lebenswoche, als auch „Vollstillen“, stellvertretend für eine anhaltende Stilldauer im vierten Lebensmonat, den Blutdruck postpartal beeinflussen, spricht dafür, dass der Effekt möglicherweise unabhängig von der Stillintensität ist. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Kirkegaard et al., wonach unabhängig von der Stillintensität der protektive Effekt des Stillens auf den postpartalen Blutdruck ähnlich groß war [128]. Ebenfalls kamen Stuebe et al. zu dem Schluss, dass das Risiko, eine arterielle Hypertonie zu entwickeln, bei Frauen, welche ihr Kind ≥ 12 Monate insgesamt gestillt hatten, und bei Frauen, welche ihr Kind ≥ 6 Monate vollgestillt hatten, im Vergleich zu Frauen, die ihr Kind nicht gestillt hatten, ungefähr gleich stark reduziert war [141]. Möglicherweise ist somit der Effekt des Stillens auf den Blutdruck aufgrund seiner zugrundeliegenden Mechanismen nicht direkt „dosisabhängig“ (in Form von der Stillintensität), so dass Stillen jeglicher Intensität bereits einen protektiven Einfluss auf den Blutdruck besitzt. Da jedoch nach Adjustierung für die Störgrößen der Effekt „jeglichen Stillens“ und „Vollstillens“ auf die Blutdruckkategorien in unseren Analysen nicht mehr statistisch signifikant war, stellt sich die Frage, ob in unseren Analysen im Vergleich zu den oben genannten Studien mehr relevante Störgrößen in den multivariaten Modellen verwendet wurden, und somit der bisher angenommene Effekt des Stillens auf den Blutdruck in Wirklichkeit auf dem Einfluss einer oder mehrerer mediiender Einflussgrößen beruht. Eine Vielzahl der bisherigen Studien adjustierte nicht für die körperliche Aktivität, Glukosewerte bzw. die Diagnose eines T2DM und/oder die LDL-Cholesterinkonzentration [428-432, 434]. Zudem existiert bislang erst eine Studie, welche den Einfluss des Stillens auf den Blutdruck untersuchte und die Diagnosen eines GDM bzw. einer arteriellen Hypertonie während der Schwangerschaft als Störgrößen verwendete [141]. Eine Adjustierung für die CRP-Konzentration sowie für den HbA1c bei Geburt wurde bislang in keiner weiteren Studie mit dem Thema eines Einflusses des Stillens auf den Blutdruck durchgeführt. Insgesamt ist somit fraglich, ob der in den oben aufgeführten Studien sowie in unseren univariaten

Analysen vorhandene Effekt des Stillens auf den maternalen Blutdruck auf dem Stillen per se beruht, oder ob kardiometabolische Störgrößen diesen Einfluss mediiieren.

Intima-Media-Dicke. Bislang wurden nur sechs Studien zu dem Thema eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Stillen und der IMD veröffentlicht, wobei diese nicht zu einem eindeutigen Ergebnis kamen. In der Studie von Augoulea et al. wurde ein protektiver Einfluss einer längeren Stilldauer (> 6 Monate vs. 1 – 5 Monate) auf die IMD auch nach Adjustierung für die traditionellen kardiometabolischen Risikofaktoren (Alter, BMI, mittlerer arterieller Druck, Rauchen, Gesamt- und LDL-Cholesterin) festgestellt [139]. Ebenfalls war dies in der Studie von Countouris et al. der Fall, wobei sowohl Frauen, welche ≥ 6 Monate gestillt hatten, als auch Frauen, welche < 6 Monaten gestillt hatten, im Vergleich zu Frauen, die nie gestillt hatten, eine niedrigere IMD aufwiesen [140]. Jedoch ist hervorzuheben, dass dies nur in der Gruppe der Probandinnen ohne hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft festgestellt werden konnte [140]. Gunderson et al. kamen in der prospektiven Studienkohorte „Coronary Artery Risk Development in Young Adults“ (CARDIA) zunächst zu dem Schluss, dass eine längere Stilldauer zu einer geringeren IMD zum Follow-up Zeitpunkt führte [136]. Nach schrittweiser Adjustierung für die Störgrößen, insbesondere für den BMI und den systolischen Blutdruck bei Follow-up, war das Ergebnis nicht mehr statistisch signifikant [136]. Insgesamt war in der Metaanalyse von Pérez-Roncero, welche die Studien von Augoulea et al., Countouris et al. und Gunderson et al. enthält, eine statistisch signifikante Verringerung der IMD bei Frauen, welche ≥ 6 Monate stillten, im Vergleich zu Frauen, welche 1 – 5 Monate stillten, nachweisbar [438]. In der Studie von McClure et al. war der Einfluss der Stilldauer auf die IMD nach Adjustierung für zahlreiche kardiovaskuläre Störgrößen nicht mehr statistisch signifikant, im Gegensatz zu den Ergebnissen des Einflusses der Stilldauer auf die Messungen der Carotis-Durchmesser sowie der Dicke der Carotis-Adventitia [137]. Sowohl in der Studie von Schwarz et al. als auch in der von Lima et al. konnte weder in den univariaten noch in den multivariaten Analysen ein Zusammenhang zwischen der Stilldauer und der IMD festgestellt werden [135, 138].

Wie in den Studien von Augoulea et al., Contouris et al, Gunderson et al. und McClure et al. wirkte sich in unseren univariaten Analysen des Datensatzes der Eigenerhebung die Variable „jegliches Stillen“, welche eine gelungene Stillinitiierung in der dritten Lebenswoche repräsentiert, auf die IMD aus und wurde ebenfalls in der Lasso-Regression des kumulativen Datensatzes als relevant selektiert. Nach Adjustierung für die Störgrößen war jedoch der Einfluss des Stillens weder in dem Datensatz der Eigenerhebung noch im kumulativen

Datensatz statistisch signifikant, was sich mit zwei der bisherigen Studien deckt: Demnach wurde in den Studien von Gunderson et al. und McClure et al. auch ein Einfluss des Stillens auf die IMD in den univariaten Analysen gefunden, aber nach Adjustierung für die Störgrößen war der Effekt ebenfalls nicht mehr statistisch signifikant [136, 137].

Pulswellenanalyse. Drei Studien beschäftigten sich bislang mit der Untersuchung des Einflusses des Stillens auf die PWV, während sich noch keine Studie mit einer Analyse des AIx im Zusammenhang mit dem Stillverhalten befasste. Hinsichtlich eines möglichen Effekts der Stilldauer auf die PWV kamen Lima et al. in ihrer prospektiven Kohortenstudie zu dem Ergebnis, dass zwar in den univariaten Analysen die Gesamtstilldauer im mütterlichen Leben einen protektiven Einfluss auf die PWV besaß, dieser jedoch nach Adjustierung für eine Vielzahl von kardiovaskulären und sozioökonomischen Variablen nicht mehr statistisch signifikant war [138]. In der Auswertung von McClure et al. konnte weder ein Effekt des Stillens auf die PWV in den univariaten noch in den multivariaten Analysen gezeigt werden [137]. Augoulea et al. hingegen stellten eine geringere Prävalenz einer subklinischen Atherosklerose (IMD, PWV und atherosklerotische Plaques als Endpunkt zusammengefasst) bei Frauen, welche länger stillten (> 6 Monate im Vergleich zu 1 – 5 Monate) fest (OR 0,491 (95% KI 0,318; 0,999)) [139].

Im Gegensatz zu der Studie von McClure et al., die lediglich „jegliches Stillen“ untersuchten [137], zeigte sich in den univariaten Analysen unseres kumulativen Datensatzes ein Effekt des „Vollstillens“ auf die PWV. Jedoch wurden in der bei uns durchgeführten Lasso-Regression sowohl „jegliches Stillen“, repräsentativ für eine erfolgreiche Stillinitiierung in der dritten Lebenswoche, als auch „Vollstillen“, stellvertretend für eine anhaltende Stilldauer im vierten Lebensmonat, in dem Datensatz der Eigenerhebung sowie im kumulativen Datensatz als relevant für die PWV selektiert. Dass in unseren multivariaten Analysen des Datensatzes der Eigenerhebung und des kumulativen Datensatzes kein Einfluss „jeglichen Stillens“ bzw. „Vollstillens“ auf die PWV gefunden wurde, ist vergleichbar mit der Studie von Lima et al.: Diese konnten in ihren univariaten Analysen einen Effekt des Stillens auf die PWV vergleichbar vorweisen, wobei der Zusammenhang nach Adjustierung ebenfalls nicht mehr statistisch signifikant war [138].

In keiner unserer durchgeführten Analysen zeigte sich ein Einfluss der Stillparameter auf den AIx@75, wobei diesbezüglich ein Vergleich mit anderen Studien schwierig ist, da bislang keine weitere Studie einen möglichen Einfluss des Stillens auf den AIx untersuchte. Interessant ist hierbei, dass sich zwar in den univariaten Analysen ein Effekt des Stillens auf die PWV zeigte,

aber nicht auf den $\text{Aix}@75$, obwohl es sich bei letzterem um einen Parameter handelt, welcher verglichen mit der PWV noch frühere Gefäßveränderungen anzeigen sollte [87]. Nach bisherigen Erkenntnissen zeigt der Aix insbesondere die Gefäßalterung frühzeitig an; so steigt der Aix zwischen 20 und 50 Lebensjahren steil an und erreicht danach ein Plateau (Kapitel 1.2.1.2) [90]. Laut den Ergebnissen von McEniery et al. erklären das Alter und der Blutdruck gemeinsam ca. 65 % der Varianz des Aix, weshalb andere kardiovaskuläre Einflussfaktoren einen verhältnismäßig geringeren Effekt auf den Aix besitzen [439]. Möglicherweise ist die Sensitivität des Aix auch durch seine deutliche Beeinflussung durch kardiovaskuläre Parameter wie die Herzfrequenz und den mittleren arteriellen Druck eingeschränkt [440]. Zwar verwendeten wir in unseren Analysen den $\text{Aix}@75$, bei welchem der Aix auf eine Herzfrequenz von 75 min^{-1} normiert ist, und adjustierten in den multivariaten Analysen auch für den postpartalen Blutdruck, dennoch zeigten Stoner et al. in ihren Analysen, dass es fraglich ist, ob durch eine Normierung des Aix auf die Herzfrequenz der Einfluss der Herzfrequenz auf den Aix korrekt physiologisch und statistisch erfasst wird [440]. Zudem konnte bislang erst in Risikopopulationen für kardiovaskuläre Ereignisse eine prognostische Bedeutung des Aix gezeigt werden [87].

4.2.2 Einfluss des Stillens auf das maternale kardiovaskuläre Risiko innerhalb der Subgruppe der Mütter mit Adipositas des kumulativen Datensatzes

Da Adipositas einen wichtigen Einflussfaktor auf das kardiovaskuläre Risiko darstellt und zudem mit einer geringeren Stillinitiierung sowie einer kürzeren Stilldauer verbunden ist [24, 30], ist die Frage, inwiefern Stillen einen Effekt auf die kardiovaskuläre Gesundheit von Müttern mit Adipositas besitzt, besonders interessant.

Bislang beschäftigte sich nur eine Studie mit diesem Zusammenhang: Kirkegaard et al. untersuchten den Einfluss der Stilldauer auf die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie bzw. einer kardiovaskulären Erkrankung sowohl in den Gruppen von Frauen mit präkonzeptionellem Normal-/Untergewicht als auch in jenen mit präkonzeptionellem Übergewicht/Adipositas [128]. Dabei fanden sie bei der statistischen Analyse des Zusammenhangs zwischen der Stilldauer und der arteriellen Hypertonie keine Modifikation durch den BMI, wohingegen sich der Einfluss des Stillens auf das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen je nach BMI unterschied: Während eine Stilldauer von mehr als zehn Monaten im Vergleich zu einer Stilldauer von weniger als vier Monaten das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung in der Gruppe der Frauen mit Normal-/Untergewicht senkte

(HR 0,61 (95 % KI 0,52; 0,73)), war dieser Effekt in der Gruppe der Frauen mit Übergewicht/Adipositas nur noch als Trend sichtbar (HR 0,88 (95 % KI 0,71; 1,10)) [128]. Dieser Befund scheint vergleichbar mit unseren Daten, wonach ebenfalls ein protektiver Effekt „jeglichen Stillens“ und „Vollstillens“ auf die postpartalen Blutdruckkategorien in unseren univariaten Analysen in den Datensätzen mit allen Frauen, unabhängig vom BMI, vorhanden war, aber nicht in dem Datensatz der Subgruppe der Mütter mit Adipositas. Daher ist fraglich, ob im Gegensatz zu Kirkegaard et al. in unseren Analysen auch der Effekt des Stillens auf den Blutdruck durch den BMI beeinflusst wird. Dabei ist zu betonen, dass in der durchschnittlich normgewichtigen Studienpopulation von Park et al. ebenfalls ein vergleichbar höherer maternaler BMI den protektiven Effekt der Stilldauer auf die arterielle Hypertonie abschwächte [431]. Im Gegensatz zu Kirkegaard et al. konnte jedoch in unseren multivariaten Analysen weder in den Datensätzen aller Frauen, unabhängig vom BMI, noch in der Subgruppe der Mütter mit Adipositas nach Adjustierung für viele Störgrößen ein Einfluss des Stillens auf die Blutdruckkategorien nachgewiesen werden. Bei Untersuchung der verwendeten Störgrößen in den multivariaten Analysen fällt auf, dass in unserer Studie für mehr Störgrößen adjustiert wurde als bei Kirkegaard et al. [128]. Im Gegensatz zu Kirkegaard et al. adjustierten wir zusätzlich noch für die Variablen: postpartale Diagnose eines „grenzwertig erhöhten HbA1c ($\geq 5,7 - < 6,5$ %)“/ „IFG und/oder IGT“/T2DM, erhöhter HbA1c bei Geburt ($\geq 5,7$ %), positive Familienanamnese, LDL-Cholesterin-Konzentration und CRP-Konzentration [128]. Somit ist fraglich, ob sich der Effekt des Stillens auf den Blutdruck direkt auswirkt oder dies indirekt über eine Beeinflussung der Störgrößen mediiert wird, die bei Kirkegaard et al. nicht erfasst wurden.

In unseren Analysen zur Untersuchung des Einflusses von „jeglichem Stillen“ und „Vollstillen“ auf die IMD und den AIX@75 konnte in der Subgruppe der Mütter mit Adipositas kein Zusammenhang festgestellt werden, wobei diese Ergebnisse schwer mit der Literatur vergleichbar sind, da bislang keine weitere Studie einen Einfluss des Stillens auf die IMD oder den AIX in einer Studienkohorte mit Adipositas untersuchte. Dass sich jedoch die Variable „jegliches Stillen“ in den multivariaten Analysen nach Adjustierung für die Störgrößen auf den Endpunkt PWV auswirkte und sich dies auch in der Lasso-Regression bestätigte, in welcher sowohl „jegliches Stillen“, repräsentativ für eine erfolgreiche Stillinitiation in der dritten Lebenswoche, als auch „Vollstillen“, stellvertretend für eine anhaltende Stilldauer im vierten Lebensmonat, im Datensatz der Subgruppe der Mütter mit Adipositas für die PWV als relevant selektiert wurden, ist hierbei hervorzuheben. Zudem zeigte sich in den multivariaten Analysen ein Trend hinsichtlich eines möglichen Einflusses „Vollstillens“ auf die PWV. Möglicherweise

fanden wir in den multivariaten Analysen einen Einfluss des Stillens auf die PWV im Gegensatz zu den Endpunkten Blutdruckkategorien und IMD, da es sich bei der Bestimmung der PWV um eine besonders sensible Methode handelt, welche bereits früh Änderungen der arteriellen Gefäßsteifigkeit erkennt [74]. Dabei ist zu betonen, dass sich nach Adjustierung für eine Vielzahl von kardiometabolischen Störgrößen in der Subgruppe mit Adipositas ein signifikanter Einfluss des „jeglichen Stillens“ auf die PWV zeigte und sich bei „Vollstillen“ ein starker Trend für diesen Zusammenhang ergab. Somit scheint das Stillen möglicherweise nicht nur indirekt über eine potenzielle Verbesserung anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren, sondern auch direkt über andere Wege, wie in Kapitel 4.2.3 diskutiert, das subklinische maternale kardiovaskuläre Outcome beeinflussen zu können.

4.2.3 Mögliche Erklärungen für einen Einfluss des Stillens auf das maternale kardiovaskuläre Risiko

Eine häufig diskutierte Erklärung dafür, inwiefern Stillen einen Einfluss auf die maternale kardiovaskuläre Gesundheit ausübt, liefert die Hypothese, dass der „ungünstige metabolische Zustand“ während der Schwangerschaft durch das Stillen rückgängig gemacht würde [441]. Demnach besitzen schwangere Frauen sowohl ein atherogenes Lipidprofil aufgrund einer Erhöhung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins sowie der Triglyceride als auch eine erhöhte Insulinresistenz und Glukoseintoleranz, was beides der Versorgung des Fetus dienen soll [427]. Durch das Stillen werden die maternalen Fettspeicher mobilisiert, die HDL-Konzentration im maternalen Blut erhöht sowie die Insulinsensitivität und Glukosetoleranz verbessert [427]. Schätzungsweise werden durch das Stillen 480 kcal pro Tag verbraucht, wobei dies durch eine erhöhte Nahrungsaufnahme und einen reduzierten Energieverbrauch kompensiert wird [441]. Die Ergebnisse von Natland et al., wonach sich durch das Stillen das kardiovaskuläre Risiko insbesondere bei jüngeren Frauen verbessert, bestätigen möglicherweise, dass dies zu einer schnelleren Rückkehr zu dem präkonzeptionellen Metabolismus beitragen kann [434]. Wir verwendeten in unseren multivariaten Analysen die postpartalen Parameter LDL-Cholesterin-Konzentration und Glukosestoffwechsel, um einen medierenden Einfluss solcher Störgrößen zu berücksichtigen. Dass wir diese Stoffwechselvariablen zusätzlich berücksichtigten, könnte einer der Gründe sein, warum in unseren Analysen im Gegensatz zu anderen Studien nach Adjustierung für die Störgrößen weder im Datensatz der Eigenerhebung noch im kumulativen Datensatz ein Einfluss des Stillens auf die kardiovaskulären Endpunkte gefunden werden konnte.

Die Tatsache, dass jedoch ein Einfluss „jeglichen Stillens“ auf die PWV (sowie des „Vollstillens“ mit deutlichem Trend) in den multivariaten Analysen in der Subgruppe der Frauen mit Adipositas beobachtet wurde, ist insbesondere aus folgendem Grund interessant: Bei Frauen mit Adipositas ist während der Schwangerschaft der Lipid- und Glukosestoffwechsel stärker verändert als es physiologisch während der Schwangerschaft einer Frau ohne Adipositas der Fall ist [442]. Es ist bekannt, dass ein höherer präkonzeptioneller BMI mit höheren Konzentrationen des Gesamt- und LDL-Cholesterins zu Beginn und auch zum Ende der Schwangerschaft verbunden ist [443, 444]. Dass somit bei Frauen mit Adipositas, welche sich im Vergleich zu Frauen mit Normalgewicht postpartum in einer „ungesünderen Ausgangslage“ befinden, Stillen per se auch einen protektiven Effekt auf die Gefäßwandsteifigkeit besitzt, unterstreicht die Relevanz des Stillens für die Gesundheit der Mütter mit Adipositas.

Weitere Hypothesen beruhen auf der Rolle des Hormons Oxytozin während sowie nach der Stillzeit. Studien zufolge ist eine erhöhte Konzentration des Neuropeptids Oxytozin mit geringerem Stress, einem niedrigeren Gefäßwiderstand und einem niedrigeren Blutdruck assoziiert [445]. In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass Ratten nach einer subkutanen oder intrazerebroventrikulären Injektion von Oxytozin einen deutlichen Rückgang des Blutdrucks ohne Beeinflussung der Herzfrequenz besaßen [445]. Dennoch ist unklar, wie sich Oxytozin mit seiner relativ kurzen Halbwertszeit neben dem direkten Effekt auf den Blutdruck auch längerfristig, scheinbar indirekt, auf den maternalen Metabolismus auswirkt [426]. Diskutiert werden diesbezüglich die Rollen der zentralen α 2-adrenergen Aktivität, des Kortisols sowie der weiblichen Sexualhormone [426, 446]. In der Studie von Petersson et al. konnte gezeigt werden, dass bei Ratten eine chronisch erhöhte Oxytozinkonzentration zu einer Steigerung der zentralen α 2-adrenergen Aktivität führt, was den Einfluss des Sympathikus auf das Herz und die Gefäße reduziert, den des Parasympathikus erhöht und dadurch zu einer Senkung des Blutdrucks führt [447]. Außerdem wurde in klinischen Studien mehrfach gezeigt, dass Stillen zu einem niedrigeren Kortisollevel führt [446]. Weibliche Sexualhormone können zudem die Oxytozinsynthese stimulieren und die Bindung des Oxytozins an seine Rezeptoren verstärken, wodurch der Einfluss des Oxytozins potenziert werden könnte [426].

