

Aus dem
Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE)
Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Kardiometabolische Risikokomponenten einer “high-risk“ Population von
Grundschulkindern nach adipogener Prägung in utero -
Ergebnisse der Mutter-Kind-Kohorte PEACHES
(Programming of Enhanced Adiposity Risk in Childhood – Early Screening)**

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

vorgelegt von
Geraldine Chiara Gertrud Jasmin Wunderlin

aus
Frankfurt am Main

Jahr
2026

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten:	Prof. Dr. Regina Ensenaer
Zweites Gutachten:	Prof. Dr. Nikolaus Haas
Drittes Gutachten:	Prof. Dr. Ursula Kuhnle-Krahl
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	18.02.2026

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung	6
Summary	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	11
1.1 Übergewicht und Adipositas: Ein globales Problem	11
1.2 Übergewicht und Adipositas bei Kindern	12
1.3 Das Metabolische Syndrom (MetS).....	13
1.3.1 Das MetS und kardiometabolische Risikokomponenten bei Kindern	15
1.3.2 Altersspezifische Referenzwerte für kardiometabolische Risikokomponenten des MetS bei Kindern	15
1.3.3 Kontinuierlicher Metabolic Syndrome Score (MetS-Score)	17
1.4 Das 'normal weight but metabolically unhealthy' Profil (NWMU)	19
1.5 Folgeerkrankungen kardiometabolischer Risikokomponenten des MetS	21
1.6 Risikofaktoren für die Entwicklung von kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS	22
1.6.1 Präkonzeptioneller maternaler BMI	25
1.7 Forschungslücke, Fragestellungen und Ziele der Arbeit	26
2. Material und Methoden	29
2.1 Studiendesign.....	29
2.1.1 Rekrutierung	29
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	30
2.1.3 Studienpopulation.....	31
2.1.4 Studienverlauf	31
2.2 Daten des Kindes	33
2.2.1 Vorbereitung und Erhebung der Daten der Kinder	33
2.3 Follow-up mit 8 bis 9 Jahren: Vorbereitung vor der Untersuchung	35
2.4 Follow-up mit 8 bis 9 Jahren: Untersuchungsablauf	36
2.5 Datenerhebung in der Schwangerschaft	42
2.6 Einflussgrößen und Endpunktvariablen mit Referenzwerten	42
2.6.1 Maternale Parameter	42
2.6.1.1 Präkonzeptionelles Gewicht und BMI der Mutter	42
2.6.2 Parameter des Kindes	43
2.6.2.1 Taillenumfang des Kindes	46
2.6.2.2 Blutdruck des Kindes.....	47
2.6.2.3 Nüchtern glukose des Kindes.....	47
2.6.2.4 HDL-Cholesterin und Triglyceride des Kindes	48
2.6.2.5 BMI des Kindes	50
2.6.2.6 MetS-Score des Kindes.....	50
2.6.2.7 NWMU-Profil des Kindes.....	51
2.7 Statistische Analyse	52

3.	Ergebnisse	53
3.1	Charakterisierung der Studienpopulation	53
3.2	Daten zu "Hochrisiko- Kindern" von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas und kardiometabolischem Risiko	57
3.2.1	Kardiometabolische Risikokomponenten des MetS	57
3.2.1.1	BMI	59
3.2.1.2	BMI Kategorie	59
3.2.1.3	BMI z-Score	59
3.2.1.4	Taillenumfang	59
3.2.1.5	Blutdruck	60
3.2.1.6	Nüchtern glukose	60
3.2.1.7	HDL-Cholesterin	60
3.2.1.8	Triglyceride	61
3.2.2	Kontinuierlicher MetS-Score und IDEFICS "Überwachungsniveau und Aktionsniveau"	61
3.2.2.1	MetS-Score	63
3.2.2.2	IDEFICS "Überwachungsniveau"	63
3.2.2.3	IDEFICS "Aktionsniveau"	63
3.3	Subpopulation von "Hochrisiko-Kindern" von Müttern mit Adipositas und BMI z-Score <+1SD	64
3.3.1	Charakterisierung der Subpopulation von Kindern mit BMI z-Score <+1SD	64
3.3.2	Kardiometabolische Risikokomponenten des MetS bei Kindern mit BMI z-Score <+1SD	66
3.3.2.1	BMI	69
3.3.2.2	BMI Kategorie	69
3.3.2.3	BMI z-Score	69
3.3.2.4	Taillenumfang	69
3.3.2.5	Blutdruck	69
3.3.2.6	Nüchtern glukose	70
3.3.2.7	HDL-Cholesterin	70
3.3.2.8	Triglyceride	70
3.3.3	Kontinuierlicher MetS-Score und IDEFICS "Überwachungsniveau und Aktionsniveau" bei Kindern mit einem BMI <+1SD	71
3.4	Literaturrecherche zu Referenzwerten von kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS bei Kindern	72
4.	Diskussion	74
4.1	Diskussion zu "Hochrisiko- Kindern" von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas und kardiometabolischem Risiko	75
4.1.1	Studienpopulation	75
4.1.2	Kardiometabolische Risikokomponenten bei Kindern von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas	76
4.1.3	Kontinuierlicher MetS-Score und IDEFICS "Überwachungsniveau und Aktionsniveau"	86
4.1.4	Mechanismen der fetalen Programmierung im Zusammenhang mit dem kindlichen BMI, Taillenumfang und systolischen Blutdruck	89
4.2	Diskussion zur Subpopulation von "Hochrisiko-Kindern" von Müttern mit Adipositas und BMI z-Score <+1SD	92
4.2.1	Subpopulation	92
4.2.2	Kardiometabolische Risikokomponenten bei Kindern mit BMI z-Score <+1SD	92

4.3	Auswahl der Referenzwerte für kardiometabolische Risikokomponenten des MetS bei Kindern im Grundschulalter	98
4.4	Stärken und Limitationen.....	101
	Ausblick.....	103
	Literaturverzeichnis.....	107
	Abbildungsverzeichnis	122
	Tabellenverzeichnis.....	122
	Anhang A:.....	123
	Erklärung zur Verwendung von künstlicher Intelligenz.....	130
	Danksagung	131
	Eidesstattliche Versicherung	132
	Publikationsliste	133

Zusammenfassung

Mit der steigenden Prävalenz von Übergewicht und Adipositas nimmt auch die Anzahl von Schwangeren mit Übergewicht und Adipositas zu. Ein erhöhter maternaler präkonzeptioneller BMI erhöht durch den Mechanismus der fetalen Programmierung in utero die Wahrscheinlichkeit, dass Nachkommen selbst Übergewicht entwickeln. Bisher ist jedoch unklar, ob und wie sich ein erhöhter maternaler präkonzeptioneller BMI auf andere kardiometabolische Risikokomponenten beim Kind auswirkt, insbesondere auch unabhängig vom kindlichen BMI. Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) im Vergleich zu Kindern von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas im Grundschulalter vermehrt Risikokomponenten des Metabolischen Syndroms (MetS) aufweisen. Ein weiteres Ziel war es zu untersuchen, ob Kinder im Grundschulalter von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas bereits kardiometabolische Risikokomponenten des MetS zeigen, obwohl ihr BMI selbst nicht erhöht ist (BMI z-Score $< +1$ SD).