Neben dem mechanischen Anlegen des Kindes an die Brust und den daraus hervorgehenden hormonellen Auswirkungen könnte ebenfalls die Zusammensetzung der Muttermilch eine wichtige Rolle spielen. Dass die in der Muttermilch enthaltenen bioaktiven Substanzen in vielerlei Hinsicht der Gesundheit des Kindes eine Grundlage bieten, ist zunehmend klarer

geworden [448]. Inwiefern jedoch die Produktion dieser Substanzen bzw. deren hormonelle Wirkungen auch auf die maternale Gesundheit Einfluss nehmen, ist bislang wenig untersucht. Bisher bekannt sind die tumorzellabtötenden Eigenschaften von Lactoferrin und α -Lactalbumin, welche beide in der Muttermilch enthalten sind und daher möglicherweise das Risiko von Mammakarzinomen reduzieren [43, 449, 450]. Ebenfalls wurden in der Muttermilch Stammzellen nachgewiesen, welche auch eine Modifikation von Tumorzellen bewirken können [43]. Ob jedoch bioaktive Substanzen der Muttermilch auch einen protektiven Einfluss auf das maternale kardiovaskuläre Risiko besitzen, wurde bislang nicht untersucht.

Des Weiteren ist fraglich, inwiefern das Stillen als ein Marker für andere Aspekte des Gesundheitsverhaltens gilt. In Industrienationen sind stillende Frauen grundsätzlich älter, wohlhabender, gebildeter, rauchen weniger und verhalten sich auch in weiterer Hinsicht gesünder als Frauen, die nicht stillen [451]. Auch wenn in unseren Analysen für möglichst viele Störgrößen wie z.B. den SES, das Rauchverhalten und die körperliche Aktivität adjustiert wurde, kann letzten Endes ein „residual confounding“, also ein fehlendes Berücksichtigen von Störgrößen, welche dadurch zu einem falschen Ergebnis führen, nicht ausgeschlossen werden.

4.3 Relevante kardiometabolische Störgrößen auf die kardiovaskulären Risikoparameter

Nicht nur das Stillen, sondern auch eine Vielzahl weiterer Parameter besaß in unseren multivariaten Analysen einen Einfluss auf die PWV sowie auf die postpartalen Blutdruckkategorien, die IMD und den $Aix@75$. Da sich die Variablen Alter, BMI und CRP-Konzentration als die am häufigsten einflussnehmenden Parameter auf unsere kardiovaskulären Endpunkte in den multivariaten Modellen herausstellten, wird auf diese im Folgenden genauer eingegangen.

Alter. Das maternale Alter zum Zeitpunkt des „Mütter-Gesundheitschecks“ hatte in allen untersuchten Datensätzen in den multivariaten Analysen einen Einfluss auf die PWV. Dies deckt sich mit den bisherigen Forschungsergebnissen, wonach eine Vielzahl von Studien ebenfalls einen deutlichen Effekt des Alters auf die PWV feststellte [90, 321, 324, 452-458]. Ein Teil dieser Studien vermutete bislang einen linearen Effekt [452, 457, 459, 460], wohingegen zwei Studien den linearen Charakter des Zusammenhangs zwischen Alter und PWV widerlegten [90, 461]. Bei McEniery et al. war im „Anglo-Cardiff Collaborative Trial“ der altersvermittelte aortale PWV-Anstieg in der älteren Studienpopulation verstärkt sichtbar, während die brachiale PWV linear mit dem Alter anstieg [90]. Insgesamt konnte in der

Metaanalyse von Khoshdel et al. eine Erhöhung der PWV von durchschnittlich 8,36 m/s im Alter von 20 Jahren auf durchschnittlich 11,68 m/s im Alter von 90 Jahren errechnet werden [454].

Die altersbedingten Veränderungen der Arterien beruhen auf einer Zunahme der Wanddicke und einer Reduktion der elastischen Anteile bei einer gleichzeitigen Zunahme des Lumens (Remodeling), wobei diese Prozesse abhängig von Lokalisation und Aufbau der Arterie unterschiedlich ablaufen [462, 463]. Die Erhöhung der arteriellen Steifigkeit, welche mittels der PWV erhoben wird, begründet sich insbesondere in der Degeneration der Tunica Media: Die jahrelange arterielle Pulsation führt zu einer Änderung der Interaktion zwischen Muskelzellen, Kollagen und Elastin, zu einer Fragmentierung des Elastins, zu einer Abnahme des Elastingehalts sowie zu einer Zunahme des Kollagengehalts in der Tunica Media [462]. Ein weiterer, sehr relevanter Prozess für die Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit stellt die Kalzifizierung insbesondere der großen Arterien dar [464]. Cecelja et al. zeigten, dass eine reine Wandveränderung ohne Kalzifizierung nicht zu einer Erhöhung der gemessenen Gefäßsteifigkeit mittels PWV führt [465].

Die Erhöhung der Gefäßsteifigkeit mit dem Alter führt ebenfalls zu einer Erhöhung des Blutdrucks, wodurch das Risiko einer isolierten systolischen Hypertonie steigt [100]. Auch in allen unseren multivariaten Analysen hatte das maternale Alter einen Einfluss auf Verteilung der Probandinnen in die postpartalen Blutdruckkategorien.

Des Weiteren befindet sich die Erhöhung der arteriellen Gefäßsteifigkeit in einer engen Interaktion mit der Ausbildung einer Atherosklerose: Der infolge der Gefäßsteifigkeit erhöhte intraluminale Druck und der mechanische Stress führen zu einer Dysfunktion des Endothels und beschleunigen die Bildung von Atheromen [74]. Dies bestätigt unser Ergebnis, dass das maternale Alter in allen unseren multivariaten Analysen einen Effekt auf die IMD hatte.

Auch auf den $AIx@75$, welcher ebenfalls einen Messparameter für die arterielle Gefäßsteifigkeit darstellt, war in den multivariaten Analysen des kumulativen Datensatzes ein Einfluss des maternalen Alters vorhanden. Dies deckt sich mit der Feststellung von McEniery et al., wonach der $AIx@75$ in der jüngeren Bevölkerung (< 50 Lebensjahren) einen sensitiven Parameter für die Gefäßalterung darstellt [90].

Body-Mass-Index. Der postpartale BMI im Rahmen des „Mütter-Gesundheitschecks“ wirkte sich in den durchgeführten multivariaten Analysen auf die PWV und im kumulativen Datensatz auf den $AIx@75$ aus, was sich in weiten Teilen mit der Literatur deckt: Bis auf wenige

Ausnahmen [343, 466-469] war in den meisten Studien ein Einfluss des BMI auf die Gefäßsteifigkeit, gemessen als PWV bzw. AIx, bei Frauen vorhanden [161, 420-422, 470-477]. Von besonderem Interesse ist, dass in einigen Veröffentlichungen der BMI einen der stärksten Einflussfaktoren für die PWV darstellte [420, 470, 476]. In den Analysen von Nordstrand et al. konnten 14 % der PWV-Variation in der Studienpopulation durch den BMI erklärt werden [470].

Eine Theorie, weshalb bei Menschen mit Adipositas die PWV durchschnittlich höher ist als bei jenen mit Normalgewicht, beruht auf der reduzierten Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) bei Menschen mit Adipositas [478]. Gründe hierfür können unter anderem die verminderte Genexpression sowie reduzierte Aktivität der NO-Synthase bei Menschen mit Adipositas darstellen [478]. Menschen mit Adipositas sind zudem häufiger insulinresistent, da viszerale Adipozyten freie Fettsäuren produzieren, welche die hepatische Insulinresistenz beschleunigen [479]. Ein Einfluss der Hyperinsulinämie auf die arterielle Steifigkeit durch eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems und durch eine Reduktion der Stickstoffmonoxidverfügbarkeit wird diskutiert [479]. NO ist für seine Funktion als Vasodilatator bekannt [478], weshalb bei einer Reduktion der Stickstoffmonoxidverfügbarkeit PWV und AIx erhöht sind [480]. Außerdem wird die arterielle Steifigkeit indirekt durch eine Akkumulation von Endprodukten fortgeschrittener Glykierung (advanced glycation endproducts, AGE), welche ebenfalls ein Ergebnis der Hyperinsulinämie sind, beeinflusst [481, 482]. Fraglich ist außerdem, inwieweit der proinflammatorische Zustand bei Adipositas zu einer erhöhten Produktion reaktiver Sauerstoffspezies führt, welche in den Gefäßen oxidativen Stress ausüben [478]. Dieser oxidative Stress wird zusätzlich durch das Hormon Leptin, welches bei Menschen mit Adipositas in höherer Konzentration vorliegt als bei Menschen mit Normalgewicht, induziert, was ebenfalls zu einer erhöhten arteriellen Steifigkeit beiträgt [478].

Dass infolge einer erhöhten Gefäßsteifigkeit das Risiko einer arteriellen Hypertonie, insbesondere einer isolierten systolischen Hypertonie, steigt, ist weithin bekannt [100], wobei der Einfluss des BMI auf den Blutdruck auch in unseren multivariaten Analysen sichtbar war. Hervorzuheben ist dabei, dass in unseren Untersuchungen ebenfalls ein Effekt des BMI auf die PWV und auf die Verteilung der Blutdruckkategorien innerhalb der Subgruppe der Mütter mit Adipositas (definiert als $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) vorhanden war. Dies steht im Gegensatz zur Studie von Faintuch et al., bei welcher in einer Studienpopulation mit einem $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ($n = 29$) kein Einfluss des BMI auf die Gefäßparameter IMD und PWV feststellbar war [343].

Hingegen wirkte sich der BMI in den multivariaten Analysen in keinem der untersuchten Datensätze statistisch signifikant auf die IMD aus. Dieses Thema wurde bereits in der Literatur zahlreich diskutiert, wobei ein Großteil der Studien einen Einfluss des BMI auf die IMD bei Frauen mittleren Alters feststellte [373, 411, 412, 414, 416, 467, 471, 483-488]. Dennoch existieren einige Studien, bei denen der BMI keinen Effekt auf die IMD hatte: Bei Faintuch et al. war nach Adjustierung für den Blutdruck der Zusammenhang zwischen dem BMI und der IMD nicht mehr statistisch signifikant, auch wenn in dieser Studie nur eine kleine Stichprobe zur Verfügung stand [343]. Die Analysen von Mizia-Stec et al. ergaben, dass das Alter und der Lipidstoffwechsel einen größeren Einfluss auf die IMD besaßen als der BMI, wobei letzterer sich in der Studienpopulation der jungen Erwachsenen nicht auf die IMD auswirkte [161]. Ebenfalls konnte bei Stevens et al. gezeigt werden, dass zwar in den univariaten Analysen eine Steigerung des BMI um 1 kg/m^2 die IMD um $2,5 - 7,5 \mu\text{m}$ erhöhte, dies aber nach Adjustierung für das Alter nicht mehr statistisch signifikant war [415]. Auch in den Studien von Cecelja et al. und Recio-Rodrigues et al. konnte kein Einfluss des BMI auf die IMD festgestellt werden [421, 472]. Stevens et al. führen die Tatsache, dass im Vergleich zu den meisten Studien in ihren Analysen kein Effekt des BMI auf die IMD vorhanden war, auf einen fälschlichen Einfluss von nicht oder nur unzureichend erhobenen Daten zurück („residual confounding“) [415]. Nachdem in unseren Analysen für eine große Anzahl an Störgrößen adjustiert wurde, stellt sich die Frage, ob in den Studien, welche einen Effekt feststellen konnten, vergleichsweise ungenügend adjustiert wurde. Dass in unseren Analysen im Vergleich zur IMD bei PWV und AIx@75 ein Effekt des BMI vorhanden war, ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die IMD und die Messungen der Gefäßsteifigkeit in Form von PWV und AIx verschiedene Entitäten von Gefäßschädigungen abbilden [489, 490]. Laut Mizia-Stec et al. stellt die IMD bei jungen Erwachsenen möglicherweise eher ein lokales hämodynamisches Geschehen, beeinflusst durch die klassischen vaskulären Risikofaktoren, als eine strukturelle Atherosklerose dar [161]. Interessanterweise konnten zwei Studien bei der Untersuchung eines möglichen Effekts des BMI auf die IMD eine Interaktion des Alters feststellen [416, 471], weshalb gegebenenfalls die IMD je nach Alter unterschiedlich stark durch den BMI beeinflusst wird.

C-reaktives Protein-Konzentration. Bis auf einzelne Ausnahmen [343, 491, 492] bestätigt der Großteil der bisherigen Studien das Ergebnis unserer multivariaten Analysen, dass eine Assoziation zwischen einer erhöhten CRP-Konzentration und einer erhöhten arteriellen Steifigkeit in Form der PWV auch nach Adjustierung für die kardiovaskulären Risikofaktoren vorhanden ist [220, 348-351, 493-500]. Dass einzelne Studien keinen Zusammenhang zwischen

der CRP-Konzentration und der PWV bzw. dem AIx feststellen konnten, beruht möglicherweise darauf, dass diese (mit Ausnahme von Faintuch et al. [343]) im asiatischen Raum durchgeführt worden sind [491, 492], wobei bekannt ist, dass die CRP-Konzentration bei Menschen mit asiatischer Herkunft verglichen mit Menschen aus westlichen Herkunftsländern durchschnittlich niedriger ist [493, 501]. Faintuch et al. konnten in ihrer Kohorte mit Adipositas Klasse III ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) ebenfalls keine Assoziation zwischen der CRP-Konzentration und der PWV beobachten [343]. Hingegen war bei Yasmin et al. ein Zusammenhang zwischen der CRP-Konzentration und der PWV vorhanden, während dieser zwischen der CRP-Konzentration und dem AIx nicht existierte [499]. Umgekehrt war bei Kullo et al. auch nach Adjustierung für die kardiovaskulären Risikofaktoren der Einfluss von der CRP-Konzentration auf den AIx statistisch signifikant; von der CRP-Konzentration auf die PWV war jedoch nach Adjustierung nur noch ein Trend sichtbar [496]. In den multiplen linearen Regressionsanalysen von Gomez-Marcos et al. wiederum erklärte die CRP-Konzentration 10,2 % der PWV-Variabilität in der weiblichen Studienpopulation [348]. Pro Erhöhung des CRP-Werts um eine Einheit stieg die PWV in der Studie von Gomez-Marcos bei den teilnehmenden Probandinnen um 0,08 m/s [348].

Auch wenn bekannt ist, dass Inflammation eine relevante Rolle für die Pathogenese der Atherosklerose spielt [352], sind die genauen Effekte des CRP auf die arterielle Steifigkeit noch nicht vollständig geklärt. Es konnte gezeigt werden, dass das CRP unter anderem durch eine Inhibition der endothelialen NO-Synthase eine endotheliale Dysfunktion induzieren kann [502]. Zudem kann die Inflammation zu einer strukturellen Änderung der Gefäßwände beitragen, indem inflammatorische Zytokine zu einer Hochregulation von elastozytischen Enzymen führen [502]. Aus Tierstudien ist bekannt, dass CRP in atherosklerotischen Plaques vorhanden ist und die Aufnahme von oxidiertem LDL-Cholesterin in Monozyten sowie eine Akkumulation intrazellulärer Cholesterinester fördert [503].

Über diesen Beitrag des CRP zur Entstehung von Atherosklerose wäre ebenfalls der in unseren multivariaten Modellen vorhandene Einfluss der CRP-Konzentration auf die IMD in dem Datensatz der Eigenerhebung erklärbar. Infolge der erhöhten arteriellen Steifigkeit steigt zudem das Risiko für eine arterielle Hypertonie (insbesondere für eine isolierte systolische Hypertonie) [100], wodurch auch eine Verbindung zwischen einer erhöhten CRP-Konzentration und den höheren Blutdruckkategorien in den multivariaten Analysen hergestellt werden kann.

4.4 Stärken und Limitierungen

Bislang existiert keine weitere Studie, welche die Auswirkungen des Stillens auf die beiden kardiovaskulären Risikoparameter IMD und PWA in einer Studienkohorte bzw. Subgruppenanalyse bestehend aus Probandinnen mit Adipositas untersuchte. Daher ist hervorzuheben, dass in den Analysen dieser Promotionsarbeit sowohl Datensätze, welche alle Frauen, unabhängig vom BMI, enthalten, als auch ein Datensatz einer Subgruppe, welche ausschließlich aus Frauen mit Adipositas besteht, untersucht wurden. Dass zudem so deutliche Unterschiede in den Charakteristika zwischen den Müttern mit Adipositas und den Müttern ohne Adipositas auffielen, obwohl die Gruppe der Frauen ohne Adipositas zu rund einem Drittel aus Frauen mit Übergewicht besteht, betont das hohe kardiometabolische Risiko, welchem insbesondere Frauen mit Adipositas ausgesetzt sind, und die Relevanz, protektive Einflüsse auf dieses Risiko zu analysieren.

Hervorzuheben ist zudem, dass bislang lediglich zwei weitere Studien eine mögliche Assoziation zwischen verschiedenen Stillintensitäten und einem erhöhten Blutdruck untersuchten [128, 141]. Die wenigen weiteren Studien, die bisher einen Zusammenhang zwischen dem Stillen und der IMD bzw. der PWV analysierten, erhoben einzig „jegliches Stillen“ als Einflussfaktor [135-139]. Daher ist zu betonen, dass wir neben dem Parameter „jegliches Stillen“ zusätzlich „Vollstillen“ in unserer Analyse untersuchten. Zudem definierten wir die Stillparameter in unserer Studie gut nachvollziehbar: „Jegliches Stillen“ repräsentiert eine erfolgreiche Stillinitiierung in der dritten Lebenswoche, während „Vollstillen“ stellvertretend für eine anhaltende Stilldauer im vierten Lebensmonat steht. Dies steht im Gegensatz zu den meisten der bisherigen Studien, bei welchen bei der Untersuchung eines möglichen Einflusses des Stillens auf Blutdruck, IMD und PWV die Variable Stillen uneinheitlich definiert ist [135-138, 140, 141, 428-434].

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden in einer großen Mutter-Kind-Kohorte prospektiv erhoben, wodurch insbesondere bei den Stilldaten, welche spätestens zum ersten Geburtstag des Kindes erfragt wurden, Erinnerungsverzerrungen („Recall Bias“) vermieden werden konnten. Dies ist vor allem aus dem Grund relevant, da in retrospektiven Erhebungen die Stillintensität [11] und die Stilldauer (eigene Daten, PEACHES-Kohorte unveröffentlicht) häufig überschätzt werden. Die einzigen retrospektiv erfassten Daten wurden aus der Originalquelle (Mutterpass) entnommen und alle erhobenen Daten wurden zweimal nach Eingabe in die Datenbank durch das Studienteam kontrolliert; beide Vorgehensweisen sprechen für eine hohe Qualität der Daten hinsichtlich Erhebung sowie Erfassung in der Datenbank.

Außerdem fanden die Follow-up Untersuchungen durch geschulte Mitarbeiter mittels standardisierter Abläufe und unter Verwendung von einheitlichen Messgeräten statt. Insgesamt wurde kontinuierlich eine sehr große Anzahl an Einflussgrößen in der Studie erfasst, wodurch eine Vielzahl an Parametern in den multivariaten Analysen berücksichtigt werden konnte. Insbesondere die Erhebung des HbA1c bei Geburt und dessen Verwendung in den multivariaten Analysen stellt ein Alleinstellungsmerkmal der PEACHES Mutter-Kind-Kohorte dar [144].

Eine mögliche Limitierung dieser Arbeit ist, dass es fraglich ist, ob nicht ein Effekt des Stillens auf die kardiovaskulären Endpunkte innerhalb der angewandten statistischen Methoden deutlicher hervorgetreten wäre, wenn diese mit weniger Abstand zu der Stillphase erhoben worden wären. Möglicherweise ist ca. vier Jahre postpartum, zu welchem Zeitpunkt innerhalb dieser Studie im Durchschnitt der „Mütter-Gesundheitscheck“ durchgeführt wurde, der Effekt des Stillens schwächer verglichen mit den Einflüssen der anderen kardiometabolischen Variablen. Der longitudinale Aspekt dieser auf den Blutdruck und die subklinischen kardiovaskulären Risikoparameter einflussnehmenden und in unserer Studie erhobenen Variablen ist in Abbildung 11 dargestellt. Dass Jahre nach der Stillphase dennoch ein Effekt „jeglichen Stillens“ (sowie des „Vollstillens“ mit deutlichem Trend) auf die PWV in unseren multivariaten Analysen der Subgruppe mit Adipositas nachweisbar war, ist an dieser Stelle zu betonen.

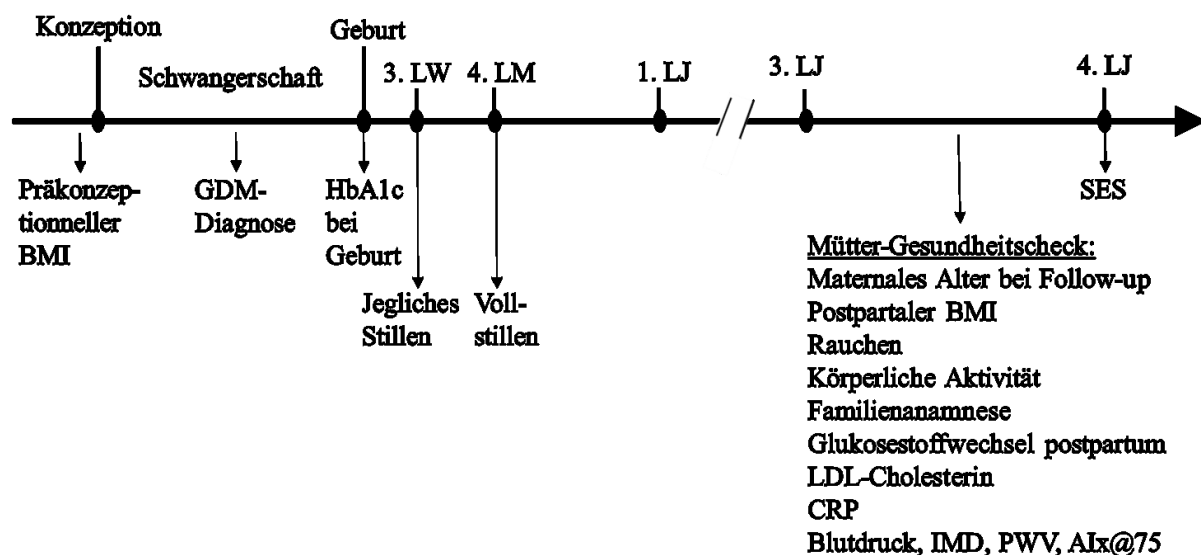


Abbildung 11: Überblick über die longitudinale Verteilung der erhobenen Exposition, Störgrößen und Endpunkte

LW, Lebenswoche; LM, Lebensmonat; LJ, Lebensjahr; BMI, Body-Mass-Index; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; HbA1c, glykiertes Hämoglobin; LDL-Cholesterin, Low-Density Lipoprotein Cholesterin; CRP, C-reaktives Protein; IMD, Intima-Media-Dicke; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; Alx@75, Augmentationsindex genormt auf eine Herzfrequenz von 75 min⁻¹, SES, sozioökonomischer Status.

Zudem kann trotz der Verwendung zahlreicher Störgrößen in unseren Analysen schlussendlich ein „residual confounding“ nicht ausgeschlossen werden, da stillende Frauen auch in anderen, eventuell nicht in der Studie erfassten Lebensbereichen eine gesündere Lebensweise führen als nicht-stillende Frauen [451].

4.5 Ausblick

Stillen könnte für Frauen während der postpartalen Lebensphase neben den Lifestyle-Interventionen wie Gewichtsreduktion, Raucherentwöhnung und vermehrter körperlicher Aktivität eine der Präventionsmöglichkeiten für die langfristige kardiovaskuläre Gesundheit darstellen [427]. Auch könnte der während der Schwangerschaft existierende ungünstigere metabolische Zustand möglicherweise im Sinne eines „Resets“ durch das Stillen frühzeitiger bzw. vollständiger rückgängig gemacht werden („reset hypothesis“) [441]. Insbesondere in Hinblick auf die große Anzahl von Frauen mit Adipositas im gebärfähigen Alter [96], welche neben ihrer Adipositas dem erhöhten langfristigen kardiovaskulären Risiko von möglichen Schwangerschaftskomplikationen ausgesetzt sind [504], erscheinen diese Aspekte von besonderer Relevanz. In unseren Ergebnissen konnten wir einen Einfluss des „jeglichen Stillens“ (und „Vollstillens“ mit deutlichem Trend) auf den subklinischen kardiovaskulären Risikoparameter PWV nach Adjustierung für zahlreiche kardiometabolische Störgrößen in der Subgruppe der Mütter mit präkonzeptioneller Adipositas feststellen. Dass der Effekt des „jeglichen Stillens“ (und des „Vollstillens“ mit deutlichem Trend) auch Jahre später noch nachweisbar war, obwohl viele weitere Parameter in diesem Lebensabschnitt eine wichtige Rolle für das kardiovaskuläre Risiko spielen, ist an dieser Stelle besonders hervorzuheben.

Neben den bisher bekannten Vorteilen des Stillens für Mutter und Kind (Kapitel 1.1.5) ist ein gesundheitspräventiver Beitrag des Stillens zu der eigenen kardiovaskulären Gesundheit möglicherweise ein weiteres Argument für Mütter ausreichend lange und intensiv zu stillen. Bei Müttern mit Adipositas ist der Anteil, der mit dem Stillen beginnt, geringer und die Stilldauer kürzer als bei Müttern mit Normalgewicht [24, 30]. Daher ist die mögliche kardiovaskuläre Schutzfunktion als Argument für Stillen für Mütter mit Adipositas besonders relevant.

Eine Verbesserung des postpartalen maternalen kardiovaskulären Risikos würde neben den individuellen gesundheitlichen Vorteilen auch ökonomische Vorteile für das Gesundheitssystem mit sich bringen. Bartick et al. errechneten, dass in den USA 8,5 %

(95 % KI 3,9 %; 12,7 %) der maternalen Myokardinfarkte, 5,5 % (95 % KI 4,6 %; 6,6 %) der maternalen Diagnosen einer arteriellen Hypertonie sowie 4,3 % (95 % KI 3,5 %; 5,3 %) der maternalen Mammakarzinome durch optimales Stillen vermeidbar wären [505]. Die dadurch eingesparten Kosten würden sich in den USA jährlich auf 18,3 Milliarden Dollar belaufen [505].

Die bislang durchgeführten Studien bezüglich einer Assoziation des Stillens mit den kardiovaskulären Endpunkten Blutdruck, IMD und PWA kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen [128, 135-139, 141, 427-435, 437]. In unseren Analysen waren bis auf den Zusammenhang zwischen „jeglichem Stillen“ und der PWV in der Subgruppe der Mütter mit Adipositas keine weiteren Assoziationen nach Adjustierung für die kardiometabolischen Störgrößen statistisch signifikant, wobei sich ebenfalls in dem Zusammenhang zwischen „Vollstillen“ und der PWV ein deutlicher Trend zeigte. Daher werden weitere Studien zu der Thematik benötigt, auch um die zugrunde liegenden Mechanismen dieser möglichen Assoziation genauer zu untersuchen. Aufgrund der geringen Anzahl bisher veröffentlichter Studien diesbezüglich in Kohorten bestehend aus Frauen mit Adipositas [128] sowie jedoch der eher schlechteren metabolischen Ausgangslage dieser Mütter und zunehmenden Anzahl an Frauen mit Adipositas, wären Studien bei Müttern mit Adipositas von großer Bedeutung. Inwiefern verschiedene Stillintensitäten unterschiedliche Auswirkungen auf das maternale kardiovaskuläre Risiko besitzen, wurde ebenfalls bislang kaum untersucht [128, 141].

Selbst wenn die Studienlage zur Prävention von maternalen kardiovaskulären Erkrankungen durch Stillen noch weiter in die Tiefe erforscht werden muss, sollten Mütter auch im klinischen Alltag aufgrund der hohen Bedeutung hinsichtlich der Zufuhr von bioaktiven Substanzen für das Kind und der einfachen Umsetzbarkeit des Stillens über die potenziellen kardiovaskulären Vorteile des Stillens aufgeklärt werden. Muttermilch stellt aufgrund seiner zahlreichen positiven Aspekte für die Gesundheit von Mutter und Kind die beste Nahrung für Säuglinge zu Beginn des Lebens dar [2].

Abkürzungsverzeichnis

AIx	Augmentationsindex
AIx@75	Augmentationsindex genormt auf eine Herzfrequenz von 75 min ⁻¹
BMEL	Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft
BMI	Body-Mass-Index
CRP	C-reaktives Protein
DAG	Directed Acyclic Graph
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DEGS	„Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“
EPIC	„European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition“ Studie
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
GEDA	Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“
HbA _{1c}	Hämoglobin A _{1c} (Glykiertes Hämoglobin)
HDL	High-Density Lipoprotein
HR	Hazard Ratio
IADPSG	International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group
IFG	Impaired Fasting Glucose (abnorme Nüchternblutglukose)
IGT	Impaired Glucose Tolerance (gestörte Glukosetoleranz)
IMD	Intima-Media-Dicke
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	„Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“
KORA	Studie „Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg“
LDL	Low-Density Lipoprotein
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
NO	Stickstoffmonoxid
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio

pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PEACHES	„Programming of Enhanced Adiposity Risk in Childhood - Early Screening" Studie
pOR	proportionale Odds Ratio
PWA	Pulswellenanalyse
PWV	Pulswellengeschwindigkeit (Pulse Wave Velocity)
RR	Relatives Risiko
SES	sozioökonomischer Status (Socioeconomic Status)
SSW	Schwangerschaftswoche
T1DM	Diabetes Mellitus Typ 1
T2DM	Diabetes Mellitus Typ 2
WHO	World Health Organization

Literaturverzeichnis

1. Nationale Stillkommission. *Einheitliche Terminologie zur Säuglingsernährung. Aktualisierte Empfehlung der Nationalen Stillkommission von 1999*. 2007; Available from: https://www.mri.bund.de/fileadmin/MRI/Themen/Stillkommission/einheitliche_terminologie_zur_saeuglingsernaehrung.pdf (zuletzt abgerufen am 09.03.2023).
2. Koletzko, B., et al., *Ernährung und Bewegung von Säuglingen und stillenden Frauen*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2016. **164**(9): p. 771-798.
3. World Health Organization, *Indicators for Assessing Infant and Young Child Feeding Practices: Part 1: Definitions: Conclusions of a Consensus Meeting Held 6-8 November 2007 in Washington DC, USA*. 2008.
4. Labbok, M.H. and A. Starling, *Definitions of Breastfeeding: Call for the Development and Use of Consistent Definitions in Research and Peer-Reviewed Literature*. Breastfeed Med, 2012. **7**(6): p. 397-402.
5. Tietze, K., B. Trumann, and C. Sedemund, *Stillen in Deutschland*. RKI-Hefte, 1995. **8**: p. 1995.
6. World Health Organization, *WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee, in Guideline: Counselling of Women to Improve Breastfeeding Practices*. 2018: Geneva.
7. Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL)). *Nationale Strategie zur Stillförderung*. 2021; Available from: https://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/DE/Broschueren/nationale-stillstrategie.pdf?__blob=publicationFile&v=10 (zuletzt abgerufen am 09.03.2023).
8. Sievers, E., et al., *[Monitoring Breastfeeding in Germany-The Current Need for Action and Perspectives]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2018. **61**(8): p. 911-919.
9. Gesund ins Leben; Netzwerk Junge Familie. *Empfehlungen zur Stillförderung in Deutschland. Handlungsansätze des Forschungsvorhabens Becoming Breastfeeding Friendly*. Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung (BLE) 2019; Available from: https://www.gesund-ins-leben.de/fileadmin/resources/import/pdf/bbf_empfehlungen.pdf (zuletzt abgerufen am 09.03.2023).
10. Pérez-Escamilla, R., F.C. Dykes, and S. Kendall, *Gearing to Success With National Breastfeeding Programmes: The Becoming Breastfeeding Friendly (BBF) Initiative Experience*. Matern Child Nutr, 2022: p. e13339.
11. Weissenborn, A., et al., *Breastfeeding Rates and Duration in Germany - A Systematic Review*. Gesundheitswesen, 2016. **78**(11): p. 695-707.
12. Brettschneider, A.K., E. von der Lippe, and C. Lange, *[Breastfeeding Behaviour in Germany- News From KiGGS Wave 2]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2018. **61**(8): p. 920-925.
13. Mauz, E., et al., *Cohort Profile: KiGGS Cohort Longitudinal Study on the Health of Children, Adolescents and Young Adults in Germany*. Int J Epidemiol, 2020. **49**(2): p. 375-375k.
14. Kersting M, H.N., Burak C et al., *Studie zur Erhebung von Daten zum Stillen und zur Säuglingsernährung in Deutschland – SuSe II*. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): 14. DGE-Ernährungsbericht. Vorveröffentlichung Kapitel 3., 2020: p. V1–V 34.
15. United Nations Children’s Fund, Division of Data, Analysis, Planning and Monitoring (2021). *Global UNICEF Global Databases: Infant and Young Child Feeding: Exclusive breastfeeding*. 2021; Available from: <https://data.unicef.org/topic/nutrition/infant-and-young-child-feeding/> (zuletzt abgerufen am 09.03.2023).
16. United Nations Children’s Fund, Division of Data, Analysis, Planning and Monitoring (2021). *Global UNICEF Global Databases: Infant and Young Child Feeding: Continued breastfeeding*. 2021; Available from: <https://data.unicef.org/topic/nutrition/infant-and-young-child-feeding/> (zuletzt abgerufen am 09.03.2023).
17. World Health Organization, *Global Nutrition Monitoring Framework: Operational Guidance for Tracking Progress in Meeting Targets for 2025*. Geneva: World Health Organization, 2017.

18. Rasenack, R., et al., *Factors Associated with the Duration of Breastfeeding in the Freiburg Birth Collective, Germany (FreiStill)*. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2012. **72**(1): p. 64-69.
19. Santana, G.S., et al., *Factors Associated with Breastfeeding Maintenance for 12 Months or More: A Systematic Review*. *J Pediatr (Rio J)*, 2018. **94**(2): p. 104-122.
20. Huang, Y., Y.Q. Ouyang, and S.R. Redding, *Previous Breastfeeding Experience and its Influence on Breastfeeding Outcomes in Subsequent Births: A Systematic Review*. *Women Birth*, 2019. **32**(4): p. 303-309.
21. Webber, E. and J. Benedict, *Postpartum Depression: A Multi-Disciplinary Approach to Screening, Management and Breastfeeding Support*. *Arch Psychiatr Nurs*, 2019. **33**(3): p. 284-289.
22. Patil, D.S., et al., *A Mixed-Methods Systematic Review on Barriers to Exclusive Breastfeeding*. *Nutrition and Health*, 2020. **26**(4): p. 323-346.
23. Rebhan, B., et al., *Stillfrequenz und Stillprobleme - Ergebnisse der Bayerischen Stillstudie*. *Gesundheitswesen*, 2008. **70 Suppl 1**: p. S8-s12.
24. Turcksin, R., et al., *Maternal Obesity and Breastfeeding Intention, Initiation, Intensity and Duration: A Systematic Review*. *Matern Child Nutr*, 2014. **10**(2): p. 166-83.
25. Achike, M. and M. Akpınar-Elci, *The Role of Maternal Prepregnancy Body Mass Index in Breastfeeding Outcomes: A Systematic Review*. *Breastfeed Med*, 2021. **16**(9): p. 678-686.
26. Hashemi-Nazari, S.S., et al., *The Effect of Pre-pregnancy Body Mass Index on Breastfeeding Initiation, Intention and Duration: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis*. *Heliyon*, 2020. **6**(12): p. e05622.
27. Nomura, K., et al., *Maternal Body Mass Index and Breastfeeding Non-Initiation and Cessation: A Quantitative Review of the Literature*. *Nutrients*, 2020. **12**(9).
28. World Health Organization, *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*. 2000: World Health Organization.
29. Bever Babendure, J., et al., *Reduced Breastfeeding Rates Among Obese Mothers: A Review of Contributing Factors, Clinical Considerations and Future Directions*. *International Breastfeeding Journal*, 2015. **10**(1): p. 21.
30. Reichental, Z.L., V.M. O'Brien, and S.L. O'Reilly, *Interventions to Support Women With Overweight or Obesity or Gestational Diabetes Mellitus to Initiate and Continue Breastfeeding: Systematic Review and Meta-Analysis*. *Obes Rev*, 2022. **23**(3): p. e13371.
31. Amir, L.H. and S. Donath, *A Systematic Review of Maternal Obesity and Breastfeeding Intention, Initiation and Duration*. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2007. **7**: p. 9.
32. Molyneaux, E., et al., *Obesity and Mental Disorders During Pregnancy and Postpartum: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Obstet Gynecol*, 2014. **123**(4): p. 857-67.
33. Nguyen, P.T.H., et al., *Gestational Diabetes and Breastfeeding Outcomes: A Systematic Review*. *Asia Pac J Public Health*, 2019. **31**(3): p. 183-198.
34. Wang, M.C., et al., *Gestational Diabetes and Overweight/Obesity: Analysis of Nulliparous Women in the U.S., 2011-2019*. *Am J Prev Med*, 2021. **61**(6): p. 863-871.
35. Doughty, K.N. and S.N. Taylor, *Barriers and Benefits to Breastfeeding with Gestational Diabetes*. *Semin Perinatol*, 2021. **45**(2): p. 151385.
36. Kachoria, R. and R. Oza-Frank, *Differences in Breastfeeding Initiation by Maternal Diabetes Status and Race, Ohio 2006-2011*. *Matern Child Health J*, 2014. **18**(9): p. 2226-35.
37. Cordero, L., et al., *Breast-Feeding Initiation in Women with Pregestational Diabetes Mellitus*. *Clin Pediatr (Phila)*, 2014. **53**(1): p. 18-25.
38. Oza-Frank, R., I. Chertok, and A. Bartley, *Differences in Breast-Feeding Initiation and Continuation by Maternal Diabetes Status*. *Public Health Nutr*, 2015. **18**(4): p. 727-35.
39. Chetwynd, E.M., et al., *Prepregnancy Diabetes and Breastfeeding Cessation Among Black Women in the United States*. *Breastfeed Med*, 2019. **14**(4): p. 249-255.
40. Soltani, H. and M. Arden, *Factors Associated with Breastfeeding up to 6 Months Postpartum in Mothers with Diabetes*. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2009. **38**(5): p. 586-94.
41. Herskin, C.W., et al., *Low Prevalence of Long-Term Breastfeeding among Women with Type 2 Diabetes*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016. **29**(15): p. 2513-8.

42. Longmore, D.K., et al., *Associations of Gestational Diabetes and Type 2 Diabetes During Pregnancy with Breastfeeding at Hospital Discharge and up to 6 Months: the PANDORA Study*. *Diabetologia*, 2020. **63**(12): p. 2571-2581.
43. Abou-Dakn, M., *Gesundheitliche Auswirkungen des Stillens auf die Mutter*. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 2018. **61**(8): p. 986-989.
44. Mezzacappa, E.S., R.M. Kelsey, and E.S. Katkin, *Breast Feeding, Bottle Feeding, and Maternal Autonomic Responses to Stress*. *J Psychosom Res*, 2005. **58**(4): p. 351-65.
45. Xia, M., et al., *Association Between Breastfeeding and Postpartum Depression: A Meta-Analysis*. *J Affect Disord*, 2022. **308**: p. 512-519.
46. Makama, M., et al., *Reducing Postpartum Weight Retention: A Review of the Implementation Challenges of Postpartum Lifestyle Interventions*. *Journal of Clinical Medicine*, 2021. **10**(9): p. 1891.
47. Lambrinou, C.P., E. Karaglani, and Y. Manios, *Breastfeeding and Postpartum Weight Loss*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2019. **22**(6): p. 413-417.
48. Chowdhury, R., et al., *Breastfeeding and Maternal Health Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Acta Paediatr*, 2015. **104**(467): p. 96-113.
49. Sridhar, A. and J. Salcedo, *Optimizing Maternal and Neonatal Outcomes with Postpartum Contraception: Impact on Breastfeeding and Birth Spacing*. *Matern Health Neonatol Perinatol*, 2017. **3**: p. 1.
50. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research, Family and Community Health, *Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee*. 2016, World Health Organization: Geneva.
51. Aune, D., et al., *Breastfeeding and the Maternal Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014. **24**(2): p. 107-15.
52. Chu, Y., et al., *Metabolic Effects of Breastfeeding in Women with Previous Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis*. *Breastfeed Med*, 2021. **16**(12): p. 938-946.
53. Ziegler, A.-G., et al., *Long-Term Protective Effect of Lactation on the Development of Type 2 Diabetes in Women with Recent Gestational Diabetes Mellitus*. *Diabetes*, 2012. **61**(12): p. 3167-3171.
54. Gunderson, E.P., et al., *Lactation Intensity and Postpartum Maternal Glucose Tolerance and Insulin Resistance in Women With Recent GDM: The SWIFT Cohort*. *Diabetes Care*, 2012. **35**(1): p. 50-6.
55. Fortner, R.T., et al., *Parity, Breastfeeding, and Breast Cancer Risk by Hormone Receptor Status and Molecular Phenotype: Results From the Nurses' Health Studies*. *Breast Cancer Research*, 2019. **21**(1): p. 40.
56. Tamimi, R.M., et al., *Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer*. *Am J Epidemiol*, 2016. **184**(12): p. 884-893.
57. Park, B., et al., *Population Attributable Risks of Modifiable Reproductive Factors for Breast and Ovarian Cancers in Korea*. *BMC Cancer*, 2016. **16**: p. 5.
58. Babic, A., et al., *Association Between Breastfeeding and Ovarian Cancer Risk*. *JAMA Oncol*, 2020. **6**(6): p. e200421.
59. Jordan, S.J., et al., *Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: An Analysis From the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium*. *Obstet Gynecol*, 2017. **129**(6): p. 1059-1067.
60. Zhan, B., et al., *Breastfeeding and the Incidence of Endometrial Cancer: A Meta-Analysis*. *Oncotarget*, 2015. **6**(35): p. 38398-409.
61. Lee, E.N., *Effects of Parity and Breastfeeding Duration on Bone Density in Postmenopausal Women*. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*, 2019. **13**(2): p. 161-167.
62. Teerapornpuntakit, J., et al., *Site-Specific Onset of Low Bone Density and Correlation of Bone Turnover Markers in Exclusive Breastfeeding Mothers*. *Breastfeed Med*, 2017. **12**(6): p. 331-337.