Für die vorliegende Promotionsarbeit wurden Daten von 103 Mutter-Kind-Paaren der prospektiven PEACHES-Kohorte (**P**rogramming of **E**nhanced **A**diposity Risk in **C**hildhood – **E**arly **S**creening) im Alter von 8 bis 9 Jahren erhoben. Neben der Anthropometrie der Kinder wurden die kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS: Systolischer und diastolischer Blutdruck, Taillenumfang, Nüchtern glukose, HDL-Cholesterin und Triglyceridwerte anhand von pädiatrischen Referenzwerten analysiert. Durch die Zusammenfassung der z-Scores der einzelnen kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS wurde ein kontinuierlicher MetS-Score berechnet, der zusätzlich zwischen den beiden Gruppen verglichen wurde.

Kinder von Müttern mit präkonzeptionell bestehender Adipositas wiesen ein höheres mittleres Körpergewicht (35,8 kg vs. 28,2 kg), einen höheren BMI (19,0 kg/m² vs. 15,8 kg/m²) bzw. BMI z-Score (1,1 vs. -0,3), eine höhere Übergewichts- und Adipositasrate (Übergewicht 11,4 % vs. 3 % und Adipositas 10 % vs. 3 %), einen größeren Taillenumfang (63,5 cm vs. 55,1 cm), einen höheren mittleren systolischen Blutdruck (99,7 mmHg vs. 96,3 mmHg) und einen höheren MetS-Score (1,7 vs. -1,0) auf. Für den diastolischen Blutdruck sowie die Nüchtern glukose-, Triglycerid- und HDL-Cholesterinwerte zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen. Der Vergleich der Subpopulation von Kindern mit Normal-/ Untergewicht von Müttern mit versus ohne präkonzeptionelle Adipositas zeigte, dass Kinder von Müttern, die bereits präkonzeptionell eine Adipositas aufwiesen, einen höheren BMI (16,4 kg/m² vs. 15,2 kg/m²) bzw. höheren BMI z-Score (0,1 vs. -0,5), einen höheren MetS-Score (-0,3 vs. -1,4) sowie einen größeren Taillenumfang (56,5 cm vs. 53,8 cm) zeigten. Für den systolischen und diastolischen Blutdruck sowie die Nüchtern glukose-, Triglycerid- und HDL-Cholesterinwerte ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden unterschiedlich exponierten Gruppen der Kinder mit Normal-/ Untergewicht. Zukünftige Präventionsmaßnahmen sollten dringend Übergewicht und Adipositas im gebärfähigen Alter adressieren und adipogen exponierte Kinder mit erhöhtem kardiometabolischem Risiko sehr frühzeitig identifizieren. Dringend erforderlich sind einheitliche deutsche und europäische Referenzwerte für kardiometabolische Risikokomponenten des MetS bei Kindern verschiedener Altersklassen.

Summary

With the rising prevalence of overweight and obesity, the number of pregnant women affected by these conditions is also increasing. An elevated maternal preconceptional BMI increases the likelihood of the offspring to develop overweight themselves, mediated by mechanisms of fetal programming in utero. It remains unclear whether and how a high maternal preconceptional BMI affects other cardiometabolic risk components in the child, particularly independent of the child's own BMI. The aim of this study was to investigate whether children of mothers with preconceptional obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) show a higher prevalence of cardiometabolic risk components of the metabolic syndrome (MetS) at primary school age compared to children of mothers without preconceptional obesity. A further objective was to assess whether children of mothers with preconceptional obesity already exhibit cardiometabolic risk components of MetS, even if their BMI is not increased (BMI z-Score $< +1$ SD).

For this doctoral thesis, data from 103 mother-child pairs of the prospective PEACHES cohort (Programming of Enhanced Adiposity Risk in Childhood – Early Screening) was obtained at the age of 8 to 9 years. In addition to anthropometric measurements of the children, the cardiometabolic risk components of MetS – systolic and diastolic blood pressure, waist circumference, fasting glucose, HDL cholesterol, and triglyceride levels – were analyzed based on pediatric reference values. By aggregating the z-Scores of the individual MetS components, a continuous MetS-Score was calculated and compared between both study groups.

Children of mothers with preconceptional obesity had a higher mean body weight (35.8 kg vs. 28.2 kg), higher BMI (19.0 kg/m² vs. 15.8 kg/m²) and BMI z-Score (1.1 vs. -0.3), a higher prevalence of overweight and obesity (overweight 11.4% vs. 3% and obesity 10% vs. 3%), a greater waist circumference (63.5 cm vs. 55.1 cm), a higher mean systolic blood pressure (99.7 mmHg vs. 96.3 mmHg) and an elevated MetS score (1.7 vs. -1.0). No differences were observed for diastolic blood pressure, fasting glucose, triglycerides, or HDL cholesterol levels. Among the subgroup of children with normal or underweight status, those born to mothers with preconceptional obesity had a higher BMI (16.4 kg/m² vs. 15.2 kg/m²) and a higher BMI z-Score (0.1 vs. -0.5), a higher MetS-Score (-0.3 vs. -1.4), and a greater waist circumference (56.5 cm vs. 53.8 cm). No differences were observed for systolic or diastolic blood pressure, fasting glucose, triglycerides, or HDL cholesterol levels within these two differently exposed subgroups of children with normal/underweight.

Future preventive strategies should urgently address overweight and obesity in women of reproductive age and aim to identify children with prenatal adipogenic exposure and elevated cardiometabolic risk at an very early stage. There is an urgent need for standardized German and European reference values for cardiometabolic risk components of the MetS across different pediatric age groups.

Abkürzungsverzeichnis

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
AAP	American Academy of Pediatrics
ABC	Amsterdam Born Children and their Development Study
AGA	Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter
AGPD	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie
AHA	American Heart Association
ALSPAC	Avon Longitudinal Study of Parents and Children
APS	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen
ATP III	Adult Treatment Panel III
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body Mass Index
DAG	Deutsche Adipositas-Gesellschaft
DBP	Diastolischer Blutdruck
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGPK	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V.
DM Typ II	Diabetes mellitus Typ II
DSGVO	Datenschutz-Grundverordnung
ECOG	European Childhood Obesity Group
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EPIC-CVD	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study
FFQ	Food Frequency Questionnaire
GAMLSS	Generalized Additive Model for Location, Scale and Shape
GDM	Gestationsdiabetes
GWG	Gestational Weight Gain
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
HDL	High-Density Lipoprotein
HbA1C	Hämoglobin A1c

HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
hsCRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
IDEFICS	Identification and prevention of Dietary- and lifestyle-induced health Effects in Children and infants
IDF	International Diabetes Federation
IL-6	Interleukin 6
IOM	Institute of Medicine
IOTF	International Obesity Task Force
KHK	Koronare Herzkrankheit
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LDL	Low-Density Lipoprotein
LGA	Large for Gestational Age
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MAP	Mittlerer Arterieller Druck
METS	Metabolisches Syndrom
MHNW	Metabolically healthy and normal weight
MHO	Metabolically healthy and overweight/obese
MUNW	Metabolically unhealthy and normal weight
MUO	Metabolically unhealthy and overweight/obese
NaF	Natriumfluorid
NAFLD	Nichtalkoholische Fettlebererkrankung
NCEP	National Cholesterol Education Program
NWMU	Normal weight but metabolically unhealthy
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PAX-Gene	Paired-Box gene
PCOS	Polyzystisches Ovarsyndrom
PEACHES	Programming of Enhanced Adiposity Risk in Childhood – Early Screening
QUALITY	Quebec Adipose and Lifestyle Investigation in Youth Study
REDCap	Research Electronic Data Capture

RCF	Relative Centrifugal Force
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Raumtemperatur
SBP	Systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SOP	Standard Operating Procedures
SSW	Schwangerschaftswoche
TRG	Triglyceride
UV	Ultraviolett
WC	Taillenumfang
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

1.1 Übergewicht und Adipositas: Ein globales Problem

Übergewicht und Adipositas stellen weltweit ein zunehmendes Gesundheitsrisiko und eine Belastung für die Gesundheitssysteme dar. Die beiden Begriffe sind definiert als eine abnormale oder exzessive Zunahme der Fettakkumulation im Körper, die ungünstige Konsequenzen haben kann (1). Nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) haben Personen mit einem Body Mass Index (BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ Übergewicht und mit einem BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ eine Adipositas. Normalgewicht liegt bei einem BMI zwischen $18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$. Der BMI errechnet sich aus dem Gewicht geteilt durch die Körpergröße zum Quadrat (kg/m^2) (2).