63. Wiklund, P., et al., *Lactation Is Associated with Greater Maternal Bone Size and Bone Strength Later in Life*. Osteoporosis International, 2012. **23**(7): p. 1939-1945.
64. Teerapornpuntakit, J., P. Chanprapaph, and N. Charoenphandhu, *Previous Adolescent Pregnancy and Breastfeeding Does Not Negatively Affect Bone Mineral Density at the Age of Peak Bone Mass*. Breastfeed Med, 2018. **13**(7): p. 500-505.
65. de Bakker, C.M.J., et al., *Associations Between Breastfeeding History and Early Postmenopausal Bone Loss*. Calcif Tissue Int, 2020. **106**(3): p. 264-273.
66. Cooke-Hubley, S., et al., *Spine Bone Mineral Density Increases After 6 Months of Exclusive Lactation, Even in Women Who Keep Breastfeeding*. Arch Osteoporos, 2017. **12**(1): p. 73.
67. Tsao, C.W., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2022. **145**(8): p. e153-e639.
68. Timmis, A., et al., *European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2021*. European Heart Journal, 2022. **43**(8): p. 716-799.
69. Frostegård, J., *Immunity, Atherosclerosis and Cardiovascular Disease*. BMC Med, 2013. **11**: p. 117.
70. Nabel, E.G. and E. Braunwald, *A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction*. N Engl J Med, 2012. **366**(1): p. 54-63.
71. Arnett, D.K., et al., *2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease*. Journal of the American College of Cardiology, 2019: p. 26029.
72. Herrington, W., et al., *Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease*. Circulation research, 2016. **118**(4): p. 535-546.
73. Fan, J. and T. Watanabe, *Atherosclerosis: Known and Unknown*. Pathol Int, 2022. **72**(3): p. 151-160.
74. Kim, H.L. and S.H. Kim, *Pulse Wave Velocity in Atherosclerosis*. Front Cardiovasc Med, 2019. **6**: p. 41.
75. Kozakova, M. and C. Palombo, *Diabetes Mellitus, Arterial Wall, and Cardiovascular Risk Assessment*. Int J Environ Res Public Health, 2016. **13**(2): p. 201.
76. Ikonomidis, I., G. Makavos, and J. Lekakis, *Arterial Stiffness and Coronary Artery Disease*. Current Opinion in Cardiology, 2015. **30**(4): p. 422-431.
77. Fernández-Alvarez, V., et al., *Evaluation of Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness as Early Ultrasound Biomarkers of Carotid Artery Atherosclerosis*. Cardiol Ther, 2022. **11**(2): p. 231-247.
78. Polak, J.F. and D.H. O'Leary, *Carotid Intima-Media Thickness as Surrogate for and Predictor of CVD*. Glob Heart, 2016. **11**(3): p. 295-312.e3.
79. Nagele, W. and J. Nagele, *Sonographie der Karotis-Intima-Media-Dicke*. Zeitschrift für Gefäßmedizin, 2014. **12**(1): p. 5-9.
80. Nezu, T., et al., *Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis*. Journal of atherosclerosis and thrombosis, 2016. **23**(1): p. 18-31.
81. Piepoli, M.F., et al., *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*. European heart journal, 2016. **37**(29): p. 2315-2381.
82. Visseren, F.L., et al., *2021 Esc Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: Developed by the Task Force for Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice With Representatives of the European Society of Cardiology and 12 Medical Societies With the Special Contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)*. European heart journal, 2021. **42**(34): p. 3227-3337.
83. Chambless, L.E., et al., *Association of Coronary Heart Disease Incidence with Carotid Arterial Wall Thickness and Major Risk Factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993*. Am J Epidemiol, 1997. **146**(6): p. 483-94.
84. Peters, S.A., D.E. Grobbee, and M.L. Bots, *Carotid Intima-Media Thickness: A Suitable Alternative for Cardiovascular Risk as Outcome?* European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, 2011. **18**(2): p. 167-174.

85. van den Oord, S.C., et al., *Carotid Intima-Media Thickness for Cardiovascular Risk Assessment: Systematic Review and Meta-Analysis*. *Atherosclerosis*, 2013. **228**(1): p. 1-11.
86. Middeke, M., *Pulswellenanalyse*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2017. **142**(19): p. 1461-1465.
87. Baulmann, J., et al., *Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse*. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 2010. **135**(S 01): p. S4-S14.
88. Hametner, B., et al., *Oscillometric Estimation of Aortic Pulse Wave Velocity: Comparison With Intra-Aortic Catheter Measurements*. *Blood Press Monit*, 2013. **18**(3): p. 173-6.
89. Del Giorno, R., et al., *Comparing Oscillometric and Tonometric Methods to Assess Pulse Wave Velocity: A Population-Based Study*. *Annals of Medicine*, 2021. **53**(1): p. 1-16.
90. McEniery, C.M., et al., *Normal Vascular Aging: Differential Effects on Wave Reflection and Aortic Pulse Wave Velocity: The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT)*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **46**(9): p. 1753-60.
91. Janner, J.H., et al., *Aortic Augmentation Index: Reference Values in a Large Unselected Population by Means of the SphygmoCor Device*. *American journal of hypertension*, 2010. **23**(2): p. 180-185.
92. Wassertheurer, S., et al., *A New Oscillometric Method for Pulse Wave Analysis: Comparison With a Common Tonometric Method*. *J Hum Hypertens*, 2010. **24**(8): p. 498-504.
93. Nakagomi, A., et al., *Validity of the Augmentation Index and Pulse Pressure Amplification as Determined by the SphygmoCor XCEL Device: A Comparison With Invasive Measurements*. *Hypertens Res*, 2018. **41**(1): p. 27-32.
94. Barbaresko, J., J. Rienks, and U. Nothlings, *Lifestyle Indices and Cardiovascular Disease Risk: A Meta-analysis*. *Am J Prev Med*, 2018. **55**(4): p. 555-564.
95. Eckel, R.H. and R.M. Krauss, *American Heart Association Call to Action: Obesity as a Major Risk Factor for Coronary Heart Disease*. *AHA Nutrition Committee*. *Circulation*, 1998. **97**(21): p. 2099-100.
96. Schienkiewitz, A., et al., *Overweight and Obesity Among Adults in Germany - Results From Geda 2019/2020-EHIS*. *J Health Monit*, 2022. **7**(3): p. 21-28.
97. Koliaki, C., S. Liatis, and A. Kokkinos, *Obesity and Cardiovascular Disease: Revisiting an Old Relationship*. *Metabolism*, 2019. **92**: p. 98-107.
98. Su, X. and D. Peng, *Emerging Functions of Adipokines in Linking the Development of Obesity and Cardiovascular Diseases*. *Mol Biol Rep*, 2020. **47**(10): p. 7991-8006.
99. Kenchaiah, S., et al., *Obesity and the Risk of Heart Failure*. *New England Journal of Medicine*, 2002. **347**(5): p. 305-313.
100. Williams, B., et al., *2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension*. *European Heart Journal*, 2018. **39**(33): p. 3021-3104.
101. Schmieder, R.E., *End Organ Damage in Hypertension*. *Dtsch Arztebl Int*, 2010. **107**(49): p. 866-73.
102. Zhou, B., et al., *Global Epidemiology, Health Burden and Effective Interventions for Elevated Blood Pressure and Hypertension*. *Nat Rev Cardiol*, 2021. **18**(11): p. 785-802.
103. Whelton, P.K., et al., *2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018. **71**(19): p. e127-e248.
104. Kjeldsen, S.E., *Hypertension and cardiovascular risk: General aspects*. *Pharmacol Res*, 2018. **129**: p. 95-99.
105. Lewington, S., et al., *Age-Specific Relevance of Usual Blood Pressure to Vascular Mortality: A Meta-Analysis of Individual Data for One Million Adults in 61 Prospective Studies*. *Lancet*, 2002. **360**(9349): p. 1903-13.
106. Lacey, B., et al., *Age-Specific Association Between Blood Pressure and Vascular and Non-vascular Chronic Diseases in 0.5 Million Adults in China: A Prospective Cohort Study*. *The Lancet Global Health*, 2018. **6**(6): p. e641-e649.
107. Neuhauser, H., M. Thamm, and U. Ellert, *Blutdruck in Deutschland 2008–2011*. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 2013. **56**(5-6): p. 795-801.

108. Bateman, B.T., et al., *Hypertension in Women of Reproductive Age in the United States: NHANES 1999-2008*. PLoS One, 2012. **7**(4): p. e36171.
109. American Heart Association, *Overweight and Obesity Statistics—2009 Update*. Circulation, 2009. **119**: p. e21-e181.
110. Saeed, A. and C.M. Ballantyne, *Assessing Cardiovascular Risk and Testing in Type 2 Diabetes*. Curr Cardiol Rep, 2017. **19**(3): p. 19.
111. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th edn*. 2021; Available from: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf (zuletzt abgerufen am 09.03.2023).
112. NCD Risk Factor Collaboration, *Worldwide Trends in Diabetes Since 1980: A Pooled Analysis of 751 Population-Based Studies with 4.4 Million Participants*. Lancet, 2016. **387**(10027): p. 1513-1530.
113. Sarwar, N., et al., *Diabetes Mellitus, Fasting Blood Glucose Concentration, and Risk of Vascular Disease: A Collaborative Meta-Analysis of 102 Prospective Studies*. Lancet, 2010. **375**(9733): p. 2215-22.
114. Booth, G.L., et al., *Relation Between Age and Cardiovascular Disease in Men and Women with Diabetes Compared with Non-Diabetic People: A Population-Based Retrospective Cohort Study*. Lancet, 2006. **368**(9529): p. 29-36.
115. Zhang, Y., et al., *Glycosylated Hemoglobin in Relationship to Cardiovascular Outcomes and Death in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis*. PLoS One, 2012. **7**(8): p. e42551.
116. Li, J., et al., *Increased Risk of Cardiovascular Disease in Women With Prior Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Diabetes Res Clin Pract, 2018. **140**: p. 324-338.
117. Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, *S3-Leitlinie: Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik Therapie und Nachsorge*. 2018, Registernr.
118. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTiG). *Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2021 - Geburtshilfe - Qualitätsindikatoren*. . 2022; Available from: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2021/pmgebh/DeQS_PM-GEBH_2021_BUAW_V01_2022-06-30.pdf (zuletzt abgerufen am 09.03.2023).
119. Melchior, H., D. Kurch-Bek, and M. Mund, *The Prevalence of Gestational Diabetes - A Population-Based Analysis of a Nationwide Screening Program*. Dtsch Arztebl Int, 2017. **114**(24): p. 412-418.
120. Stupin, J.H., U. Schäfer-Graf, and M. Hummel, *Diabetes in der Schwangerschaft: Praxisorientiertes Wissen zu Gestationsdiabetes, Diabetes mellitus Typ 1 und 2, MODY*. 2020: Walter de Gruyter GmbH & Co KG. S. 20.
121. Kim, S.S., et al., *Obstetric and Neonatal Risks Among Obese Women Without Chronic Disease*. Obstet Gynecol, 2016. **128**(1): p. 104-12.
122. Benhalima, K., et al., *The Risk for Glucose Intolerance after Gestational Diabetes Mellitus since the Introduction of the IADPSG Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Clin Med, 2019. **8**(9).
123. Li, Z., et al., *Incidence Rate of Type 2 Diabetes Mellitus after Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 170,139 Women*. J Diabetes Res, 2020. **2020**: p. 3076463.
124. Cho, G.J., et al., *Prepregnancy Factors as Determinants of the Development of Diabetes Mellitus After First Pregnancy*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(7): p. 2923-30.
125. Casagrande, S.S., B. Linder, and C.C. Cowie, *Prevalence of Gestational Diabetes and Subsequent Type 2 Diabetes Among U.S. Women*. Diabetes Res Clin Pract, 2018. **141**: p. 200-208.
126. Burlina, S., et al., *Gestational Diabetes Mellitus and Future Cardiovascular Risk: An Update*. International journal of endocrinology, 2016. **2016**.
127. Kramer, C.K., S. Campbell, and R. Retnakaran, *Gestational Diabetes and the Risk of Cardiovascular Disease in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Diabetologia, 2019. **62**: p. 905-914.

128. Kirkegaard, H., et al., *Breastfeeding and later maternal risk of hypertension and cardiovascular disease - The role of overall and abdominal obesity*. *Prev Med*, 2018. **114**: p. 140-148.
129. Peters, S.A.E., et al., *Breastfeeding and the Risk of Maternal Cardiovascular Disease: A Prospective Study of 300 000 Chinese Women*. *J Am Heart Assoc*, 2017. **6**(6).
130. Stuebe, A.M., et al., *Duration of Lactation and Incidence of Myocardial Infarction in Middle to Late Adulthood*. *Am J Obstet Gynecol*, 2009. **200**(2): p. 138.e1-8.
131. Rajaei, S., et al., *Breastfeeding Duration and the Risk of Coronary Artery Disease*. *J Womens Health (Larchmt)*, 2019. **28**(1): p. 30-36.
132. Peters, S.A., et al., *Parity, Breastfeeding and Risk of Coronary Heart Disease: A Pan-European Case-Cohort Study*. *Eur J Prev Cardiol*, 2016. **23**(16): p. 1755-1765.
133. Natland Fagerhaug, T., et al., *A Prospective Population-Based Cohort Study of Lactation and Cardiovascular Disease Mortality: The HUNT Study*. *BMC Public Health*, 2013. **13**: p. 1070.
134. Nguyen, B., et al., *Breastfeeding and Cardiovascular Disease Hospitalization and Mortality in Parous Women: Evidence From a Large Australian Cohort Study*. *J Am Heart Assoc*, 2019. **8**(6): p. e011056.
135. Schwarz, E.B., et al., *Lactation and Maternal Measures of Subclinical Cardiovascular Disease*. *Obstet Gynecol*, 2010. **115**(1): p. 41-8.
136. Gunderson, E.P., et al., *Lactation Duration and Midlife Atherosclerosis*. *Obstet Gynecol*, 2015. **126**(2): p. 381-90.
137. McClure, C.K., et al., *Lactation and Maternal Subclinical Cardiovascular Disease Among Premenopausal Women*. *Am J Obstet Gynecol*, 2012. **207**(1): p. 46.e1-8.
138. Lima, N.P., et al., *Breastfeeding and maternal cardiovascular risk factors: 1982 Pelotas Birth Cohort*. *Scientific reports*, 2019. **9**(1): p. 1-9.
139. Augoulea, A., et al., *Breastfeeding is Associated with Lower Subclinical Atherosclerosis in Postmenopausal Women*. *Gynecol Endocrinol*, 2020. **36**(9): p. 796-799.
140. Countouris, M.E., et al., *Lactation and Maternal Subclinical Atherosclerosis Among Women With and Without a History of Hypertensive Disorders of Pregnancy*. *J Womens Health (Larchmt)*, 2020. **29**(6): p. 789-798.
141. Stuebe, A.M., et al., *Duration of Lactation and Incidence of Maternal Hypertension: A Longitudinal Cohort Study*. *Am J Epidemiol*, 2011. **174**(10): p. 1147-58.
142. Ensenaer, R., et al., *Increased Hemoglobin A1c in Obese Pregnant Women After Exclusion of Gestational Diabetes*. *Clinical chemistry*, 2012. **58**(7): p. 1152-1154.
143. Ensenaer, R., et al., *Obese Nondiabetic Pregnancies and High Maternal Glycated Hemoglobin at Delivery as an Indicator of Offspring and Maternal Postpartum Risks: The Prospective PEACHES Mother-Child Cohort*. *Clin Chem*, 2015. **61**(11): p. 1381-90.
144. Gomes, D., et al., *Late-Pregnancy Dysglycemia in Obese Pregnancies after Negative Testing for Gestational Diabetes and Risk of Future Childhood Overweight: An Interim Analysis from a Longitudinal Mother-Child Cohort Study*. *PLoS medicine*, 2018. **15**(10): p. e1002681.
145. Winkler, G. and A. Doring, *Validation of a Short Qualitative Food Frequency List Used in Several German Large Scale Surveys*. *Z Ernährungswiss*, 1998. **37**(3): p. 234-41.
146. Rewers, M., et al., *The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study: 2018 Update*. *Curr Diab Rep*, 2018. **18**(12): p. 136.
147. Ensenaer, R., et al., *Effects of Suboptimal or Excessive Gestational Weight Gain on Childhood Overweight and Abdominal Adiposity: Results from a Retrospective Cohort Study*. *Int J Obes (Lond)*, 2013. **37**(4): p. 505-12.
148. Nehring, I., et al., *Gestational Diabetes Predicts the Risk of Childhood Overweight and Abdominal Circumference Independent of Maternal Obesity*. *Diabet Med*, 2013. **30**(12): p. 1449-56.
149. Gößwald, A., et al., *Die erste Welle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)*. 2013, Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
150. Holle, R., et al., *KORA-A Research Platform for Population Based Health Research*. *Das Gesundheitswesen*, 2005. **67**(S 01): p. 19-25.

151. Metzger, B.E., et al., *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy*. *Diabetes Care*, 2010. **33**(3): p. 676-82.
152. Schlembach, D., et al., *Hypertensive Pregnancy Disorders: Diagnosis and Therapy. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level)*. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 2019.
153. Robert Koch-Institut (Hrsg). *Stillverhalten. Faktenblatt zu KiGGS Welle 1: Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Erste Folgebefragung 2009 – 2012*. 2015; Available from: www.kiggs-studie.de (Stand: 02.09.2015) (zuletzt abgerufen am 09.03.2023).
154. Bohm, A., G. Ellsasser, and K. Ludecke, [*The Brandenburg Social Index: A Tool for Health and Social Reporting at Regional and Communal Levels in the Analysis of Data of School Beginners*]. *Gesundheitswesen*, 2007. **69**(10): p. 555-9.
155. Landgraf, R., et al., *Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Diabetes mellitus: Update 2022*. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 2022. **17**(S 02): p. S98-S110.
156. American Diabetes Association, 2. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019*. *Diabetes Care*, 2019. **42**(Suppl 1): p. S13-s28.
157. World Health Organization, *WHO STEPS Surveillance Manual: The WHO STEPwise Approach to Chronic Disease Risk Factor Surveillance*. 2005, Geneva: World Health Organization.
158. Peters, T., et al., *Validity of a short questionnaire to assess physical activity in 10 European countries*. *Eur J Epidemiol*, 2012. **27**(1): p. 15-25.
159. Perk, J., et al., *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*. *European heart journal*, 2012. **33**(13): p. 1635-1701.
160. Lampert, T., E.v.d. Lippe, and S. Müters, *Verbreitung des Rauchens in der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland*. 2013, Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
161. Mizia-Stec, K., et al., *The Indexes of Arterial Structure and Function in Women with Simple Obesity: A Preliminary Study*. *Heart Vessels*, 2008. **23**(4): p. 224-9.
162. Luzardo, L., et al., *24-h Ambulatory Recording of Aortic Pulse Wave Velocity and Central Systolic Augmentation: A Feasibility Study*. *Hypertension Research*, 2012. **35**(10): p. 980.
163. Lechosa-Muñiz, C., et al., *Factors Associated With Duration of Breastfeeding in Spain: A Cohort Study*. *Int Breastfeed J*, 2020. **15**(1): p. 79.
164. Gallegos, D., et al., *Understanding Breastfeeding Behaviours: A Cross-Sectional Analysis of Associated Factors in Ireland, the United Kingdom and Australia*. *Int Breastfeed J*, 2020. **15**(1): p. 103.
165. Asimaki, E., et al., *Main Biopsychosocial Factors Influencing Breastfeeding: A Systematic Review*. *Maedica (Bucur)*, 2022. **17**(4): p. 955-962.
166. Tracz, J. and D. Gajewska, *Factors Influencing the Duration of Breastfeeding among Polish Women*. *J Mother Child*, 2020. **24**(1): p. 39-46.
167. Lange, A., et al., *Breastfeeding Motivation in Pomerania: Survey of Neonates in Pomerania (SNIp-Study)*. *Int Breastfeed J*, 2016. **12**: p. 3.
168. Sayres, S. and L. Visentin, *Breastfeeding: Uncovering Barriers and Offering Solutions*. *Curr Opin Pediatr*, 2018. **30**(4): p. 591-596.
169. Bjørset, V.K., et al., *Socio-Economic Status and Maternal BMI Are Associated With Duration of Breast-Feeding of Norwegian Infants*. *Public Health Nutr*, 2018. **21**(8): p. 1465-1473.
170. Moran-Lev, H., et al., *Association of Socioeconomic Factors and Infant Nutrition Decisions: Breastfeeding and Type of Formula*. *Breastfeed Med*, 2021. **16**(7): p. 553-557.
171. Foster, S.F., et al., *Breastfeeding, Socioeconomic Status, and Long-Term Postpartum Weight Retention*. *Int Breastfeed J*, 2023. **18**(1): p. 1.