Tabelle 1: Klassifikation des Gewichtsstatus nach dem BMI; WHO 2000 (2)

Klassifikation	BMI (kg/m^2)	Risiko für Begleiterkrankungen
Untergewicht	$<18,5$	Niedrig (aber: Risiko für andere klinische Probleme erhöht)
Normalgewicht	$18,5 - 24,9$	durchschnittlich
Übergewicht:	≥ 25	
Prä-Adipositas	$25 - 29,9$	erhöht
Adipositas Klasse I	$30 - 34,9$	moderat
Adipositas Klasse II	$35 - 39,9$	hoch
Adipositas Klasse III	≥ 40	sehr hoch

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index

Seit 1975 hat sich die weltweite Prävalenz von Übergewicht verdreifacht. Im Jahr 2016 gab es weltweit 1,9 Milliarden Menschen mit Übergewicht und 650 Millionen Menschen mit Adipositas (3). In Deutschland haben 53,5% der Bevölkerung unabhängig vom Alter Übergewichtig und 19,0% eine Adipositas. Durch diese Entwicklung kommt es auch bei Frauen im gebärfähigen Alter zu einem Anstieg an Übergewicht und Adipositas. Laut der Perinatalstatistik aus dem Jahr 2023 hatten

25% der Schwangeren in Deutschland Übergewicht und 19% eine Adipositas (4). In den USA wurde in den Jahren 1993 bis 2003 ein Anstieg von Schwangeren mit Adipositas um 70% verzeichnet (5). Diese Entwicklung ist von großer Bedeutung für die Schwangerschaftsrisiken der Mutter (6), sowie für die Gesundheit der Kinder, denn durch diesen Umstand werden Übergewicht und kardiometabolische Folgeerkrankungen in der nächsten Generation begünstigt (7-10). Ein besseres Verständnis dieses Zusammenhangs ist von hoher Relevanz, um vor und während der Schwangerschaft präventiv die Weichen für ein gesundes Leben des Kindes zu stellen (11, 12).

1.2 Übergewicht und Adipositas bei Kindern

Die wachsende Anzahl von Menschen mit Übergewicht und Adipositas betrifft neben Erwachsenen auch Kinder und Jugendliche. Aus dem International Childhood Obesity Report der WHO geht hervor, dass in ganz Europa mit einem massiven Anstieg von Übergewicht und Adipositas bei Kindern auszugehen ist. Nach aktueller Schätzung des Berichts leben in Europa 14 Millionen Kinder mit Übergewicht und 3 Millionen Kinder mit Adipositas (13). Obwohl Übergewicht und Adipositas bei Kindern noch weniger verbreitet ist als bei Erwachsenen, ist die Zuwachsrate von Übergewicht und Adipositas bei Kindern in vielen Ländern höher (14). Im Jahr 2021 wurde die weltweite Prävalenz von Adipositas bei Kindern im Alter von 5-14 Jahren auf 93,1 Millionen geschätzt. Bis zum Jahr 2050 soll die Zahl der Kinder mit Adipositas weiter ansteigen und 186 Millionen Kindern im Alter von 5-14 Jahren betreffen (15). In Deutschland beträgt die Häufigkeit von Übergewicht (mit Adipositas) laut den Daten der KIGGS-Studie aus dem Jahr 2014-2017 bei Mädchen und Jungen zwischen 3 und 17 Jahren 15,4%. Übergewicht und Adipositas nehmen dabei mit fortschreitendem Alter zu (16). Die Childhood Group der International Obesity Task Force und die European Childhood Obesity Group empfehlen bei Kindern, genau wie bei Erwachsenen, eine Einteilung des Übergewichts und der Adipositas mit Hilfe des BMI (17-19). Anders als bei Erwachsenen erfolgt die Einteilung von Übergewicht und Adipositas jedoch nicht anhand von starren BMI-Werten, sondern gemessen an alters-, entwicklungs- und geschlechtsabhängigen Veränderungen der Körpermasse (20). Somit wird Übergewicht und Adipositas bei Kindern nach alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilen eingeteilt, die sich an einer Referenzpopulation orientieren.

In Deutschland werden die Referenzperzentile der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) des Robert Koch-Instituts (RKI) genutzt (21). Anhand der Perzentile kann prozentual abgelesen werden, wie viele Kinder mit dem gleichen Gewicht und Geschlecht einen höheren oder niedrigeren BMI aufweisen (20). In Deutschland gelten zur Interpretation dieser Referenzperzentile die Perzentilkurven von Kromeyer-Hauschild. Hier gilt eine Perzentile > 90 als Übergewicht und eine Perzentile > 97 als Adipositas (22). Diese Referenzwerte werden auch von der aktuellen S3 Leitlinie zur Therapie und Prävention von Adipositas im Kindes- und Jugendalter der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) gestützt (23). Die Perzentilwerte können für einen besseren Vergleich in BMI z-Scores umgerechnet werden. Die z-Scores stellen normierte Messgrößen dar, die an das Alter und Geschlecht angepasst sind und die Originalwerte auf die Skala einer Standardnormalverteilung übertragen. Ein z-Score zeigt an, wie viel Standardabweichungen (SD) ein beobachteter Messwert vom Mittelwert der Vergleichsgruppe gleichaltriger Kinder desselben Geschlechts entfernt ist (24). Als Referenzpopulation für die Interpretation der z-Scores wird in Deutschland die WHO Multicenter Growth Reference Study herangezogen (25). Anhand dieser wurden alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte zur Berechnung des BMI z-Scores abgeleitet. Hier gilt: Übergewicht: $>+1SD$, Adipositas: $>+2SD$ und Untergewicht: $<-2SD$ (26, 27). Die steigende Anzahl von Kindern mit Übergewicht und Adipositas ist eine ernst zu nehmende Entwicklung, da Übergewicht und Adipositas im Kindesalter das Risiko für chronische Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ II (DM Typ II) und kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen können (28, 29). Tritt Adipositas gemeinsam mit anderen kardiometabolischen Veränderungen wie einem Hypertonus, erhöhten Nüchternblutglukosewerten, erhöhten Triglyceridwerten und erniedrigten HDL-Cholesterinwerten auf, wird dieser Symptomkomplex als das Metabolische Syndrom (MetS) bezeichnet (30).

1.3 Das Metabolische Syndrom (MetS)

Das MetS wird diagnostiziert, wenn drei von fünf der genannten kardiometabolischen Risikokomponenten vorliegen: Zentrale, stammbetonte Adipositas (gemessen am Taillenumfang), Hypertonie, Dysglykämie, Hypertriglyceridämie und erniedrigtes HDL-Cholesterin (31).

Tabelle 2: Risikokomponenten und Diagnosekriterium des MetS (31)**Risikokomponenten des MetS**

Die Diagnose eines MetS liegt vor, wenn 3 von 5 der genannten Risikokomponenten vorliegen

- 1) Zentrale stammbetonte Adipositas (gemessen am Taillenumfang)
- 2) Hypertonie
- 3) Dysglykämie
- 4) Hypertriglyceridämie
- 5) Erniedrigtes HDL-Cholesterin

Abkürzung: HDL: High-Density Lipoprotein; MetS: Metabolisches Syndrom

Die konzeptionelle Grundlage des MetS lässt sich auf das im Jahr 1988 von Gerald Reaven definierte Syndrom X zurückführen. Reaven beschreibt darin den Mechanismus einer Insulinresistenz und den Effekt, den Hyperinsulinämie auf den Glucose- und Lipidstoffwechsel, den Blutdruck und das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit (KHK) hat (32, 33). Mit der Zeit wurden weitere Risikokomponenten identifiziert, die im Jahr 2001 vom National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) unter dem Begriff des MetS zusammengefasst wurden. (34).

Seither haben verschiedene Gesundheitsorganisationen versucht, universell geltende Kriterien für die Definition des MetS zu etablieren. Dazu zählen die Weltgesundheitsorganisation (WHO), die American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), die International Diabetes Federation (IDF) und die American Heart Association (AHA). Die dabei entstandenen Definitionen variieren hinsichtlich der Referenzwerte für die spezifischen Risikokomponenten des MetS und der erforderlichen Anzahl an Parametern für eine Diagnose. Die Variabilität dieser Definitionen führt dazu, dass derselbe Patient unterschiedliche Diagnosen erhalten kann, je nachdem, welche Definition angewendet wird. Um diesem Problem entgegenzuwirken, wird bis heute eine einheitliche Definition des MetS bei Erwachsenen gefordert (31, 35-37).

1.3.1 Das MetS und kardiometabolische Risikokomponenten bei Kindern

Die Definition des MetS bei Kindern ist aufgrund von über 40 verschiedenen Definitionen noch kontroverser als bei Erwachsenen (38). Zudem besteht das Problem der Vergleichbarkeit der verschiedenen Definitionen. Nach der MetS Definition der WHO leiden mehr als doppelt so viele Kinder aus der Princeton School District Study an einem MetS als nach der Definition des MetS der NCEP (39). Erst im Jahr 2007 veröffentlichte die IDF einen ersten Konsensusbericht für die Definition des MetS bei Kindern und Jugendlichen (40). In diesem wird empfohlen, die Diagnosekriterien für Erwachsene zu übernehmen und das MetS nur bei Kindern zwischen 10 und 16 Jahren zu diagnostizieren. Aufgrund unzureichender Definitionen und kontroverser Diskussionen in der Wissenschaft veröffentlichte die AHA 2009 ein wissenschaftliches Statement zur Diagnose des MetS bei Kindern. Darin wird dazu aufgerufen, die einzelnen kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS bei Kindern zu untersuchen und zu behandeln, anstatt eine starre Definition des MetS für Kinder zu etablieren. Dies führe sonst dazu, dass Kinder mit nur einem oder zwei Risikokomponenten, die nicht die für eine MetS-Diagnose erforderlichen drei Risikokomponenten erfüllen, keine Diagnose und daher auch keine klinische Aufmerksamkeit erhalten (41). Der unterschiedliche Pubertätsstatus macht eine starre Definition des MetS bei Kindern ebenfalls problematisch. Eine Diagnose der einzelnen Risikokomponenten des MetS sollte deshalb alters- und geschlechtsspezifisch erfolgen (42, 43). Zu diesem Schluss kommt auch die American Academy of Pediatrics (AAP).

1.3.2 Altersspezifische Referenzwerte für kardiometabolische Risikokomponenten des MetS bei Kindern

Die AAP plädiert dafür, Kinder auf die einzelnen kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS zu untersuchen und nicht an einer universellen Definition für das MetS im Kindesalter festzuhalten. Die Untersuchung der Kinder auf einzelne kardiometabolische Risikokomponenten des MetS ermöglicht eine präzisere Früherkennung betroffener Kinder und ihre Behandlung (32, 44, 45). Der Vorschlag der AAP birgt jedoch das Problem, dass derzeit keine einheitlichen, studienübergreifenden Referenzwerte für die einzelnen kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS bei Kindern existieren, die international genutzt werden können. Somit gibt es keine einheitlichen Vorgaben, ab welchem

Referenzwert ein Kind unterschiedlichen Alters einen erhöhten Taillenumfang, einen erhöhten Blutdruck, einen erhöhten Nüchternglukosewert, einen erhöhten Triglyceridwert oder einen erniedrigten HDL-Cholesterinwert aufweist. In Deutschland bietet die KiGGS-Studie Referenzwerte für Kinder. Allerdings erfolgte bei der Datenerhebung keine Nüchternblutentnahme, weshalb Referenzwerte für Nüchternglukose- und Triglyceridwerte fehlen. Zudem wurde der Taillenumfang nicht nach der empfohlenen Messmethodik der WHO erfasst (46) und nur bei Kindern zwischen dem 11. und 17. Lebensjahr gemessen (47). Zudem liegen lediglich Referenzwerte für eine oszillometrische und nicht für eine auskultatorische Blutdruckmessung vor.

Neben der deutschen KiGGS-Studie liefert die Identification and prevention of dietary- and lifestyle-induced health effects in children and infants study (IDEFICS-Studie) des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS Referenzwerte von Kindern in Europa (48). Die IDEFICS-Studie ist die größte europäische Untersuchung, die die Entwicklung von Übergewicht bei Kindern zwischen zwei und zehn Jahren in elf verschiedenen europäischen Ländern untersucht. Die Studie rekrutierte eine umfangreiche europäische Stichprobe von 16.224 Kindern. Darüber hinaus zeichnet sich die Studie durch eine aktuelle Datenerhebung aus, die im Zeitraum von 2007 bis 2008 durchgeführt wurde und eine weitere Erhebung im Jahr 2010 beinhaltet (49, 50). Diese Daten bieten aktuelle Referenzwerte für kardiometabolische Risikokomponenten für deutsche und europäische Kinder, da sie die oben genannten Limitationen der KiGGS-Studie, bis auf eine rein oszillometrische Blutdruckmessung, nicht aufweisen.

Neben den genannten Studien haben auch verschiedene deutsche Leitlinien von medizinischen Fachgesellschaften kindliche Referenzwerte für die einzelnen kardiometabolischen Risikokomponenten definiert. Darunter fallen die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD) (51), die S2k-Leitlinie „Arterielle Hypertonie im Kindes- und Jugendalter“ der deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V. (DGPK) (52) und die S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen“ der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) (53).