172. Much, D., et al., *Beneficial Effects of Breastfeeding in Women with Gestational Diabetes Mellitus*. *Mol Metab*, 2014. **3**(3): p. 284-92.
173. Nguyen, P.T.H., et al., *Gestational Diabetes Mellitus Reduces Breastfeeding Duration: A Prospective Cohort Study*. *Breastfeed Med*, 2019. **14**(1): p. 39-45.
174. Haile, Z.T., et al., *Combined Influence of Gestational Diabetes and Gestational Weight Gain on Exclusive Breastfeeding*. *Breastfeed Med*, 2019. **14**(8): p. 538-550.
175. Ng, S.K., et al., *Socioeconomic Disparities in Prepregnancy BMI and Impact on Maternal and Neonatal Outcomes and Postpartum Weight Retention: The EFHL Longitudinal Birth Cohort Study*. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2014. **14**: p. 314.
176. Jaacks, L.M., et al., *The Obesity Transition: Stages of the Global Epidemic*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019. **7**(3): p. 231-240.
177. Claassen, M.A., et al., *A Systematic Review of Psychosocial Explanations for the Relationship Between Socioeconomic Status and Body Mass Index*. *Appetite*, 2019. **132**: p. 208-221.
178. Zaninotto, P. and C. Lassale, *Socioeconomic Trajectories of Body Mass Index and Waist Circumference: Results From the English Longitudinal Study of Ageing*. *BMJ Open*, 2019. **9**(4): p. e025309.
179. Vieira, L.S., et al., *Socioeconomic Status Throughout Life and Body Mass Index: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Cad Saude Publica*, 2019. **35**(10): p. e00125518.
180. Saurel-Cubizolles, M.J., et al., *Exploring the Socioeconomic Disparities of Maternal Body Mass Index: A National Study in France*. *Eur J Public Health*, 2022. **32**(4): p. 528-534.
181. Puciato, D. and M. Rozpara, *Demographic and Socioeconomic Determinants of Body Mass Index in People of Working Age*. *Int J Environ Res Public Health*, 2020. **17**(21).
182. Smith, K.B. and M.S. Smith, *Obesity Statistics*. Primary care: clinics in office practice, 2016. **43**(1): p. 121-135.
183. Jura, M. and L.P. Kozak, *Obesity and Related Consequences to Ageing*. *AGE*, 2016. **38**(1): p. 23.
184. Williams, E.P., et al., *Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem*. *Current Obesity Reports*, 2015. **4**(3): p. 363-370.
185. An, R. and X. Xiang, *Age-Period-Cohort Analyses of Obesity Prevalence in US Adults*. *Public Health*, 2016. **141**: p. 163-169.
186. Matenchuk, B.A., et al., *TV Time, Physical Activity, Sedentary Behaviour and Cardiometabolic Biomarkers in Pregnancy-NHANES 2003-2006*. *Can J Public Health*, 2022. **113**(5): p. 726-735.
187. Acosta-Manzano, P., et al., *The Influence of Exercise, Lifestyle Behavior Components, and Physical Fitness on Maternal Weight Gain, Postpartum Weight Retention, and Excessive Gestational Weight Gain*. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2022. **32**(6): p. 425-438.
188. Tittlbach, S.A., et al., *The Relationship Between Physical Activity, Fitness, Physical Complaints and BMI in German Adults - Results of a Longitudinal Study*. *Eur J Sport Sci*, 2017. **17**(8): p. 1090-1099.
189. Ahmadi, M.N., et al., *Associations of Changes in Physical Activity and Diet With Incident Obesity and Changes in Adiposity: Longitudinal Findings From the UK Biobank*. *Prev Med*, 2023. **168**: p. 107435.
190. Cárdenas Fuentes, G., et al., *Association of Physical Activity With Body Mass Index, Waist Circumference and Incidence of Obesity in Older Adults*. *Eur J Public Health*, 2018. **28**(5): p. 944-950.
191. Cleven, L., et al., *Association Between Physical Activity and Longitudinal Change in Body Mass Index in Middle-Aged and Older Adults*. *BMC Public Health*, 2023. **23**(1): p. 202.
192. Awoke, M.A., et al., *The Profiling of Diet and Physical Activity in Reproductive Age Women and Their Association with Body Mass Index*. *Nutrients*, 2022. **14**(13).
193. Chin, S.H., C. Kahathuduwa, and M. Binks, *Physical Activity and Obesity: What We Know and What We Need to Know*. *Obesity Reviews*, 2016. **17**(12): p. 1226-1244.
194. Kestila, P., et al., *Socioeconomic Status, Cardiovascular Risk Factors, and Subclinical Atherosclerosis in Young Adults: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012. **32**(3): p. 815-21.

195. Wang, W., et al., *Trends in Nutritional Biomarkers by Demographic Characteristics Across 14 Years Among US Adults*. *Front Nutr*, 2021. **8**: p. 737102.
196. Desai, N.R., M. Farbaniec, and D.G. Karalis, *Nonadherence to Lipid-Lowering Therapy and Strategies to Improve Adherence in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease*. *Clin Cardiol*, 2023. **46**(1): p. 13-21.
197. Li, L., et al., *Associations of Socioeconomic Status and Healthy Lifestyle With Incidence of Dyslipidemia: A Prospective Chinese Governmental Employee Cohort Study*. *Front Public Health*, 2022. **10**: p. 878126.
198. Yadav, A.K., et al., *Relationship of Socio-Economic Inequality and Overweight With Non-communicable Diseases Risk Factors: A Study on Underprivileged Population*. *J Family Med Prim Care*, 2020. **9**(12): p. 5899-5905.
199. Shohaimi, S., et al., *Distribution of Lipid Parameters According to Different Socio-Economic Indicators- The EPIC-Norfolk Prospective Population Study*. *BMC Public Health*, 2014. **14**: p. 782.
200. Veghari, G., et al., *The Association Between Abdominal Obesity and Serum Cholesterol Level*. *Int J Appl Basic Med Res*, 2015. **5**(2): p. 83-6.
201. Ke, J., et al., *Exploring the Genetic Association between Obesity and Serum Lipid Levels Using Bivariate Methods*. *Twin Res Hum Genet*, 2022. **25**(6): p. 234-244.
202. Estuti, W., et al., *Relation of Body Mass Index, Waist Circumference, and Body Fat Percentage to Lipid Profile and Oxidative Stress Markers in Menopausal Women*. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2020. **66**(Supplement): p. S486-s493.
203. Drozek, D., et al., *Body Mass Index Change as a Predictor of Biometric Changes following an Intensive Lifestyle Modification Program*. *Adv Prev Med*, 2019. **2019**: p. 8580632.
204. Guardiola, M., et al., *Body Mass Index Correlates With Atherogenic Lipoprotein Profile Even in Nonobese, Normoglycemic, and Normolipidemic Healthy Men*. *J Clin Lipidol*, 2015. **9**(6): p. 824-831.e1.
205. Loprinzi, P.D., et al., *Association of Body Mass Index With Cardiovascular Disease Biomarkers*. *Am J Prev Med*, 2015. **48**(3): p. 338-44.
206. Benschop, L., J.J. Duvekot, and J.E. Roeters van Lennep, *Future Risk of Cardiovascular Disease Risk Factors and Events in Women after a Hypertensive Disorder of Pregnancy*. *Heart*, 2019. **105**(16): p. 1273-1278.
207. Groenhof, T.K.J., et al., *Preventing Cardiovascular Disease After Hypertensive Disorders of Pregnancy: Searching for the How and When*. *Eur J Prev Cardiol*, 2017. **24**(16): p. 1735-1745.
208. Ehrental, D.B., et al., *Cardiovascular Risk Factors One Year After a Hypertensive Disorder of Pregnancy*. *J Womens Health (Larchmt)*, 2015. **24**(1): p. 23-9.
209. Hermes, W., et al., *Biochemical cardiovascular risk factors after hypertensive pregnancy disorders: a systematic review and meta-analysis*. *Obstet Gynecol Surv*, 2012. **67**(12): p. 793-809.
210. Wen, C., et al., *Measurement of Lipid Profiles in the Early Postpartum Period After Hypertensive Disorders of Pregnancy*. *Journal of Clinical Lipidology*, 2019. **13**(6): p. 1008-1015.
211. Hermes, W., et al., *Cardiovascular Risk Factors in Women Who Had Hypertensive Disorders Late in Pregnancy: A Cohort Study*. *Am J Obstet Gynecol*, 2013. **208**(6): p. 474.e1-8.
212. Bull, F., et al., *Physical Activity for the Prevention of Cardiometabolic Disease*, in *Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders*, rd, et al., Editors. 2017, The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank.: Washington (DC).
213. Baillot, A., et al., *Effects of Lifestyle Interventions That Include a Physical Activity Component in Class II and III Obese Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *PLoS One*, 2015. **10**(4): p. e0119017.
214. Pilch, W.B., et al., *The Influence of a 12-Week Program of Physical Activity on Changes in Body Composition and Lipid and Carbohydrate Status in Postmenopausal Women*. *Prz Menopauzalny*, 2015. **14**(4): p. 231-7.

215. Silva, R.C., et al., *Physical Activity and Lipid Profile in the ELSA- Brasil Study*. Arq Bras Cardiol, 2016. **107**(1): p. 10-9.
216. Arija, V., et al., *Effectiveness of a Physical Activity Program on Cardiovascular Disease Risk in Adult Primary Health-Care Users: The "Pas-A-Pas" Community Intervention Trial*. BMC Public Health, 2017. **17**(1): p. 576.
217. Hyvärinen, M., et al., *Metabolic Health, Menopause, and Physical Activity-a 4-Year Follow-up Study*. Int J Obes (Lond), 2022. **46**(3): p. 544-554.
218. Patnode, C.D., et al., *U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews, in Behavioral Counseling Interventions to Promote a Healthy Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults Without Known Cardiovascular Disease Risk Factors: Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force*. 2022, Agency for Healthcare Research and Quality (US): Rockville (MD).
219. Sobik, S., et al., *Associations Between Maternal Physical Activity, Maternal Lipid Levels, and Infant Anthropometric Outcomes at Two Weeks of Age*. Matern Child Health J, 2023. **27**(1): p. 168-177.
220. Gökçay Canpolat, A., et al., *The Missing Link Between Inflammation and Arterial Stiffness Among Different Metabolic Phenotypes*. Int J Clin Pract, 2021. **75**(11): p. e14727.
221. Smith, C.J., et al., *Obesity as a Source of Endogenous Compounds Associated With Chronic Disease: A Review*. Toxicol Sci, 2020. **175**(2): p. 149-155.
222. Ellulu, M.S., et al., *Obesity Can Predict and Promote Systemic Inflammation in Healthy Adults*. Int J Cardiol, 2016. **215**: p. 318-24.
223. Kitahara, C.M., et al., *Body Mass Index, Physical Activity, and Serum Markers of Inflammation, Immunity, and Insulin Resistance*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. **23**(12): p. 2840-9.
224. McDade, T.W., et al., *Body Mass and the Epidemic of Chronic Inflammation in Early Mid-Adulthood*. Soc Sci Med, 2021. **281**: p. 114059.
225. Cohen, E., et al., *Markers of Chronic Inflammation in Overweight and Obese Individuals and the Role of Gender: A Cross-Sectional Study of a Large Cohort*. J Inflamm Res, 2021. **14**: p. 567-573.
226. Klasson, C.L., S. Sadhir, and H. Pontzer, *Daily Physical Activity Is Negatively Associated With Thyroid Hormone Levels, Inflammation, and Immune System Markers Among Men and Women in the NHANES Dataset*. PLoS One, 2022. **17**(7): p. e0270221.
227. Fuentes, G.C., et al., *Prospective Association of Physical Activity and Inflammatory Biomarkers in Older Adults From the PREDIMED-Plus Study With Overweight or Obesity and Metabolic Syndrome*. Clin Nutr, 2020. **39**(10): p. 3092-3098.
228. Fedewa, M.V., E.D. Hathaway, and C.L. Ward-Ritacco, *Effect of Exercise Training on C Reactive Protein: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised and Non-randomised Controlled Trials*. Br J Sports Med, 2017. **51**(8): p. 670-676.
229. Cheng, J., et al., *Compositional Isotemporal Substitution Analysis of Physical Activity, Sedentary Behaviour and Cardiometabolic Biomarkers in Us Adults: A Nationally Representative Study*. Eur J Sport Sci, 2023: p. 1-10.
230. Shakoor, H., et al., *The Benefits of Physical Activity in Middle-Aged Individuals for Cardiovascular Disease Outcomes*. Maturitas, 2023. **168**: p. 49-52.
231. Lin, P.C., et al., *The Risk Factors for Gestational Diabetes Mellitus: A Retrospective Study*. Midwifery, 2016. **42**: p. 16-20.
232. Malone, J.I. and B.C. Hansen, *Does Obesity Cause Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM)? or Is It the Opposite?* Pediatr Diabetes, 2019. **20**(1): p. 5-9.
233. Bell, J.A., M. Kivimaki, and M. Hamer, *Metabolically Healthy Obesity and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies*. Obes Rev, 2014. **15**(6): p. 504-15.
234. Piché, M.E., A. Tchernof, and J.P. Després, *Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases*. Circ Res, 2020. **126**(11): p. 1477-1500.
235. Gray, N., et al., *Relation Between BMI and Diabetes Mellitus and Its Complications Among Us Older Adults*. South Med J, 2015. **108**(1): p. 29-36.

236. Collier, A., et al., *Reported Prevalence of Gestational Diabetes in Scotland: The Relationship with Obesity, Age, Socioeconomic Status, Smoking and Macrosomia, and how many are we missing?* J Diabetes Investig, 2017. **8**(2): p. 161-167.
237. Zoungas, S., et al., *Impact of Age, Age at Diagnosis and Duration of Diabetes on the Risk of Macrovascular and Microvascular Complications and Death in Type 2 Diabetes.* Diabetologia, 2014. **57**(12): p. 2465-74.
238. Zuo, H., Z. Shi, and A. Hussain, *Prevalence, Trends and Risk Factors for the Diabetes Epidemic in China: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Diabetes Res Clin Pract, 2014. **104**(1): p. 63-72.
239. Ding, D., et al., *Risk Factors of Incident Type 2-Diabetes Mellitus Over a 3-Year Follow-Up: Results From a Large Australian Sample.* Diabetes Res Clin Pract, 2015. **108**(2): p. 306-15.
240. Qi, Y., et al., *Adulthood Socioeconomic Position and Type 2 Diabetes Mellitus-A Comparison of Education, Occupation, Income, and Material Deprivation: The Maastricht Study.* Int J Environ Res Public Health, 2019. **16**(8).
241. Wemrell, M., L. Bennet, and J. Merlo, *Understanding the Complexity of Socioeconomic Disparities in Type 2 Diabetes Risk: A Study of 4.3 Million People in Sweden.* BMJ Open Diabetes Res Care, 2019. **7**(1): p. e000749.
242. de Mestral, C., et al., *Thirteen-Year Trends in the Prevalence of Diabetes According to Socioeconomic Condition and Cardiovascular Risk Factors in a Swiss Population.* BMJ Open Diabetes Res Care, 2020. **8**(1).
243. Zhu, Y., L.H. Dekker, and J.O. Mierau, *Socio-Economic Gradients in Diagnosed and Undiagnosed Type 2 Diabetes and Its Related Health Complications.* Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2023. **33**(1): p. 90-94.
244. McIntyre, H.D., et al., *Gestational Diabetes Mellitus.* Nat Rev Dis Primers, 2019. **5**(1): p. 47.
245. Sliwiska-Mosson, M. and H. Milnerowicz, *The Impact of Smoking on the Development of Diabetes and Its Complications.* Diab Vasc Dis Res, 2017. **14**(4): p. 265-276.
246. Mehta, N., et al., *Excess Body Weight, Cigarette Smoking, and Type II Diabetes Incidence in the National FINRISK Studies.* Ann Epidemiol, 2020. **42**: p. 12-18.
247. Durlach, V., et al., *Smoking and Diabetes Interplay: A Comprehensive Review and Joint Statement.* Diabetes Metab, 2022. **48**(6): p. 101370.
248. Feferkorn, I., et al., *The Relationship of Smoking With Gestational Diabetes: A Large Population-Based Study and a Matched Comparison.* Reprod Biomed Online, 2023. **46**(2): p. 338-345.
249. Titova, O.E., et al., *Swedish Snuff (Snus), Cigarette Smoking, and Risk of Type 2 Diabetes.* Am J Prev Med, 2023.
250. Timpka, S., et al., *Postpregnancy BMI in the Progression From Hypertensive Disorders of Pregnancy to Type 2 Diabetes.* Diabetes Care, 2019. **42**(1): p. 44-49.
251. Zhao, G., et al., *Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Women With Prior Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Diabetologia, 2021. **64**(3): p. 491-503.
252. Boniol, M., et al., *Physical Activity and Change in Fasting Glucose and HbA1c: A Quantitative Meta-Analysis of Randomized Trials.* Acta Diabetol, 2017. **54**(11): p. 983-991.
253. Bennett, G., et al., *Supervised Physical Activity and the Incidence of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis.* J Matern Fetal Neonatal Med, 2023. **36**(1): p. 2155043.
254. Denche-Zamorano, Á., et al., *Physical Activity Reduces the Risk of Developing Diabetes and Diabetes Medication Use.* Healthcare (Basel), 2022. **10**(12).
255. Li, C., S. Shang, and W. Liang, *Physical Activity Types, Physical Activity Levels and Risk of Diabetes in General Adults: The NHANES 2007-2018.* Int J Environ Res Public Health, 2023. **20**(2).
256. Strain, T., et al., *Quantifying the Relationship Between Physical Activity Energy Expenditure and Incident Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study of Device-Measured Activity in 90,096 Adults.* Diabetes Care, 2023.
257. Hiscock, R., et al., *Socioeconomic Status and Smoking: A Review.* Ann N Y Acad Sci, 2012. **1248**: p. 107-23.

258. Csémy, L., H. Sovinová, and Z. Dvořáková, *Socioeconomic and Gender Inequalities in Smoking. Findings From the Czech National Tobacco Surveys 2012-2015*. Cent Eur J Public Health, 2018. **26**(1): p. 28-33.
259. Garrett, B.E., et al., *Socioeconomic Differences in Cigarette Smoking Among Sociodemographic Groups*. Prev Chronic Dis, 2019. **16**: p. E74.
260. Tönnies, T., et al., *Relative and Absolute Socioeconomic Inequality in Smoking: Time Trends in Germany From 1995 to 2013*. Ann Epidemiol, 2021. **53**: p. 89-94.e2.
261. Axelsson Fisk, S., et al., *Understanding the Complexity of Socioeconomic Disparities in Smoking Prevalence in Sweden: A Cross-Sectional Study Applying Intersectionality Theory*. BMJ Open, 2021. **11**(2): p. e042323.
262. Antza, C., R. Cifkova, and V. Kotsis, *Hypertensive complications of pregnancy: A clinical overview*. Metabolism, 2018. **86**: p. 102-111.
263. Stang, J. and L.G. Huffman, *Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Obesity, Reproduction, and Pregnancy Outcomes*. J Acad Nutr Diet, 2016. **116**(4): p. 677-91.
264. Marchi, J., et al., *Risks Associated with Obesity in Pregnancy, for the Mother and Baby: A Systematic Review of Reviews*. Obes Rev, 2015. **16**(8): p. 621-38.
265. Gasse, C., et al., *Body Mass Index and the Risk of Hypertensive Disorders of Pregnancy: The Great Obstetrical Syndromes (GOS) Study*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2019. **32**(7): p. 1063-1068.
266. Bicocca, M.J., et al., *Maternal Obesity and the Risk of Early-Onset and Late-Onset Hypertensive Disorders of Pregnancy*. Obstet Gynecol, 2020. **136**(1): p. 118-127.
267. Egeland, G.M., et al., *Preconception Cardiovascular Risk Factor Differences Between Gestational Hypertension and Preeclampsia: Cohort Norway Study*. Hypertension, 2016. **67**(6): p. 1173-80.
268. Antwi, E., et al., *Development and Validation of a Prediction Model for Gestational Hypertension in a Ghanaian Cohort*. BMJ Open, 2017. **7**(1): p. e012670.
269. Magee, L.A., et al., *Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary*. J Obstet Gynaecol Can, 2014. **36**(5): p. 416-41.
270. Umesawa, M. and G. Kobashi, *Epidemiology of Hypertensive Disorders in Pregnancy: Prevalence, Risk Factors, Predictors and Prognosis*. Hypertension Research, 2017. **40**(3): p. 213.
271. Zhang, H. and W. Wang, *Risk Factors and Adverse Pregnancy Outcomes in Older Pregnant Women With Hypertensive Disorders of Pregnancy*. J Obstet Gynaecol Res, 2022. **48**(7): p. 1710-1720.
272. Jordan, J. and A.L. Birkenfeld, *Cardiometabolic Crosstalk in Obesity-Associated Arterial Hypertension*. Rev Endocr Metab Disord, 2016. **17**(1): p. 19-28.
273. Suzuki, Y., et al., *Threshold of BMI for the Development of Hypertension among Japanese Adults*. J Nutr, 2022. **152**(11): p. 2565-2571.
274. Nagayoshi, M., et al., *BMI and Cardiometabolic Traits in Japanese: A Mendelian Randomization Study*. J Epidemiol, 2023.
275. Hong, X., et al., *Cardiometabolic Traits in Adult Twins: Heritability and BMI Impact with Age*. Nutrients, 2022. **15**(1).
276. Tang, N., et al., *The Effects of the Interaction Between BMI and Dyslipidemia on Hypertension in Adults*. Sci Rep, 2022. **12**(1): p. 927.
277. Zheng, M., et al., *Age, Arterial Stiffness, and Components of Blood Pressure in Chinese Adults*. Medicine (Baltimore), 2014. **93**(29): p. e262.
278. Lin, J.D., et al., *Identification of Normal Blood Pressure in Different Age Group*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(14): p. e3188.
279. Alhawari, H.H., et al., *Blood Pressure and Its Association with Gender, Body Mass Index, Smoking, and Family History among University Students*. Int J Hypertens, 2018. **2018**: p. 4186496.
280. Banegas, J.R., *Lack of Association Between Passive Smoking and Blood Pressure, Lipids, and Fasting Glucose*. J Hypertens, 2017. **35**(10): p. 1952-1954.
281. Papatthanasiou, G., et al., *Association of High Blood Pressure with Body Mass Index, Smoking and Physical Activity in Healthy Young Adults*. Open Cardiovasc Med J, 2015. **9**: p. 5-17.