1.3.3 Kontinuierlicher Metabolic Syndrome Score (MetS-Score)

Neben der Betrachtung einzelner kardiometabolischer Risikokomponenten des MetS für eine bessere Früherkennung bei Kindern wurde gezeigt, dass auch das Zusammenfassen der Risikokomponenten in einen kontinuierlichen Metabolic Syndrome Score (MetS-Score) die kardiometabolische Gesundheit im Kindesalter genauer abbildet als eine starre Definition (54-56). Ein solcher kontinuierlicher Score ist bei der Vorhersage des späteren kardiometabolischen Risikos bei Kindern präziser als die dichotomen Variablen der einzelnen Risikokomponenten (57). Kinder werden so nicht in gesund (kein MetS) und ungesund (MetS) nach uneinheitlichen Referenzwerten eingeteilt. Vielmehr stellt ein kontinuierlicher MetS-Score eine physiologische Variable dar, der die Veränderungen in einem Kontinuum zwischen einem günstigen und einem ungünstigen Stoffwechselprofil präziser wiedergibt (58). Der MetS-Score kann als wichtiges Zwischenergebnis zur Beurteilung der kardiometabolischen Gesundheit eines Kindes dienen, bevor eine voll ausgeprägte kardiometabolische Erkrankung im Jugendlichen- oder Erwachsenenalter auftritt. Dies bietet die Möglichkeit, durch präventive Maßnahmen frühzeitig in diese Entwicklung einzugreifen (59). Derzeit gibt es, ähnlich wie bei der Definition des MetS bei Kindern, keine einheitliche Berechnungsmethode und keine einheitlichen Referenzwerte für den MetS-Score, die studienübergreifend genutzt werden können (60). Die in verschiedenen Studien etablierten MetS-Scores basieren auf unterschiedlichen statistischen Methoden und dem Einschluss unterschiedlicher kardiometabolischer Risikokomponenten. In einigen Studien wird den einzelnen Risikokomponenten eine unterschiedliche Gewichtung bei der Berechnung des MetS-Scores zugewiesen (61). Diese Heterogenität schränkt die Vergleichbarkeit zwischen Studien ein. In der Mehrheit der Studien wird der MetS-Score durch die Berechnung eines z-Scores für jede einzelne kardiometabolische Risikokomponente ermittelt, wobei diese innerhalb der jeweiligen Studienpopulation standardisiert werden (62). Nach der Berechnung der z-Scores für alle kardiometabolischen Risikokomponenten werden diese entweder summiert oder gemittelt, um den MetS-Score zu bestimmen. Eine Limitation dieser Vorgehensweise besteht bisher darin, dass interne Referenzwerte der jeweiligen Studie zur Berechnung der z-Scores verwendet werden, anstatt eine standardisierte Referenzpopulation zu nutzen (63). Die auf internen Referenzwerten basierenden z-Scores spiegeln lediglich die

relativen Unterschiede innerhalb der jeweiligen Studienpopulation wider und erlauben keine verlässlichen Rückschlüsse auf das Risiko im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung. Um der Herausforderung der Vergleichbarkeit von MetS-Scores zwischen verschiedenen Studien zu begegnen, wird eine standardisierte Berechnung des MetS-Scores für Kinder gefordert (61, 62). Ein solcher standardisierter MetS-Score würde es ermöglichen, Ergebnisse über verschiedene Studien hinweg zu vergleichen.

Ein alternativer Ansatz könnte darin bestehen, den individuellen Risikofaktorwert mit dem Median einer standardisierten Referenzpopulation zu vergleichen, um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen Studien zu ermöglichen. Dieser Ansatz würde die Limitationen der studienspezifischen z-Scores umgehen, die aktuell in vielen Studien verwendet werden (55). Einige Autoren haben sich in den letzten Jahren mit der Erarbeitung eines standardisierten MetS-Scores beschäftigt und Referenzwerte und Berechnungen veröffentlicht (54, 60). Ahrens et al. veröffentlichten auf Basis der Referenzwerte der IDEFICS-Studie einen MetS-Score für die pädiatrische Forschung (58). Dieser Score soll nach Angaben der Autoren den Bedarf an einem standardisierten Berechnungsverfahren und einheitlichen Referenzwerten erfüllen. Gleichzeitig erarbeiteten Ahrens et al. aufgrund der fehlenden pädiatrischen Definition des MetS eine neue MetS-Definition für Kinder, basierend auf den Referenzwerten der IDEFICS-Studie. Dabei wurden ein "Überwachungsniveau" und ein "Aktionsniveau" für die kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS bei Kindern festgelegt. Die Risikokomponenten umfassen einen erhöhten Taillenumfang, einen erhöhten systolischen oder diastolischen Blutdruck, erhöhte Nüchternblutglukosewerte oder eine erhöhte HOMA-IR, ein erniedrigtes HDL-Cholesterin oder erhöhte Triglyceridwerte. Kinder, bei denen mindestens drei kardiometabolische Risikokomponenten Werte über der 90. Perzentile aufweisen, fallen in das "Überwachungsniveau" und sollten klinisch regelmäßig überwacht werden. Kinder mit Werten von mindestens drei kardiometabolischen Risikokomponenten über der 95. Perzentile fallen in das "Aktionsniveau" und sollten eine klinische Intervention erhalten (58).

Tabelle 3: “Überwachungsniveau und Aktionsniveau“ des MetS nach Ahrens et al. (58)

Definition	Adipositas	Blutdruck	Lipide	Blutzucker/ Insulin
IDEFICS – “Überwachungsniveau“ Mindestens 3 Risikokomponenten des MetS nachweisbar	Taillenumfang ≥ 90. Perzentile	SBP ≥ 90. Perzentile oder DBP ≥ 90. Perzentile	Triglyceride ≥ 90. Perzentile oder HDL-Cholesterin ≤ 10. Perzentile	Nüchtern glukose ≥ 90. Perzentile oder HOMA-IR ≥ 90. Perzentile
IDEFICS – “Aktionsniveau“ Mindestens 3 Risikokomponenten des MetS nachweisbar	Taillenumfang ≥ 95. Perzentile	SBP ≥ 95. Perzentile oder DBP ≥ 95. Perzentile	Triglyceride ≥ 95. Perzentile oder HDL-Cholesterin ≤ 5. Perzentile	Nüchtern glukose ≥ 95. Perzentile oder HOMA-IR ≥ 95. Perzentile

Abkürzungen: DBP: Diastolischer Blutdruck; HDL: High-Density Lipoprotein; HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance; MetS: Metabolisches Syndrom; SBD: Systolischer Blutdruck

1.4 Das ‘normal weight but metabolically unhealthy’ Profil (NWMU)

Auch wenn es für Kinder bis heute keine einheitliche Definition des MetS und keine universell gültigen Referenzwerte für die einzelnen kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS gibt, zeigt sich, dass kardiometabolische Veränderungen bereits im Kindesalter auftreten und die Prävalenz sich je nach Altersgruppe unterscheidet (58, 64-67). Nicht nur das Alter, sondern auch der Gewichtsstatus des Kindes hat Einfluss auf die Prävalenz kardiometabolischer Veränderungen. So zeigt sich ein starker Unterschied kardiometabolischer Veränderungen bei Kindern mit Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas. Je höher die BMI-Kategorie eines Kindes, desto höher ist auch die Prävalenz von kardiometabolischen Risikokomponenten (68). Systematischer Reviews aus den Jahren 2013 und 2024 zeigen, dass die Prävalenz des MetS bei Kindern je nach Gewichtsstatus variiert (67, 69). Die Prävalenz des MetS lag bei Kindern mit Normalgewicht bei 0-1%, bei Kindern mit Übergewicht bei 12% und bei Kindern mit Adipositas bei 29%. Neuere Daten zeigen ähnliche Ergebnisse. Hier betrug die

Prävalenz des MetS bei Kindern mit Adipositas 26%. Dass vor allem Kinder mit Übergewicht und Adipositas von Risikokomponenten des MetS betroffen sind, wurde mehrfach gezeigt (42, 69-71).