282. Yun, M., et al., *Tobacco Smoking Strengthens the Association of Elevated Blood Pressure with Arterial Stiffness: The Bogalusa Heart Study*. J Hypertens, 2015. **33**(2): p. 266-74.
283. Zhao, B., et al., *Prevalence of Smoking Among Nurses and Its Association With Blood Pressure: A Cross-Sectional Study in 11 Cities of China*. Int J Nurs Pract, 2022: p. e13118.
284. Akpa, O.M., et al., *Passive Smoking Exposure and the Risk of Hypertension Among Non-smoking Adults: The 2015-2016 NHANES Data*. Clin Hypertens, 2021. **27**(1): p. 1.
285. Kaplan, R.C., et al., *Current Smoking Raises Risk of Incident Hypertension: Hispanic Community Health Study-Study of Latinos*. Am J Hypertens, 2021. **34**(2): p. 190-197.
286. Cundiff, J.M., et al., *Socioeconomic Status and Health: Education and Income are Independent and Joint Predictors of Ambulatory Blood Pressure*. J Behav Med, 2015. **38**(1): p. 9-16.
287. Neufcourt, L., et al., *Socioeconomic Disparities and Risk of Hypertension Among Older Americans: The Health and Retirement Study*. J Hypertens, 2021. **39**(12): p. 2497-2505.
288. Neufcourt, L., et al., *Gender Differences in the Association Between Socioeconomic Status and Hypertension in France: A Cross-Sectional Analysis of the CONSTANCES Cohort*. PLoS One, 2020. **15**(4): p. e0231878.
289. McDoom, M.M., et al., *Late Life Socioeconomic Status and Hypertension in an Aging Cohort: The Atherosclerosis Risk in Communities Study*. J Hypertens, 2018. **36**(6): p. 1382-1390.
290. Bann, D., et al., *Socioeconomic Inequalities in Blood Pressure: Co-ordinated Analysis of 147,775 Participants From Repeated Birth Cohort and Cross-Sectional Datasets, 1989 to 2016*. BMC Med, 2020. **18**(1): p. 338.
291. Blok, S., et al., *The Association Between Socioeconomic Status and Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Different Ethnic Groups: The Healthy Life in an Urban Setting Study*. J Hypertens, 2022. **40**(5): p. 897-907.
292. Hauspurg, A., et al., *Risk of Hypertension and Abnormal Biomarkers in the First Year Postpartum Associated with Hypertensive Disorders of Pregnancy Among Overweight and Obese Women*. Pregnancy Hypertens, 2019. **15**: p. 1-6.
293. Traylor, J., et al., *Risk Perception of Future Cardiovascular Disease in Women Diagnosed With a Hypertensive Disorder of Pregnancy*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016. **29**(13): p. 2067-72.
294. Black, M.H., et al., *Hypertensive Disorders First Identified in Pregnancy Increase Risk for Incident Prehypertension and Hypertension in the Year After Delivery*. J Hypertens, 2016. **34**(4): p. 728-35.
295. Boucheron, P., et al., *Hypertensive Disorders of Pregnancy and Onset of Chronic Hypertension in France: The Nationwide CONCEPTION Study*. Eur Heart J, 2022. **43**(35): p. 3352-3361.
296. Xu, J., et al., *The Association Between Hypertensive Disorders in Pregnancy and the Risk of Developing Chronic Hypertension*. Front Cardiovasc Med, 2022. **9**: p. 897771.
297. Li, A.L., et al., *The Effect of Body Mass Index and Its Interaction with Family History on Hypertension: A Case-Control Study*. Clin Hypertens, 2019. **25**: p. 6.
298. Honda, M., et al., *Association of Family History of Type 2 Diabetes With Blood Pressure and Resting Heart Rate in Young Normal Weight Japanese Women*. Diabetol Int, 2022. **13**(1): p. 220-225.
299. Queiroz, M.G., et al., *Influence of Family History of Hypertension on Blood Pressure and Heart Rate Variability in Young Adults: A Meta-Analysis*. Blood Press Monit, 2022. **27**(4): p. 259-271.
300. Ackerman-Banks, C.M., et al., *Use of Family History of Cardiovascular Disease or Chronic Hypertension to Better Identify Who Needs Postpartum Cardiovascular Risk Screening*. Am J Obstet Gynecol MFM, 2023. **5**(3): p. 100850.
301. Rysz, J., et al., *Hypertension - Current Natural Strategies to Lower Blood Pressure*. Curr Pharm Des, 2017. **23**(17): p. 2453-2461.
302. Borjesson, M., et al., *Physical Activity and Exercise Lower Blood Pressure in Individuals with Hypertension: Narrative Review of 27 RCTs*. Br J Sports Med, 2016. **50**(6): p. 356-61.

303. Liu, X., et al., *Dose-Response Association Between Physical Activity and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies*. *Hypertension*, 2017. **69**(5): p. 813-820.
304. Pescatello, L.S., et al., *Physical Activity to Prevent and Treat Hypertension: A Systematic Review*. *Med Sci Sports Exerc*, 2019. **51**(6): p. 1314-1323.
305. MacDonald, C.J., et al., *Associations Between Physical Activity and Incident Hypertension Across Strata of Body Mass Index: A Prospective Investigation in a Large Cohort of French Women*. *J Am Heart Assoc*, 2020. **9**(23): p. e015121.
306. Kang, J., et al., *Risk of Incident Hypertension According to Physical Activity and Temporal Changes in Weight*. *Am J Hypertens*, 2021. **34**(2): p. 212-219.
307. Tian, Y. and Y. Zhang, *The Relationship Between Hypertension and Physical Activity in Middle-Aged and Older Adults Controlling for Demographic, Chronic Disease, and Mental Health Variables*. *Medicine (Baltimore)*, 2022. **101**(47): p. e32092.
308. Li, C., et al., *Smoke Exposure Reduces the Protective Effect of Physical Activity on Hypertension: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013-2018*. *Int J Environ Res Public Health*, 2023. **20**(3).
309. Qu, B. and T. Qu, *Causes of Changes in Carotid Intima-Media Thickness: A Literature Review*. *Cardiovasc Ultrasound*, 2015. **13**: p. 46.
310. Magnussen, C.G., *Carotid Artery Intima-Media Thickness and Hypertensive Heart Disease: A Short Review*. *Clin Hypertens*, 2017. **23**: p. 7.
311. Fortier, C., M.P. Desjardins, and M. Agharazii, *Aortic-Brachial Pulse Wave Velocity Ratio: A Measure of Arterial Stiffness Gradient Not Affected by Mean Arterial Pressure*. *Pulse (Basel)*, 2018. **5**(1-4): p. 117-124.
312. Cai, P., et al., *Effect of White-Coat Hypertension on Arterial Stiffness: A Meta-Analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2018. **97**(42): p. e12888.
313. Spronck, B., et al., *Options for Dealing with Pressure Dependence of Pulse Wave Velocity as a Measure of Arterial Stiffness: An Update of Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and CAVIO*. *Pulse (Basel)*, 2018. **5**(1-4): p. 106-114.
314. Zhang, Z., et al., *Comparing Differences and Correlation Between 24-Hour Ambulatory Blood Pressure and Office Blood Pressure Monitoring in Patients With Untreated Hypertension*. *J Int Med Res*, 2021. **49**(6): p. 3000605211016144.
315. Keehn, L., et al., *Relation of Pulse Wave Velocity to Contemporaneous and Historical Blood Pressure in Female Twins*. *Hypertension*, 2023. **80**(2): p. 361-369.
316. Lucas-Herald, A.K. and C. Delles, *Carotid Intima-Media Thickness Is Associated With Obesity and Hypertension in Young People*. *Hypertension*, 2022. **79**(6): p. 1177-1179.
317. Garibay-Nieto, N., et al., *Comparison of Carotid Intima-Media Thickness in Children and Adults With and Without Obesity: A Hysteresis Model*. *Endocr Pract*, 2022. **28**(3): p. 315-320.
318. Dalmas, E., et al., *Intima-Media Thickness in Severe Obesity: Links with BMI and Metabolic Status but not with Systemic or Adipose Tissue Inflammation*. *Diabetes Care*, 2013. **36**(11): p. 3793-802.
319. Tolosa-Álvarez, S., et al., *Association Between Arterial Stiffness and Fat Mass in Patients With Obesity*. *Rev Clin Esp (Barc)*, 2023.
320. Park, H.Y., et al., *Comparison of Vascular Function, Cardiometabolic Parameters, Hemorheological Function, and Cardiorespiratory Fitness Between Middle-Aged Korean Women With and Without Obesity-A Pilot Study*. *Front Physiol*, 2022. **13**: p. 809029.
321. Ghosh, A., et al., *Impact of Cardiovascular Factors on Pulse Wave Velocity and Total Vascular Resistance in Different Age Group Patients with Cardiovascular Disorders*. *Curr Aging Sci*, 2019. **11**(4): p. 261-268.
322. van den Munckhof, I.C.L., et al., *Relation between Age and Carotid Artery Intima-Medial Thickness: A Systematic Review*. *Clin Cardiol*, 2018. **41**(5): p. 698-704.
323. Munakata, M., *Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity: Background, Method, and Clinical Evidence*. *Pulse (Basel)*, 2016. **3**(3-4): p. 195-204.
324. Mori, R., et al., *Cutoff Values of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity for Atherosclerotic Risks by Age and Sex in the Japanese General Population*. *J Atheroscler Thromb*, 2022.

325. Hansen, K., et al., *The Effect of Smoking on Carotid Intima-Media Thickness Progression Rate and Rate of Lumen Diameter Reduction*. Eur J Intern Med, 2016. **28**: p. 74-9.
326. Camplain, R., et al., *Smoking Behaviors and Arterial Stiffness Measured by Pulse Wave Velocity in Older Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. Am J Hypertens, 2016. **29**(11): p. 1268-1275.
327. Ato, D. and T. Sawayama, *Factors Associated with High Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in Non-Hypertensive and Appropriately Treated Hypertensive Patients with Atherosclerotic Risk Factors*. Vasc Health Risk Manag, 2017. **13**: p. 383-392.
328. Mozos, I., et al., *Gender Differences of Arterial Stiffness and Arterial Age in Smokers*. Int J Environ Res Public Health, 2017. **14**(6).
329. Wang, T., et al., *The Mediating Role of Inflammation in the Association Between Cigarette Smoking and Intima-Media Thickness: The Guangzhou Biobank Cohort Study*. Medicine (Baltimore), 2020. **99**(8): p. e19207.
330. Rastogi, T., et al., *Impact of Smoking on Cardiovascular Risk and Premature Ageing: Findings from the STANISLAS Cohort*. Atherosclerosis, 2022. **346**: p. 1-9.
331. Tedesco, C.C., et al., *Association of Lifelong Occupation and Educational Level with Subclinical Atherosclerosis in Different European Regions. Results from the IMPROVE Study*. Atherosclerosis, 2018. **269**: p. 129-137.
332. Thurston, R.C., et al., *Low Socioeconomic Status Over 12 Years and Subclinical Cardiovascular Disease: The Study of Women's Health across the Nation*. Stroke, 2014. **45**(4): p. 954-60.
333. Trudel, X., et al., *Socioeconomic Status, Education, and Aortic Stiffness Progression over 5 Years: The Whitehall II Prospective Cohort Study*. J Hypertens, 2016. **34**(10): p. 2038-44.
334. Spikes, T.A., et al., *Association of Socioeconomic Status With Arterial Stiffness in Older African American and White Adults: The ARIC Study Cohort*. Am J Prev Cardiol, 2023. **13**: p. 100469.
335. Kim, H.L., et al., *Relationship of Socioeconomic Status to Arterial Stiffness: Comparison Between Medical Aid Beneficiaries and National Health Insurance Beneficiaries*. Am J Hypertens, 2020. **33**(8): p. 718-725.
336. Li, J.-W., et al., *Association of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) with Subclinical Atherosclerosis: a Systemic Review and Meta-analysis*. BMC Cardiovascular Disorders, 2014. **14**(1): p. 132.
337. Karoli, R., et al., *Assessment of Noninvasive Risk Markers of Subclinical Atherosclerosis in Premenopausal Women with Previous History of Gestational Diabetes Mellitus*. Heart Views, 2015. **16**(1): p. 13-8.
338. Vilmi-Kerala, T., et al., *Subclinical Inflammation Associated with Prolonged TIMP-1 Upregulation and Arterial Stiffness After Gestational Diabetes Mellitus: A Hospital-Based Cohort Study*. Cardiovasc Diabetol, 2017. **16**(1): p. 49.
339. Lekva, T., et al., *Aortic Stiffness and Cardiovascular Risk in Women with Previous Gestational Diabetes Mellitus*. PLoS One, 2015. **10**(8): p. e0136892.
340. Sonaglioni, A., et al., *Prognostic Indicators of Persistent Carotid Intima-Media Thickness Increase in Postpartum Period in a Population of Normotensive Women With Gestational Diabetes Mellitus*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2022. **269**: p. 47-54.
341. Zhou, M., et al., *Association Between Hemoglobin A(1C) And Asymptomatic Carotid Intima-Media Thickness in Middle-Aged and Elderly Populations Without Diabetes*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2022. **32**(6): p. 1463-1469.
342. Theofilis, P., et al., *The Association of Diabetes Mellitus With Carotid Atherosclerosis and Arterial Stiffness in the Corinthia Study*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2022. **32**(3): p. 567-576.
343. Faintuch, J., et al., *Systemic Inflammation and Cardiovascular Risk Factors: Are Morbidly Obese Subjects Different?* Obes Surg, 2008. **18**(7): p. 854-62.
344. Koskinen, J., et al., *Conventional Cardiovascular Risk Factors and Metabolic Syndrome in Predicting Carotid Intima-Media Thickness Progression in Young Adults: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study*. Circulation, 2009. **120**(3): p. 229-36.

345. Chung, T.H., et al., *High Triglyceride to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Arterial Stiffness in Postmenopausal Korean Women*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2019. **21**(3): p. 399-404.
346. Li, G., et al., *Small Dense Low Density Lipoprotein-Cholesterol and Cholesterol Ratios to Predict Arterial Stiffness Progression in Normotensive Subjects over a 5-year Period*. Lipids Health Dis, 2018. **17**(1): p. 27.
347. Çırakoğlu Ö, F. and A.S. Yılmaz, *Systemic Immune-Inflammation Index Is Associated With Increased Carotid Intima-Media Thickness in Hypertensive Patients*. Clin Exp Hypertens, 2021. **43**(6): p. 565-571.
348. Gomez-Marcos, M.A., et al., *Relationships Between High-Sensitive C-Reactive Protein and Markers of Arterial Stiffness in Hypertensive Patients. Differences by Sex*. BMC Cardiovasc Disord, 2012. **12**: p. 37.
349. Wang, X., et al., *Relationships Between HDL-C, hs-CRP, With Central Arterial Stiffness in Apparently Healthy People Undergoing a General Health Examination*. PLoS One, 2013. **8**(12): p. e81778.
350. Kim, M., et al., *Age-Specific Determinants of Pulse Wave Velocity among Metabolic Syndrome Components, Inflammatory Markers, and Oxidative Stress*. J Atheroscler Thromb, 2018. **25**(2): p. 178-185.
351. Nilsson Wadström, B., et al., *Aortic Stiffness, Inflammation, and Incidence of Cardiovascular Events in Elderly Participants From the General Population*. Angiology, 2022. **73**(1): p. 51-59.
352. Raggi, P., et al., *Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis and Therapeutic Interventions*. Atherosclerosis, 2018. **276**: p. 98-108.
353. Benschop, L., et al., *Early Pregnancy Cardiovascular Health and Subclinical Atherosclerosis*. J Am Heart Assoc, 2019. **8**(15): p. e011394.
354. Milic, N.M., et al., *Preclinical Atherosclerosis at the Time of Pre-Eclamptic Pregnancy and up to 10 Years Postpartum: Systematic Review and Meta-Analysis*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017. **49**(1): p. 110-115.
355. Janzarik, W.G., et al., *No Long-Term Impairment of Cerebral Autoregulation After Preeclampsia*. Pregnancy Hypertens, 2018. **13**: p. 171-173.
356. Karkkainen, H., et al., *Ambulatory Arterial Stiffness Index and Nocturnal Blood Pressure Dipping in Pregnancies Complicated by Hypertension*. Clin Physiol Funct Imaging, 2014. **34**(1): p. 39-46.
357. Mannaerts, D., et al., *Oxidative Stress in Healthy Pregnancy and Preeclampsia Is Linked to Chronic Inflammation, Iron Status and Vascular Function*. PLoS One, 2018. **13**(9): p. e0202919.
358. Grand'Maison, S., et al., *Markers of Vascular Dysfunction After Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Hypertension, 2016. **68**(6): p. 1447-1458.
359. Sadasivam, K., et al., *Carotid Artery Intima-Media Thickness in Young Adults with Family History of Coronary Artery Disease*. J Clin Diagn Res, 2015. **9**(9): p. Cc01-4.
360. Kashani, M., et al., *A Systematic Approach Incorporating Family History Improves Identification of Cardiovascular Disease Risk*. J Cardiovasc Nurs, 2015. **30**(4): p. 292-7.
361. Wilkins, J.T., et al., *Associations Between a Parental History of Premature Cardiovascular Disease and Coronary Artery Calcium and Carotid Intima-Media Thickness: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study*. Eur J Prev Cardiol, 2014. **21**(5): p. 601-7.
362. Fatehali, A.A., M. Gottsater, and P.M. Nilsson, *Family History of Cardiometabolic Diseases and Its Association with Arterial Stiffness in the Malmo Diet Cancer Cohort*. J Hypertens, 2017. **35**(11): p. 2262-2267.
363. Chu, C., et al., *Associations of Risk Factors in Childhood with Arterial Stiffness 26 Years Later: The Hanzhong Adolescent Hypertension Cohort*. J Hypertens, 2017. **35 Suppl 1**: p. S10-s15.
364. Liu, J., et al., *Arterial Stiffness Is Increased in Healthy Subjects with a Positive Family History of Hypertension*. Clin Exp Hypertens, 2015. **37**(8): p. 622-6.

365. Shim, S.Y., et al., *Association Between a Family History of Diabetes and Carotid Artery Atherosclerosis in Korean Adults*. *Epidemiol Health*, 2021. **43**: p. e2021049.
366. Wexler, Y., et al., *Familial Tendency for Hypertension Is Associated With Increased Vascular Stiffness*. *J Hypertens*, 2021. **39**(4): p. 627-632.
367. Vandercappellen, E.J., et al., *Association of the Amount and Pattern of Physical Activity With Arterial Stiffness: The Maastricht Study*. *J Am Heart Assoc*, 2020. **9**(20): p. e017502.
368. Theofilis, P., et al., *The Association of Physical Activity with Arterial Stiffness and Inflammation: Insight from the "Corinthia" Study*. *Angiology*, 2022. **73**(8): p. 716-723.
369. Zhou, W.S., et al., *Comparing the Effects of Different Exercises on Blood Pressure and Arterial Stiffness in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Exp Gerontol*, 2023. **171**: p. 111990.
370. Chen, L., et al., *Physical Activity and Carotid Atherosclerosis Risk Reduction in Population With High Risk for Cardiovascular Diseases: A Cross-Sectional Study*. *BMC Public Health*, 2022. **22**(1): p. 250.
371. Stamatelopoulos, K., et al., *Physical Activity Is Associated With Lower Arterial Stiffness in Normal-Weight Postmenopausal Women*. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2020. **22**(9): p. 1682-1690.
372. Lee, J., et al., *The Association of Physical Activity With Carotid Intima Media Thickening in a Healthy Older Population: Cooper Center Longitudinal Study*. *J Aging Phys Act*, 2019: p. 1-7.
373. Jin, Y., et al., *Association between Obesity and Carotid Intima-Media Thickness in Korean Office Workers: The Mediating Effect of Physical Activity*. *Biomed Res Int*, 2018. **2018**: p. 4285038.
374. Greenland, S., J. Pearl, and J.M. Robins, *Causal Diagrams for Epidemiologic Research*. *Epidemiology*, 1999. **10**(1): p. 37-48.
375. Textor, J., J. Hardt, and S. Knüppel, *DAGitty: A Graphical Tool for Analyzing Causal Diagrams*. *Epidemiology*, 2011. **22**(5): p. 745.
376. Tibshirani, R., *Regression Shrinkage and Selection via the Lasso*. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 1996. **58**(1): p. 267-288.
377. *The R Project for Statistical Computing*. Available from: <https://www.r-project.org/> (zuletzt abgerufen am 09.03.2023).
378. Countouris, M.E., et al., *Effects of Lactation on Postpartum Blood Pressure among Women with Gestational Hypertension and Preeclampsia*. *Am J Obstet Gynecol*, 2016. **215**(2): p. 241.e1-8.
379. Gunderson, E.P.Q., Charles P. Jr; Ning, Xian; Jacobs, David R. Jr; Gross, Myron; Goff, David C. Jr; Pletcher, Mark J.; Lewis, Cora E. Less, *Corrections to: Lactation Duration and Midlife Atherosclerosis*. *Obstetrics & Gynecology*, 2015. **126**(5): p. 1111.
380. Santos, S., et al., *Impact of Maternal Body Mass Index and Gestational Weight Gain on Pregnancy Complications: An Individual Participant Data Meta-Analysis of European, North American, and Australian Cohorts*. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2019.
381. Egan, A.M., et al., *Epidemiology of Gestational Diabetes Mellitus According To IADPSG/WHO 2013 Criteria Among Obese Pregnant Women in Europe*. *Diabetologia*, 2017. **60**(10): p. 1913-1921.
382. Bundesministerium für Gesundheit, *Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien): Einführung eines Screenings auf Gestationsdiabetes*. *BAnz. Nr. 36 (S. 914)*, 2012.
383. Mogos, M.F., et al., *Hypertensive Disorders of Pregnancy and Postpartum Readmission in the United States: National Surveillance of the Revolving Door*. *J Hypertens*, 2018. **36**(3): p. 608-618.
384. Bohiltea, R.E., et al., *Impact of Obesity on the Prognosis of Hypertensive Disorders in Pregnancy*. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2020. **20**(3): p. 2423-2428.
385. Antsaklis, A., *Obesity in Pregnancy: A New Chapter in Obstetrics*. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2021. **15**(1): p. 43-48.

386. Sánchez-Lechuga, B., et al., *Usefulness of Blood Pressure Monitoring in Patients With Gestational Diabetes Mellitus*. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* (English ed.), 2018. **65**(7): p. 394-401.
387. McIntyre, H.D., et al., *Hyperglycemia in Pregnancy and Women's Health in the 21st Century*. *Int J Environ Res Public Health*, 2022. **19**(24).
388. Böhm, A., G. Ellsäßer, and K. Lüdecke, *Der Brandenburger Sozialindex: ein Werkzeug für die Gesundheits-und Sozialberichterstattung auf Landes-und kommunaler Ebene bei der Analyse von Einschülerdaten*. *Das Gesundheitswesen*, 2007. **69**(10): p. 555-559.
389. Lampert, T., et al., *Messung des sozioökonomischen Status in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGSI)*. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 2013. **56**(5-6): p. 631-636.
390. Lampert, T., et al., *Messung des Sozioökonomischen Status in der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA)*. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 2013. **56**(1): p. 131-143.
391. Price, K.N., et al., *Facilitating Clinical Trials Participation of Low Socioeconomic Status Patients*. *Dermatology*, 2021. **237**(5): p. 843-846.
392. Saphner, T., et al., *Clinical Trial Participation Assessed by Age, Sex, Race, Ethnicity, and Socioeconomic Status*. *Contemp Clin Trials*, 2021. **103**: p. 106315.
393. Lampert, T., et al., *Sozioökonomischer Status und Gesundheit*. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 2013. **56**(5-6): p. 814-821.
394. Robert Koch-Institut, *Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland Aktuell 2010"*. 2012, Robert Koch-Institut. p. 188.
395. Richter, A., et al., *Gesundheitsfördernde Verhaltensweisen bei Erwachsenen in Deutschland—Ergebnisse der Studie GEDA 2019/2020-EHIS*. 2021.
396. Lampert, T., *Soziale Determinanten des Tabakkonsums bei Erwachsenen in Deutschland*. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 2010. **53**(2): p. 108-116.
397. Cust, A.E., et al., *Validity and Repeatability of the Epic Physical Activity Questionnaire: A Validation Study Using Accelerometers as an Objective Measure*. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 2008. **5**(1): p. 33.
398. Hoebel, J., et al., *Sozioökonomische Unterschiede in der körperlich-sportlichen Aktivität von Erwerbstätigen im mittleren Lebensalter*. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 2016. **59**(2): p. 188-196.
399. Zahn, K., et al., *Body Fat Distribution and Risk of Incident Ischemic Stroke in Men and Women Aged 50 to 74 Years From the General Population. The KORA Augsburg Cohort Study*. *PloS one*, 2018. **13**(2).
400. Hivert, M.-F., et al., *Insulin Resistance Influences the Association of Adiponectin Levels With Diabetes Incidence in Two Population-Based Cohorts: The Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) S4/F4 Study and the Framingham Offspring Study*. *Diabetologia*, 2011. **54**(5): p. 1019-1024.
401. Classen, T.J. and O. Thompson, *Genes and the Intergenerational Transmission of BMI and Obesity*. *Economics & Human Biology*, 2016. **23**: p. 121-133.
402. Mach, F., et al., *2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) And European Atherosclerosis Society (EAS)*. *European Heart Journal*, 2019. **41**(1): p. 111-188.
403. Mihaylova, B., et al., *The Effects of Lowering LDL Cholesterol With Statin Therapy in People at Low Risk of Vascular Disease: Meta-Analysis of Individual Data From 27 Randomised Trials*. 2012.
404. Aleksandrova, K., D. Mozaffarian, and T. Pischon, *Addressing the Perfect Storm: Biomarkers in Obesity and Pathophysiology of Cardiometabolic Risk*. *Clin Chem*, 2018. **64**(1): p. 142-153.
405. Schäffler, A., *Rolle der Metaflammation als systemische Manifestation bei Stoffwechselerkrankungen*. *Die Innere Medizin*, 2022.
406. Choi, J., L. Joseph, and L. Pilote, *Obesity and C-Reactive Protein in Various Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Obesity reviews*, 2013. **14**(3): p. 232-244.

407. Neuhauser, H., R. Kuhnert, and S. Born, *12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland*. Journal of Health Monitoring, 2017: p. 2(1): 57–63. .
408. Neuhauser, H., et al., *Hypertension in Germany - Data from Seven Population-Based Epidemiological Studies (1994–2012)*. Dtsch Arztebl Int, 2016: p. 113: 809–15.
409. El Meouchy, P., et al., *Hypertension Related to Obesity: Pathogenesis, Characteristics and Factors for Control*. Int J Mol Sci, 2022. **23**(20).
410. Huang, Y., et al., *Association of All-Cause and Cardiovascular Mortality With Prehypertension: A Meta-Analysis*. American heart journal, 2014. **167**(2): p. 160-168. e1.
411. Kotsis, V.T., et al., *Impact of Obesity in Intima Media Thickness of Carotid Arteries*. Obesity (Silver Spring), 2006. **14**(10): p. 1708-15.
412. Maher, V., et al., *Association of Central Obesity with Early Carotid Intima-Media Thickening is Independent of that from other Risk Factors*. Int J Obes (Lond), 2009. **33**(1): p. 136-43.
413. Berni, A., et al., *Effect of Vascular Risk Factors on Increase in Carotid and Femoral Intima-Media Thickness. Identification of a Risk Scale*. Atherosclerosis, 2011. **216**(1): p. 109-14.
414. De Michele, M., et al., *Association of Obesity and Central Fat Distribution with Carotid Artery Wall Thickening in Middle-Aged Women*. Stroke, 2002. **33**(12): p. 2923-8.
415. Stevens, J., et al., *Impact of Body Mass Index on Changes in Common Carotid Artery Wall Thickness*. Obes Res, 2002. **10**(10): p. 1000-7.
416. Reed, D., K.M. Dwyer, and J.H. Dwyer, *Abdominal Obesity and Carotid Artery Wall Thickness. The Los Angeles Atherosclerosis Study*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2003. **27**(12): p. 1546-51.
417. Oliveira, G.M., et al., *Association between Carotid Intima-media Thickness and Early-onset Coronary Artery Disease: Does the site of Sonographic Evaluation Matter?* Heart Lung Circ, 2015. **24**(9): p. 932-5.
418. Mancia, G., et al., *2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension*. Journal of hypertension, 2007. **25**(9): p. 1751-1762.
419. European Society of Cardiology, *Determinants of Pulse Wave Velocity in Healthy People and in the Presence of Cardiovascular Risk Factors: 'Establishing Normal and Reference Values'*. Eur Heart J, 2010. **31**(19): p. 2338-50.
420. Vianna, C.A., et al., *Association of Pulse Wave Velocity With Body Fat Measures at 30 Y of Age*. Nutrition, 2019. **61**: p. 38-42.
421. Cecelja, M., et al., *Association of Pulse Wave Velocity and Intima-Media Thickness With Cardiovascular Risk Factors in Young Adults*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2020. **22**(2): p. 174-184.
422. Tang, B., et al., *Relationship Between Body Mass Index and Arterial Stiffness in a Health Assessment Chinese Population*. Medicine (Baltimore), 2020. **99**(3): p. e18793.
423. Kuznetsova, T.Y., et al., *The 24-Hour Pulse Wave Velocity, Aortic Augmentation Index, and Central Blood Pressure in Normotensive Volunteers*. Vasc Health Risk Manag, 2014. **10**: p. 247-51.
424. Pal, S. and S. Radavelli-Bagatini, *Association of Arterial Stiffness With Obesity in Australian Women: A Pilot Study*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2013. **15**(2): p. 118-23.
425. Guimarães Filho, G.C., L.T. Silva, and R.M.C. Silva, *Correlation among Waist Circumference and Central Measures of Blood Pressure*. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2022.
426. Qu, G., et al., *Association Between Duration of Breastfeeding and Maternal Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Breastfeed Med, 2018. **13**(5): p. 318-326.
427. Rameez, R.M., et al., *Association of Maternal Lactation With Diabetes and Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Netw Open, 2019. **2**(10): p. e1913401.
428. Zhang, B.Z., et al., *Breastfeeding and Maternal Hypertension and Diabetes: A Population-Based Cross-Sectional Study*. Breastfeed Med, 2015. **10**(3): p. 163-7.
429. Lupton, S.J., et al., *Association Between Parity and Breastfeeding with Maternal High Blood Pressure*. Am J Obstet Gynecol, 2013. **208**(6): p. 454.e1-7.
430. Schwarz, E.B., et al., *Duration of Lactation and Risk Factors for Maternal Cardiovascular Disease*. Obstet Gynecol, 2009. **113**(5): p. 974-82.

431. Park, S. and N.K. Choi, *Breastfeeding and Maternal Hypertension*. Am J Hypertens, 2018. **31**(5): p. 615-621.
432. Lee, S.Y., et al., *Does Long-Term Lactation Protect Premenopausal Women Against Hypertension Risk? A Korean Women's Cohort Study*. Prev Med, 2005. **41**(2): p. 433-8.
433. Groer, M.W., et al., *Breastfeeding Status and Maternal Cardiovascular Variables across the Postpartum*. J Womens Health (Larchmt), 2013. **22**(5): p. 453-9.
434. Natland, S.T., et al., *Lactation and Cardiovascular Risk Factors in Mothers in a Population-Based Study: The HUNT-Study*. Int Breastfeed J, 2012. **7**(1): p. 8.
435. Oken, E., et al., *Effects of an Intervention to Promote Breastfeeding on Maternal Adiposity and Blood Pressure at 11.5 y Postpartum: Results from the Promotion of Breastfeeding Intervention Trial, a Cluster-Randomized Controlled Trial*. Am J Clin Nutr, 2013. **98**(4): p. 1048-56.
436. Chow, C.K., et al., *Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries*. Jama, 2013. **310**(9): p. 959-968.
437. Chetwynd, E.M., et al., *Cumulative lactation and onset of hypertension in African-American women*. American journal of epidemiology, 2017. **186**(8): p. 927-934.
438. Pérez-Roncero, G.R., et al., *Association of Breastfeeding Duration With Carotid Intima-Media Thickness in Later Life: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Gynecological Endocrinology, 2021. **37**(9): p. 778-784.
439. McEniery, C.M., et al., *The Impact of Cardiovascular Risk Factors on Aortic Stiffness and Wave Reflections Depends on Age: The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT III)*. Hypertension, 2010. **56**(4): p. 591-597.
440. Stoner, L., et al., *Should the Augmentation Index Be Normalized to Heart Rate?* Journal of atherosclerosis and thrombosis, 2014. **21**(1): p. 11-16.
441. Stuebe, A.M. and J.W. Rich-Edwards, *The Reset Hypothesis: Lactation and Maternal Metabolism*. Am J Perinatol, 2009. **26**(1): p. 81-8.
442. Corrales, P., A. Vidal-Puig, and G. Medina-Gómez, *Obesity and Pregnancy, the Perfect Metabolic Storm*. Eur J Clin Nutr, 2021. **75**(12): p. 1723-1734.
443. Geraghty, A.A., et al., *Maternal and Fetal Blood Lipid Concentrations During Pregnancy Differ by Maternal Body Mass Index: Findings From the ROLO Study*. BMC Pregnancy Childbirth, 2017. **17**(1): p. 360.
444. Roland, M.C.P., et al., *Changes in Maternal Blood Glucose and Lipid Concentrations During Pregnancy Differ by Maternal Body Mass Index and Are Related to Birthweight: A Prospective, Longitudinal Study of Healthy Pregnancies*. PLoS One, 2020. **15**(6): p. e0232749.
445. Szczepanska-Sadowska, E., et al., *Complementary Role of Oxytocin and Vasopressin in Cardiovascular Regulation*. Int J Mol Sci, 2021. **22**(21).
446. Uvnäs Moberg, K., et al., *Maternal Plasma Levels of Oxytocin During Breastfeeding - A Systematic Review*. PLoS One, 2020. **15**(8): p. e0235806.
447. Petersson, M., et al., *Oxytocin Causes a Long-Term Decrease of Blood Pressure in Female and Male Rats*. Physiol Behav, 1996. **60**(5): p. 1311-5.
448. Yi, D.Y. and S.Y. Kim, *Human Breast Milk Composition and Function in Human Health: From Nutritional Components to Microbiome and MicroRNAs*. Nutrients, 2021. **13**(9).
449. Ho, J.C., A. Nadeem, and C. Svanborg, *HAMLET—A Protein-Lipid Complex With Broad Tumorcidal Activity*. Biochemical and biophysical research communications, 2017. **482**(3): p. 454-458.
450. Riedl, S., et al., *In Vitro and in Vivo Cytotoxic Activity of Human Lactoferricin Derived Antitumor Peptide R-DIM-P-LF11-334 On Human Malignant Melanoma*. Oncotarget, 2017. **8**(42): p. 71817.
451. Stuebe, A., *Associations Among Lactation, Maternal Carbohydrate Metabolism, and Cardiovascular Health*. Clin Obstet Gynecol, 2015. **58**(4): p. 827-39.
452. Mitchell, G.F., et al., *Changes in Arterial Stiffness and Wave Reflection With Advancing Age in Healthy Men and Women: The Framingham Heart Study*. Hypertension, 2004. **43**(6): p. 1239-45.

453. Greve, S.V., et al., *Association Between Albuminuria, Atherosclerotic Plaques, Elevated Pulse Wave Velocity, Age, Risk Category and Prognosis in Apparently Healthy Individuals*. *J Hypertens*, 2014. **32**(5): p. 1034-41; discussion 1041.
454. Khoshdel, A.R., et al., *Estimation of an Age-Specific Reference Interval for Pulse Wave Velocity: A Meta-Analysis*. *J Hypertens*, 2006. **24**(7): p. 1231-7.
455. Zhang, Y., et al., *Characteristics of Pulse Wave Velocity in Elastic and Muscular Arteries: A Mismatch Beyond Age*. *J Hypertens*, 2013. **31**(3): p. 554-9; discussion 559.
456. Tomiyama, H., et al., *Influences of Age and Gender on Results of Noninvasive Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Measurement--A Survey of 12517 Subjects*. *Atherosclerosis*, 2003. **166**(2): p. 303-9.
457. Diaz, A., et al., *The Effects of Age on Pulse Wave Velocity in Untreated Hypertension*. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018. **20**(2): p. 258-265.
458. Inomoto, A., et al., *Age-Specific Determinants of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity among Male Japanese Workers*. *Tohoku J Exp Med*, 2021. **253**(2): p. 135-141.
459. Smulyan, H., et al., *Comparative Effects of Aging in Men and Women on the Properties of the Arterial Tree*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2001. **37**(5): p. 1374-1380.
460. Hayward, C.S. and R.P. Kelly, *Gender-Related Differences in the Central Arterial Pressure Waveform*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1997. **30**(7): p. 1863-1871.
461. Franklin, S.S., et al., *Hemodynamic Patterns of Age-Related Changes in Blood Pressure: The Framingham Heart Study*. *Circulation*, 1997. **96**(1): p. 308-315.
462. Kim, S.H., et al., *Age-Associated Proinflammatory Elastic Fiber Remodeling in Large Arteries*. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2021. **196**: p. 111490.
463. Laučytė-Cibulskienė, A., *Evoking Awareness Toward Muscular Arterial Remodeling and Stiffness*. *Artery Research*, 2019. **25**(3-4): p. 171-173.
464. Mengden, T., et al., *Arterielle Gefäßsteifigkeit–Ursachen und Konsequenzen*. *Der Kardiologe*, 2016. **10**(1): p. 38-46.
465. Cecelja, M., et al., *Arterial Stiffening Relates to Arterial Calcification but Not to Noncalcified Atheroma in Women: A Twin Study*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011. **57**(13): p. 1480-1486.
466. Phillips, J., et al., *Adiposity, but not Obesity, Is Associated With Arterial Stiffness in Young Nulliparous Women*. *Reprod Sci*, 2018. **25**(6): p. 909-915.
467. Czernichow, S., et al., *Body Composition and Fat Repartition in Relation to Structure and Function of Large Arteries in Middle-Aged Adults (the SU.VI.MAX study)*. *Int J Obes (Lond)*, 2005. **29**(7): p. 826-32.
468. Haapala, E.A., E. Lee, and J.A. Laukkanen, *Associations of Cardiorespiratory Fitness, Physical Activity, and BMI With Arterial Health in Middle-Aged Men and Women*. *Physiol Rep*, 2020. **8**(10): p. e14438.
469. Hu, F., et al., *Does Body Mass Index or Waist-Hip Ratio Correlate With Arterial Stiffness Based on Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in Chinese Rural Adults With Hypertension?* *BMC Cardiovasc Disord*, 2021. **21**(1): p. 573.
470. Nordstrand, N., et al., *The Relationship Between Various Measures of Obesity and Arterial Stiffness in Morbidly Obese Patients*. *BMC Cardiovasc Disord*, 2011. **11**: p. 7.
471. Scuteri, A., et al., *Associations of Large Artery Structure and Function With Adiposity: Effects of Age, Gender, and Hypertension. The SardiNIA Study*. *Atherosclerosis*, 2012. **221**(1): p. 189-97.
472. Recio-Rodriguez, J.I., et al., *Abdominal Obesity vs General Obesity for Identifying Arterial Stiffness, Subclinical Atherosclerosis and Wave Reflection in Healthy, Diabetics and Hypertensive*. *BMC Cardiovasc Disord*, 2012. **12**: p. 3.
473. Rodrigues, S.L., et al., *Body Mass Index Is Not Independently Associated With Increased Aortic Stiffness in a Brazilian Population*. *Am J Hypertens*, 2012. **25**(10): p. 1064-9.
474. Strasser, B., et al., *Abdominal obesity is associated with arterial stiffness in middle-aged adults*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015. **25**(5): p. 495-502.
475. Corrigan, F.E., 3rd, et al., *Changes in Truncal Obesity and Fat Distribution Predict Arterial Health*. *J Clin Lipidol*, 2017. **11**(6): p. 1354-1360.e3.