Auch wenn Risikokomponenten des MetS vor allem bei Kindern mit Übergewicht und Adipositas auftreten, gibt es eine Gruppe von Kindern, die trotz eines normwertigen BMI kardiometabolische Risikokomponenten des MetS zeigen (72). Diese Kinder werden als "normal weight but metabolically unhealthy" (NWMU) bezeichnet (73). Bis heute gibt es auch hier keine einheitliche Definition für Kinder. Überwiegend wird das NWMU-Profil bei Kindern als das Vorhandensein von mindestens einer kardiometabolischen Risikokomponente des MetS bei einem normwertigen BMI definiert (74-76). Die aktuelle Einteilung von Übergewicht und Adipositas anhand des BMI z-Scores könnte Kinder mit ungünstigem Stoffwechselprofil, die aber normwertige BMI z-Score Werte aufweisen, übersehen (75). Diese Untergruppe von Kindern ist gesundheitlich besonders gefährdet, da ihr kardiometabolisches Risiko durch ihren Status als Kinder mit Normalgewicht über einen langen Zeitraum unerkannt bleiben kann (74). Bei Erwachsenen zeigen Personen mit NWMU-Profil im Vergleich zu metabolisch gesunden Personen mit Normalgewicht ein gesteigertes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und eine entsprechend erhöhte Gesamtmortalitätsrate (77). Besonders gefährdet für die Entwicklung eines NWMU-Profils sind Kinder mit einer familiären Historie metabolischer Erkrankungen (78, 79). In einer Untersuchung wurde gezeigt, dass fast ein Viertel der 8-10-jährigen Kinder aus Familien mit bekannter Adipositas, die sowohl metabolisch gesund waren als auch Normalgewicht hatten, innerhalb von zwei Jahren mindestens eine kardiometabolische Risikokomponente entwickelten, ohne dass eine Gewichtsveränderung vorlag (74). Bis heute sind die Ursachen für die Entwicklung des NWMU-Profils bei Kindern unzureichend erforscht. Mehr wissenschaftliche Studien gibt es bei Erwachsenen, wo das NWMU-Profil ein bedeutendes kardiovaskuläres Risiko darstellt und bis zu 45% aller Erwachsenen zu betreffen scheint (80). Erwachsene mit NWMU-Profil haben ein höheres Risiko für die Entstehung von Insulinresistenz, DM Typ II und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (81, 82). Es wurde gezeigt, dass ein übermäßige Anstieg des BMI z-Scores von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter als dominierender Prädiktor für die Entwicklung eines NWMU-Profils im Erwachsenenalter ermittelt (83). In der Arbeit werden weitere Studien zum Einfluss

präkonzeptioneller und frühkindlicher Einflussfaktoren auf die Entwicklung des NWMU-Profiles im Kindesalter gefordert. Zudem wird betont, dass die Identifizierung dieser Prädiktoren notwendig ist, um ein hohes Risiko früh zu identifizieren und geeignete Präventionsmaßnahmen einzuleiten.

1.5 Folgeerkrankungen kardiometabolischer Risikokomponenten des MetS

Die frühe Identifizierung von Kindern mit kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS ist von Bedeutung, da diese im Vergleich zu gesunden Kindern doppelt so häufig an kardiovaskulären Komplikationen erkranken und dreimal so häufig an ihnen versterben (40). Insgesamt zeigen sie ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko im Vergleich zu gesunden Kindern (84). Laut der Bogalusa Heart Studie zeigen Kinder mit kardiometabolischen Risikokomponenten ein 2- bis 3-fach gesteigertes Risiko für erhöhte Intima-Media-Dicken und die Entwicklung eines DM Typ II (85). Anhand von gepoolten Langzeitdaten von über 5.000 Kindern aus vier großen internationalen Kohortenstudien des International Childhood Cardiovascular Cohort Consortiums wurde gezeigt, dass die Prävalenz einer erhöhten Intima-Media-Dicke und die Entwicklung eines DM Typ II bei betroffenen Kindern gesteigert ist (86). Diese Ergebnisse werden auch von aktuelleren Arbeiten gestützt (87, 88). Zudem leiden die betroffenen Kinder häufiger unter psychischen Erkrankungen wie Depressionen, Angstzuständen und niedrigem Selbstbewusstsein (89, 90) sowie einer eingeschränkten Lebensqualität (91). Übergewicht bei Kindern erhöht das Risiko für maligne Erkrankungen im Erwachsenenalter und begünstigt wesentliche Veränderungen beim Zytokin- und Hormonstatus im wachsenden Organismus (92). Zudem entwickeln sich oft muskuloskelettale Erkrankungen, die unter anderem durch Arthrose, Gelenkfehlstellungen sowie Hüft- und Gelenkschmerzen auffallen (93, 94). Kinder, die Risikokomponenten des MetS aufweisen, zeigen vermehrt auch die Diagnose eines MetS im Erwachsenenalter (84).

Die im MetS eingeschlossenen metabolischen Veränderungen und ihre Folgeerkrankungen bringen eine enorme Belastung für das Gesundheitssystem mit sich, nicht nur auf Ebene der klinischen Versorgung, sondern auch monetär. Konnopka et al. veröffentlichten 2011 eine Studie zu den Kosten von Übergewicht

und Adipositas in Deutschland (95). Die Arbeit wurde von Lehnert et al. im Jahr 2015 mit neueren Gesundheitsdaten aktualisiert (96). Die verursachten Kosten durch Übergewicht und Adipositas beliefen sich auf 16,7 Milliarden Euro, ein Anstieg um 70% seit dem Jahr 2002. Die Kosten für Begleiterkrankungen betragen zusätzliche 8,1 Milliarden Euro (96). Zudem geht Produktivität durch Erwerbsunfähigkeit und mehr Krankheitstage verloren (97, 98). Die finanzielle Belastung des Gesundheitssystems lässt sich bereits durch Erkrankte im Kindesalter feststellen (99, 100). All diese Gründe machen deutlich, wie wichtig eine frühe Prävention in Hinblick auf das Auftreten von kardiometabolischen Risikokomponenten ist.

1.6 Risikofaktoren für die Entwicklung von kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS

Um eine frühe Prävention von kardiometabolischen Risikokomponenten etablieren zu können, ist es essenziell, Risikofaktoren zu identifizieren, die zu ihrer Entstehung führen. Vor allem haben Übergewicht und Adipositas bei Kindern einen negativen Einfluss auf das kardiometabolische Risikoprofil und erhöhen die Wahrscheinlichkeit, an weiteren Risikokomponenten des MetS zu erkranken. Genetische Einflussfaktoren und eine familiäre Häufung von DM Typ II erhöhen ebenfalls das Risiko für kardiometabolische Auffälligkeiten (101, 102). Genauso wichtig sind der sozioökonomische Status und der Bildungsgrad der Familie. Kinder aus sozial schwachen Familien haben eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung kardiometabolischer Risikokomponenten des MetS (103-107). Zudem spielen Lebensstilfaktoren eine entscheidende Rolle. Zu wenig Bewegung und Schlaf, erhöhte Bildschirmzeit, eine ungünstige Ernährungsweise und die Exposition gegenüber Zigarettenrauch erhöhen das Risiko eines Kindes, an kardiometabolischen Risikokomponenten zu entwickeln (32, 108-111). Zudem konnte ein Zusammenhang zwischen schneller Gewichtszunahme in den ersten drei Lebensmonaten und später aufgetretenen kardiometabolischen Auffälligkeiten gezeigt werden. Es gibt Hinweise darauf, dass Kinder mit einer langen Stilldauer eine niedrigere Prävalenz von kardiometabolischen Risikokomponenten haben (112).

Die Entwicklung kardiometabolischer Risikokomponenten kann jedoch nicht nur durch kindliche Risikofaktoren erklärt werden. Vielmehr wurde durch aktuelle Forschung gezeigt, dass die Entwicklung von kardiometabolischen Risikokomponenten bereits im Mutterleib beginnt (113-115). Dies lässt sich durch den Begriff der fetalen Programmierung in utero erklären. Der Begriff beschreibt, dass sich ein Organismus bereits pränatal an die bestehenden Umweltbedingungen anpasst. Diese Anpassungen führen zu dauerhaften Veränderungen auf morphologischer und funktioneller Ebene (einschließlich des neuroendokrinen Systems), welche die Grundlage für die Entstehung von Krankheiten im späteren Leben bilden (116, 117). Einflüsse von Hormonen (z. B. Insulin) oder einer Fehl- bzw. Überernährung in dieser besonders kritischen frühen Entwicklungsphase beeinflusst dauerhaft die Funktionsweisen von Organen und Organsystemen des Feten. Dieser Mechanismus entsteht durch die Veränderung des Epigenoms der Nachkommen, was Veränderungen der genomischen Funktion bewirkt, ohne die Genstruktur selbst zu beeinflussen (118). Dazu zählen unter anderem Veränderungen in der Methylierung von DNA-Cytosinbasen, die Modifikation von Histonproteinen sowie die Regulierung der Genexpression durch Mikro-RNA-Moleküle (119, 120).

Den Grundstein dieses Forschungsgebiets legte Günter Dörner, der bereits 1970 an der Charité Berlin den Einfluss von Langzeiteffekten einer fetalen Exposition gegenüber einem alterierten Intrauterinmilieu untersuchte (121). Mit seinem Konzept der funktionellen Tetralogie erklärte Dörner, wie es durch intrauterine Hormonalalterationen zur metabolischen Fehlprogrammierung des Feten kommen kann (122). Wegweisend für den Forschungsbereich waren nachfolgend Hales und Barker, die einen Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht des Kindes und der späteren kardiovaskulären Mortalität aufzeigten (123). 1992 formulierten Hales und Backer die thrifty phenotype hypothesis (124). Demnach wird ein Fetus durch die metabolische Versorgungssituation während der Schwangerschaft auf ein bestimmtes metabolisches Profil geprägt. Ändert sich dieses Profil nach der Geburt, z.B. von einer Unterversorgung aufgrund von Mangelernährung zu einer Überversorgung, kann dies negative metabolische Folgen für das Kind haben (125, 126). Gezeigt wurde dies auch an retrospektiven Studien, die Mutter-Kind-Paare aus dem niederländischen Hungerwinter 1944/45 untersuchten (127-129). Kinder, die in einer Zeit der Unterversorgung geboren wurden, hatten ein

erhöhtes Risiko für spätere Störungen des Glukosestoffwechsels und eine Dysfunktion von pankreatischen Betazellen. Mit der zunehmenden Anzahl an Schwangeren mit Übergewicht und Adipositas verlagerte sich das Forschungsinteresse vom Einfluss des maternalen Untergewichts zum Einfluss des maternalen Übergewichts auf den Feten. Es wurde gezeigt, dass nicht nur Untergewicht, sondern auch Übergewicht während der Schwangerschaft das Risiko für metabolische Dysfunktionen des Feten erhöht (130, 131).

In Tiermodellen fördert eine Überflusssituation in utero die Prävalenz von Übergewicht und Insulinresistenz bei den Nachkommen (132, 133). Weibliche Nagetiere, denen hochkalorische Nahrung zur Entwicklung von Übergewicht während der Schwangerschaft gefüttert wurde, haben selbst übergewichtige Nachkommen. Zudem entwickelten diese Nachkommen vermehrt Diabetes, eine Fettleber, Bluthochdruck und Verhaltensauffälligkeiten (134-136). Ähnliche Ergebnisse wurden auch durch aktuelle Studien reproduziert. Rattenmütter, die während der Schwangerschaft eine hochkalorische Nahrung erhielten, bekamen Nachkommen mit erhöhten Glukose-, Aminosäure- und Leptinspiegeln (137). Nivoit et al. zeigten, dass eine hochkalorische Nahrung vor, während, und nach der Schwangerschaft zu einem MetS-Phänotyp bei den Nachkommen am Rattenmodell führt (138). Die Nachkommen hatten ein erhöhtes Geburtsgewicht und später ein erhöhtes Körpergewicht, eine Insulinresistenz, einen erhöhten Bauchumfang, einen gestörten Glukosestoffwechsel sowie eine Dyslipidämie. Zusätzlich wurden erhöhte Werte von oxidativem Stress nachgewiesen. Der MetS- Phänotyp wirkt sich negativ auf das metabolische Profil aus und begünstigt die Entstehung von kardiometabolischen Risikokomponenten (139). In Humanstudien haben Kinder, die nach einem bariatrischen Eingriff zur Gewichtsreduktion der Mutter geboren wurden, ein deutlich besseres metabolisches Profil als ihre Geschwister, die vor dem Eingriff geboren wurden (140, 141). Die Kinder zeigten eine niedrigere Prävalenz von Übergewicht und Adipositas, eine bessere Insulinsensitivität, niedrigere Blutdruckwerte und ein günstigeres Lipidprofil. Kinder, die nach dem Eingriff geboren wurden, zeigten zudem andere Methylierungs- und Expressionsmuster von Genen, die mit dem metabolischen Profil in Verbindung stehen (142).

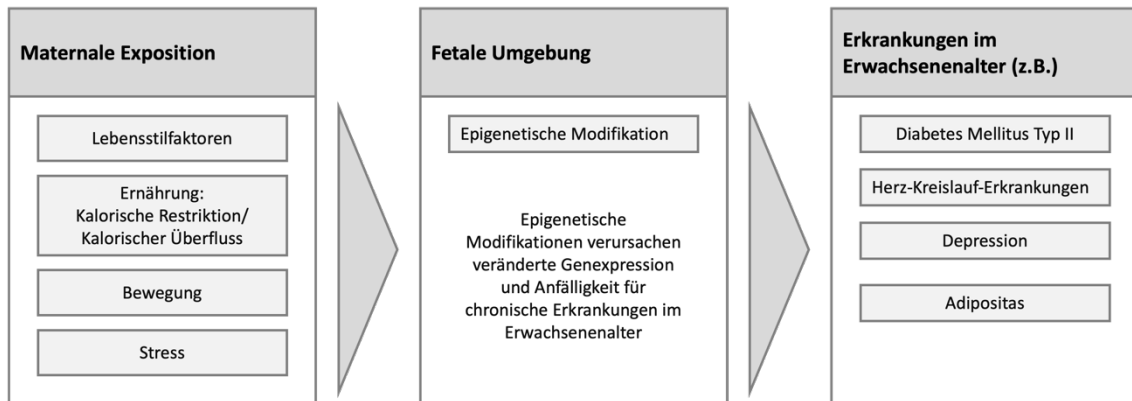


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen einer ungünstigen Umgebung in utero und epigenetischen Veränderungen mit lebenslangen negativen gesundheitlichen Konsequenzen; modifiziert nach Andrawus et al. (114)

All diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die präkonzeptionelle Phase und die fetale Programmierung in utero einen erheblichen Einfluss auf die später kardiometabolische Gesundheit eines Kindes hat.