476. van den Munckhof, I.C.L., et al., *Sex Differences in Fat Distribution Influence the Association Between BMI and Arterial Stiffness*. *J Hypertens*, 2017. **35**(6): p. 1219-1225.
477. Zuo, J., et al., *Association between Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity as a Marker of Arterial Stiffness and Body Mass Index in a Chinese Population*. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022. **9**(3).
478. Viridis, A., et al., *Microvascular Endothelial Dysfunction in Patients with Obesity*. *Curr Hypertens Rep*, 2019. **21**(4): p. 32.
479. Vallée, A., et al., *Relationship Between BMI and Aortic Stiffness: Influence of Anthropometric Indices in Hypertensive Men and Women*. *J Hypertens*, 2020. **38**(2): p. 249-256.
480. Stewart, A.D., et al., *Effects of Inhibition of Basal Nitric Oxide Synthesis on Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity and Augmentation Index in Humans*. *Hypertension*, 2003. **42**(5): p. 915-918.
481. Birukov, A., et al., *Advanced Glycation End-Products, Measured as Skin Autofluorescence, Associate With Vascular Stiffness in Diabetic, Pre-diabetic and Normoglycemic Individuals: A Cross-Sectional Study*. *Cardiovascular diabetology*, 2021. **20**(1): p. 1-11.
482. Gelžinský, J., et al., *Serum Biomarkers, Skin Autofluorescence and Other Methods. Which Parameter Better Illustrates the Relationship Between Advanced Glycation End Products and Arterial Stiffness in the General Population?* *Hypertension Research*, 2021. **44**(5): p. 518-527.
483. Herder, M., et al., *Risk Factors for Progression of Carotid Intima-Media Thickness and Total Plaque Area: A 13-Year Follow-Up Study: The Tromso Study*. *Stroke*, 2012. **43**(7): p. 1818-23.
484. Ferreira, I., et al., *Current and Adolescent Body Fatness and Fat Distribution: Relationships with Carotid Intima-Media Thickness and Large Artery Stiffness at the Age of 36 Years*. *J Hypertens*, 2004. **22**(1): p. 145-55.
485. Santhirakumaran, S., J. Tay, and C. Lees, *The Relationship Between Maternal Characteristics and Carotid Intima-Media Thickness Using an Automated Ultrasound Technique*. *Hypertens Pregnancy*, 2019. **38**(4): p. 252-259.
486. Azcui Aparicio, R.E., et al., *Association of Traditional Risk Factors With Carotid Intima-Media Thickness and Carotid Plaque in Asymptomatic Individuals With a Family History of Premature Cardiovascular Disease*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2021.
487. Sundholm, J.K., et al., *Ultra-High Frequency Ultrasound Delineated Changes in Carotid and Muscular Artery Intima-Media and Adventitia Thickness in Obese Early Middle-Aged Women*. *Diab Vasc Dis Res*, 2022. **19**(3): p. 14791641221094321.
488. Zhang, T., et al., *Long-Term Adiposity and Midlife Carotid Intima-Media Thickness Are Linked Partly Through Intermediate Risk Factors*. *Hypertension*, 2023. **80**(1): p. 160-168.
489. Oren, A., et al., *Aortic Stiffness and Carotid Intima-Media Thickness: Two Independent Markers of Subclinical Vascular Damage in Young Adults?* *Eur J Clin Invest*, 2003. **33**(11): p. 949-54.
490. Mohammed, M., et al., *Arterial Stiffness Changes in Patients With Cardiovascular Risk Factors but Normal Carotid Intima-Media Thickness*. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2013. **14**(9): p. 622-8.
491. Feng, S.Q., et al., *Associations of Plasma Homocysteine and High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels With Arterial Stiffness in Chinese Population: A Community-Based Study*. *Chin Med J (Engl)*, 2012. **125**(1): p. 44-9.
492. Sung, S.H., et al., *Relation of Adiponectin and High-Sensitivity C-Reactive Protein to Pulse-Wave Velocity and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the General Population*. *Am J Cardiol*, 2009. **103**(10): p. 1411-6.
493. Woodard, G.A., et al., *C-Reactive Protein Is Associated With Aortic Stiffness in a Cohort of African American and White Women Transitioning Through Menopause*. *Menopause*, 2011. **18**(12): p. 1291-7.
494. Oh, E.G., et al., *High-Sensitivity C-Reactive Protein Is Independently Associated With Arterial Stiffness in Women With Metabolic Syndrome*. *J Cardiovasc Nurs*, 2012. **27**(1): p. 61-7.
495. Kim, J.S., et al., *Significant Association of C-Reactive Protein With Arterial Stiffness in Treated Non-Diabetic Hypertensive Patients*. *Atherosclerosis*, 2007. **192**(2): p. 401-6.

496. Kullo, I.J., et al., *C-Reactive Protein Is Related to Arterial Wave Reflection and Stiffness in Asymptomatic Subjects From the Community*. *Am J Hypertens*, 2005. **18**(8): p. 1123-9.
497. Saijo, Y., et al., *Relationships of C-Reactive Protein, Uric Acid, and Glomerular Filtration Rate to Arterial Stiffness in Japanese Subjects*. *J Hum Hypertens*, 2005. **19**(11): p. 907-13.
498. Nagano, M., et al., *Association Between Serum C-Reactive Protein Levels and Pulse Wave Velocity: A Population-Based Cross-Sectional Study in a General Population*. *Atherosclerosis*, 2005. **180**(1): p. 189-95.
499. Yasmin, et al., *C-Reactive Protein Is Associated With Arterial Stiffness in Apparently Healthy Individuals*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. **24**(5): p. 969-74.
500. Åström Malm, I., et al., *Association of IL-10 and CRP with Pulse Wave Velocity in Patients with Abdominal Aortic Aneurysm*. *J Clin Med*, 2022. **11**(5).
501. Saijo, Y., et al., *Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor and Pulse Wave Velocity as a Marker of Early-Stage Atherosclerosis in the Japanese Population*. *Environ Health Prev Med*, 2009. **14**(3): p. 159-64.
502. Aminuddin, A., et al., *The Association between Inflammation and Pulse Wave Velocity in Dyslipidemia: An Evidence-Based Review*. *Mediators Inflamm*, 2020. **2020**: p. 4732987.
503. Singh, U., et al., *Human C-Reactive Protein Promotes Oxidized Low Density Lipoprotein Uptake and Matrix Metalloproteinase-9 Release in Wistar Rats*. *Journal of lipid research*, 2008. **49**(5): p. 1015-1023.
504. Graves, M., et al., *Pregnancy-Related Cardiovascular Risk Indicators: Primary Care Approach to Postpartum Management and Prevention of Future Disease*. *Can Fam Physician*, 2019. **65**(12): p. 883-889.
505. Bartick, M.C., et al., *Cost Analysis of Maternal Disease Associated with Suboptimal Breastfeeding*. *Obstetrics & Gynecology*, 2013. **122**(1): p. 111-119.

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definitionen der Stillintensitäten gemäß der Nationalen Stillkommission 2007 basierend auf jenen der WHO	1
Tabelle 2: Kategorisierung der präpartalen Blutdruckwerte nach der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG).....	23
Tabelle 3: Kategorisierung der postpartalen Blutglukosewerte nach den Praxisempfehlungen der DDG	25
Tabelle 4: Kategorisierung der maternalen postpartalen Blutdruckwerte nach DGK, ESC und ESH	30
Tabelle 5: Übersicht über die kontinuierlichen Variablen der potentiellen Störgrößen	31
Tabelle 6: Übersicht über die kategoriellen Variablen der potentiellen Störgrößen.....	32
Tabelle 7: Auf Basis der Literatur hypothetisierte Zusammenhänge zwischen der Exposition, den potentiellen Störgrößen und den Endpunkten.....	33
Tabelle 8: Vergleich der maternalen Charakteristika gruppiert nach Untersucher (Datensatz der Eigenerhebung und Projektdatensatz) im kumulativen Datensatz.....	39
Tabelle 9: Vergleich der maternalen Charakteristika gruppiert nach präkonzeptionellem BMI innerhalb des Datensatzes der Eigenerhebung	44
Tabelle 10: Einfluss „jeglichen Stillens“ auf die postpartalen Blutdruckkategorien in dem Datensatz der Eigenerhebung.....	49
Tabelle 11: Einfluss „jeglichen Stillens“ auf die postpartalen Blutdruckkategorien im kumulativen Datensatz	50
Tabelle 12: Einfluss „jeglichen Stillens“ auf IMD, PWV und AIX@75 in dem Datensatz der Eigenerhebung.....	51
Tabelle 13: Einfluss „jeglichen Stillens“ auf die Parameter IMD, PWV und AIX@75 im kumulativen Datensatz	53
Tabelle 14: Einfluss des „Vollstillens“ auf die postpartalen Blutdruckkategorien in dem Datensatz der Eigenerhebung.....	54
Tabelle 15: Einfluss des „Vollstillens“ auf die postpartalen Blutdruckkategorien im kumulativen Datensatz	55
Tabelle 16: Einfluss des „Vollstillens“ auf IMD, PWV und AIX@75 in dem Datensatz der Eigenerhebung.....	56
Tabelle 17: Einfluss des „Vollstillens“ auf IMD, PWV und AIX@75 im kumulativen Datensatz	57
Tabelle 18: Einfluss „jeglichen Stillens“ auf die postpartalen Blutdruckkategorien in der Subgruppe der Mütter mit Adipositas des kumulativen Datensatzes.....	58
Tabelle 19: Einfluss „jeglichen Stillens“ auf IMD, PWV und AIX@75 in der Subgruppe der Mütter mit Adipositas des kumulativen Datensatzes	59
Tabelle 20: Einfluss des „Vollstillens“ auf die postpartalen Blutdruckkategorien in der Subgruppe der Mütter mit Adipositas des kumulativen Datensatzes.....	60

Tabelle 21: Einfluss des „Vollstillens“ auf IMD, PWV und AIX@75 in der Subgruppe der Mütter mit Adipositas des kumulativen Datensatzes	61
Tabelle 22: Übersicht über die kardiometabolischen Störgrößen in den multivariaten Analysen zur Untersuchung des Einflusses „jeglichen Stillens“ bzw. des „Vollstillens“ auf die kardiovaskulären Endpunkte im kumulativen Datensatz und in der Subgruppe der Mütter mit Adipositas des kumulativen Datensatzes	63
Tabelle A23: Vergleich der maternalen Charakteristika gruppiert nach präkonzeptionellem BMI innerhalb des kumulativen Datensatzes	XXXV

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign der Mutter-Kind-Kohorte PEACHES	21
Abbildung 2: Abstand 1 entspricht der Messung des Abstandes bis zum Bulbus Caroticus, Abstände 2 – 7 entsprechen den Messungen der Intima-Media-Dicke	28
Abbildung 3: Messung der Intima-Media-Dicke (gelber Doppelpfeil) von der Grenze Intima-Gefäßlumen (grüne Linie) zu der Grenze Media-Adventitia (rote Linie).....	28
Abbildung 4: Darstellung der potentiellen Störgrößen für eine Assoziation zwischen der Variablen Stillen und den Parametern postpartale Blutdruckkategorien, Intima-Media-Dicke und Pulswellenanalyse mittels eines Directed Acyclic Graphs	35
Abbildung 5: Flussdiagramm des „Mütter-Gesundheitschecks“ in der PEACHES-Studie.....	38
Abbildung 6: Vergleich der Verteilung der postpartalen Blutdruckkategorien zwischen dem Projektdatensatz (n = 600) und dem Datensatz der Eigenerhebung (n = 192).....	42
Abbildung 7: Boxplots der Datenverteilung der subklinischen kardiovaskulären Risikoparameter in dem Projektdatensatz (n = 627 für IMD, n = 623 für PWV und AIX@75) und dem Datensatz der Eigenerhebung (n = 192 für IMD, PWV und AIX@75)	43
Abbildung 8: Vergleich der Verteilung der postpartalen Blutdruckkategorien in dem Datensatz der Eigenerhebung zwischen den Frauen ohne Adipositas (BMI < 30 kg/m ² ; n = 95) und den Frauen mit Adipositas (≥ 30 kg/m ² ; n = 97)	47
Abbildung 9: Boxplots der Datenverteilung der subklinischen kardiovaskulären Risikoparameter in dem Datensatz der Eigenerhebung bei den Frauen ohne Adipositas (BMI < 30 kg/m ² ; n = 95) und mit Adipositas (≥ 30 kg/m ² ; n = 97).....	48
Abbildung 10: Boxplots der Datenverteilung der IMD für kein Stillen und „jegliches Stillen“ definiert zum Zeitpunkt von drei Wochen postpartum im Datensatz der Eigenerhebung (n = 192).....	52
Abbildung 11: Überblick über die longitudinale Verteilung der erhobenen Exposition, Störgrößen und Endpunkte.....	91
Abbildung A12: Boxplots der Datenverteilung der PWV für kein „Vollstillen“ und „Vollstillen“ definiert zum Zeitpunkt von vier Monaten postpartum im kumulativen Datensatz	XXXVI

Anhang

Tabelle A23: Vergleich der maternalen Charakteristika gruppiert nach präkonzeptionellem BMI innerhalb des kumulativen Datensatzes

Parameter	Adipositas (BMI \geq 30 kg/m ²)		Keine Adipositas (BMI < 30 kg/m ²)		p-Wert
	n		n		
Follow-up postpartum, Jahre	455	3,70 (1,40)	364	3,95 (1,18)	0,0003
Maternales Alter bei Follow-up, Jahre	455	36,34 (5,11)	364	38,10 (4,77)	< 0,0001
Präkonzeptioneller BMI , kg/m ²	455	36,64 (4,83)	364	24,01 (3,22)	< 0,0001
Postpartaler BMI , kg/m ²	455	38,36 (6,15)	364	24,62 (3,84)	< 0,0001
GDM Diagnose	455		364		< 0,0001
Positiv		178 (39,1 %)		201 (55,2 %)	
Negativ		234 (51,4 %)		154 (42,3 %)	
Keine Testung erfolgt		43 (9,4 %)		9 (2,5 %)	
HbA1c bei Geburt \geq 5,7 %	431	141 (32,7 %)	327	74 (22,6 %)	0,003
Arterielle Hypertonie während der Schwangerschaft	455		364		< 0,0001
Gestationshypertonie		93 (20,4 %)		32 (8,8 %)	
Chronische Hypertonie		144 (31,6 %)		25 (6,9 %)	
Normotensiv		208 (47,9 %)		307 (84,3 %)	
Stillen drei Wochen postpartum, jegliches	455	359 (78,6 %)	364	344 (94,5 %)	< 0,0001
Stillen vier Monate postpartum, voll	455	159 (35,0 %)	364	231 (63,5 %)	< 0,0001
Sozioökonomischer Status	454		364		< 0,0001
Hoch		174 (38,3 %)		279 (76,7 %)	
Mittel		206 (45,4 %)		74 (20,3 %)	
Niedrig		74 (16,3 %)		11 (3,0 %)	
Jemals geraucht , ja	455	271 (59,6 %)	364	181 (49,7%)	0,0061
Körperliche Aktivität postpartum	455		364		0,04
Inaktiv		14 (3,1 %)		11 (3,0 %)	
Moderat inaktiv		36 (7,9 %)		15 (4,1 %)	
Moderat aktiv		141 (31,0 %)		140 (38,5 %)	
Aktiv		264 (58,0 %)		198 (54,4 %)	
Familienanamnese , positiv	455	259 (56,9 %)	364	144 (39,6 %)	< 0,0001
Glukosestoffwechsel postpartum	455		363		0,0051
Normal		325 (71,4 %)		297 (73,5 %)	
Grenzwertig erhöhter HbA1c (\geq 5,7 – < 6,5 %)		35 (7,7 %)		34 (9,4 %)	
IFG und/oder IGT		58 (12,8 %)		53 (14,6 %)	
Diabetes mellitus Typ 2		37 (8,1 %)		9 (2,5 %)	
LDL-Cholesterin-Konzentration postpartum, mg/dl	455	129,6 (32,5)	363	123,1 (29,4)	0,0083
CRP-Konzentration postpartum, mg/dl*	455	0,72 (0,74)	363	0,22 (0,30)	< 0,0001
Blutdruckkategorien postpartum	430		362		< 0,0001
Optimal		86 (20,0 %)		210 (58,0 %)	
Normal		115 (26,7 %)		93 (25,7 %)	
Hochnormal		103 (23,9 %)		31 (8,6 %)	
Arterielle Hypertonie		126 (29,3 %)		28 (7,7 %)	

IMD	455	0,53 (0,08)	364	0,52 (0,07)	0,21
PWV	455	5,93 (0,56)	360	5,68 (0,45)	< 0,0001
AIx@75	455	21,09 (12,95)	360	18,61 (12,55)	0,0061

Werte sind in Mittelwerten (Standardabweichung) oder in n (%) angegeben, p-Werte sind angegeben für χ^2 -Tests (kategoriale Größen) oder Kruskal-Wallis Tests (stetige Größen).

* Werte unterhalb der Nachweisgrenze (0,1 mg/dl) wurden auf 0,05 mg/dl gesetzt.

n = Anzahl der Probandinnen pro Analyse.

BMI, Body-Mass-Index; GDM, Gestationsdiabetes mellitus; HbA1c, glykiertes Hämoglobin; IFG, Impaired Fasting Glucose (abnorme Nüchternblutglukose); IGT, Impaired Glucose Tolerance (gestörte Glukosetoleranz); LDL-Cholesterin-Konzentration, Low-Density Lipoprotein Cholesterin-Konzentration; CRP-Konzentration, C-reaktives Protein-Konzentration; IMD, Intima-Media-Dicke; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; AIx@75, Augmentationsindex genormt auf eine Herzfrequenz von 75 min⁻¹.

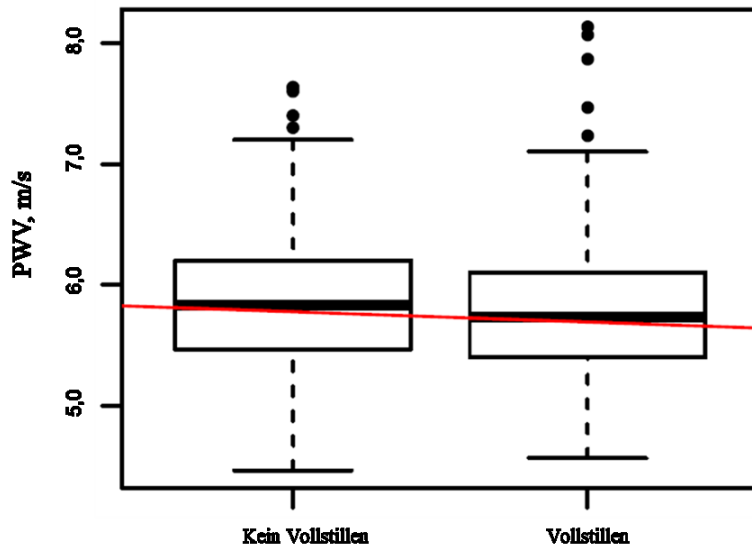


Abbildung A12: Boxplots der Datenverteilung der PWV für kein „Vollstillen“ und „Vollstillen“ definiert zum Zeitpunkt von vier Monaten postpartum im kumulativen Datensatz (n = 685).

PWV, Pulswellengeschwindigkeit.

Danksagung

Zu allererst möchte ich meiner Doktormutter Frau Professor Regina Ensenaer danken, welche mir die Möglichkeit einer Promotion am Dr. von Haunerschen Kinderspital gab. Für ihre Zeit und herausragende fachliche Unterstützung bin ich sehr dankbar. Insbesondere danke ich Frau Professor Ensenaer für die Vermittlung wissenschaftlicher Kompetenzen.

Dr. Christina Kunz danke ich vor allem für die großartige Zusammenarbeit im Bereich der statistischen Analysen, wobei ebenfalls Delphina Gomez Dank für ihre statistischen Hinweise gebührt. Ein ganz herzliches Dankeschön geht an Julia Markman, welche mich durchgehend aus der Ferne unterstützte. Ohne ihre Tipps jeglicher Art hätte ich das nicht geschafft. Auch dem restlichen Team der PEACHES-Studie möchte ich für seine organisatorische Arbeit danken.

Den teilnehmenden PEACHES Familien, insbesondere natürlich den Müttern und Kindern danke ich für ihre Mitarbeit und Zeit. Ebenfalls danke ich den Verantwortlichen in den unterschiedlichen Krankenhäusern, welche uns ihre Räumlichkeiten zur Verfügung stellten.

Zuletzt danke ich meiner Familie und Bene, die mich hinsichtlich meines beruflichen Weges stets bestärkten und viel Geduld während dieser Zeit für mich aufbrachten.

Eidesstattliche Versicherung

Niegel, Lena Nicole Paola

Name, Vorname

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

**Einfluss des Stillens auf das postpartale kardiovaskuläre Risiko bei Müttern mit
Adipositas der PEACHES (Programming of Enhanced Adiposity Risk in Childhood -
Early Screening) Mutter-Kind-Kohorte**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiterer 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, 15.10.2024

Ort, Datum

Lena Niegel

Unterschrift Doktorandin