Im nachfolgenden Absatz wird ein Einflussfaktor aufgeführt, welcher während dieser Phase eine bedeutende Rolle zukommt.

1.6.1 Präkonzeptioneller maternaler BMI

Aktuelle Metaanalysen zeigen, dass ein präkonzeptioneller BMI von $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ zu Beginn der Schwangerschaft das Risiko des Kindes, später an Übergewicht zu erkranken, um das 1,7- bis 4,5-fache erhöht (143, 144). Diese Erkenntnis wird auch von früheren Untersuchungen gestützt, die zeigen, dass ein erhöhter BMI der Mutter vor der Schwangerschaft das Risiko für Übergewicht und Adipositas beim Kind steigert (42, 145-153). Nur wenige Studien untersuchen den direkten Einfluss eines erhöhten präkonzeptionellen BMI auf andere kardiometabolische Risikokomponenten. Gaillard et al. nutzten die Daten der Generation R Study, um den Einfluss eines erhöhten präkonzeptionellen BMI auf verschiedene kardiometabolische Risikokomponenten zu untersuchen (154). Die Ergebnisse zeigten, dass Kinder, deren Mütter einen erhöhten präkonzeptionellen BMI haben, selbst erhöhte BMI-Werte aufwiesen. Zudem wurden bei diesen Kindern weitere kardiometabolische Risikokomponenten wie eine gesteigerte abdominelle Fettmasse, erhöhte systolische Blutdruck-, Triglycerid-, Insulin- und C-Peptidwerte festgestellt. Ähnliche Ergebnisse zeigten Hochner et al., die Daten einer israelischen Geburtskohorte nutzten. Die Untersuchung ergab, dass die Nachkommen

von Müttern mit erhöhtem präkonzeptionellen BMI im adulten Alter von 32 Jahren einen erhöhten BMI, einen größeren Taillenumfang sowie gesteigerte Blutdruck-, Insulin-, Triglycerid- und erniedrigte HDL-Cholesterin Werte hatten (155). Auch Fraser et al. beobachtete in einer Auswertung von 5154 Mutter-Kind-Paaren aus der Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) ähnliche Ergebnisse (156). Gleiches gilt für Oostvogels et al., die Daten aus der Amsterdam Born Children and their Development Studie (ABC) analysierten (157). Auch Perng et al. untersuchten 1090 Mutter-Kind-Paare aus der Project-Viva-Studie, einer Geburtenkohorte aus Boston, und zeigten, dass Kinder von Müttern mit erhöhtem präkonzeptionellen BMI eine gesteigerte Fettmasse sowie erhöhte BMI-Werte, HOMA-IR-, Leptin-, high-sensitivity CRP-, IL-6- und systolische Blutdruckwerte haben (158).

1.7 Forschungslücke, Fragestellungen und Ziele der Arbeit

Mit der weltweit steigenden Prävalenz von Übergewicht und Adipositas nimmt auch die Anzahl betroffener Schwangerer stetig zu. Diese Entwicklung ist von Bedeutung, da bereits in utero durch fetale Programmierung der Grundstein für die spätere kardiometabolische Gesundheit eines Kindes gelegt wird (132, 154). Dabei spielt insbesondere der präkonzeptionelle maternale BMI eine entscheidende Rolle. Es wurde mehrfach gezeigt, dass präkonzeptionelles maternales Übergewicht und Adipositas das Risiko des Kindes, später selbst an Übergewicht zu erkranken, erheblich erhöhen (42, 143-151).

Nur wenige wissenschaftliche Studien untersuchen jedoch den Einfluss von präkonzeptioneller maternaler Adipositas auf die Entwicklung kardiometabolischer Risikokomponenten des MetS bei den Nachkommen, wie zentrale stammbetonte Adipositas (gemessen am Taillenumfang), arterielle Hypertonie, Dysglykämie, Hypertriglyceridämie und erniedrigtes HDL-Cholesterin. Erkenntnisse darüber, wie der präkonzeptionelle maternale BMI diese kardiometabolischen Risikokomponenten beeinflusst, sind von großer Bedeutung, um sowohl gesundheitliche als auch gesundheitsökonomische Konsequenzen zu mindern und gezielte Präventionsmaßnahmen zu etablieren. Kohortenstudien haben der präkonzeptionellen Phase bisher zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt, obwohl Übergewicht in dieser Phase irreversible Auswirkungen auf die Nachkommen haben kann (158, 159). Die wenigen Studien, die den Einfluss eines erhöhten

präkonzeptionellen maternalen BMI auf die Entwicklung der kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS untersuchen, weisen zahlreiche Limitationen auf. In den meisten Arbeiten wurde das präkonzeptionelle Gewicht der Mutter nicht aus medizinischen Unterlagen wie dem Mutterpass entnommen, sondern retrospektiv mittels Fragebogen erhoben. Dies kann zu einem Recall-Bias und ungenauen Angaben führen. Zudem basieren die Ergebnisse der vorliegenden Studien auf älteren Datensätzen. Die Studie von Hochner et al. untersucht eine Mutter-Kind-Kohorte mit Geburten zwischen 1974 und 1976 (155), und die ALSPAC-Kohorte umfasst Mutter-Kind-Paare aus den Jahren 1991 bis 1992 (156). Angesichts des erheblichen Anstiegs von Übergewicht und Adipositas bei Frauen im gebärfähigen Alter sind die Ergebnisse dieser Studien nicht als aktuelle Referenz geeignet. Darüber hinaus untersuchte die Studie von Hochner et al. (155) die Nachkommen erst im Alter von 32 Jahren, während sich die anderen Studien ausschließlich auf sehr junge Kinder im Alter von 5 bis 6 Jahren konzentrierten (154, 157, 158). Diese Limitationen verdeutlichen, dass aktuelle Daten zum Einfluss eines erhöhten präkonzeptionellen maternalen BMI auf die Entwicklung kardiometabolischer Risikokomponenten des MetS bei Kindern im Schulalter fehlen. Zudem gibt es nur wenige Daten für Kinder, die älter als 5–6 Jahre sind.

Neben der unzureichenden Studienlage zum Einfluss eines erhöhten präkonzeptionellen maternalen BMI auf die Entwicklung kardiometabolischer Risikokomponenten des MetS bei ihren Kindern mangelt es an Studien, die das Outcome quantifizieren, z.B. über einen Score (62). Im Vergleich zu einer starren Definition des MetS ermöglicht ein solcher Score eine differenziertere Erfassung metabolischer Veränderungen und fasst diese zu einer Zahl zusammen (58). Darüber hinaus ist unklar, welchen Einfluss die präkonzeptionelle maternale Adipositas auf die Entwicklung des metabolischen Profils „normal weight but metabolically unhealthy“ (NWMU) bei den Nachkommen hat. Diese Kinder zeigen trotz fehlendem Übergewicht oder Adipositas mindestens eine kardiometabolische Risikokomponente des MetS (74-76). Diese Untergruppe von Kindern ist gesundheitlich besonders gefährdet, da ihr nach adipogener Fehlprogrammierung bestehendes kardiometabolisches Risiko durch ihr Normalgewicht über einen langen Zeitraum unerkannt bleiben kann. Bislang gibt es keine Studie, die den Einfluss einer präkonzeptionellen maternalen Adipositas auf die Entwicklung eines metabolischen NWMU-Profiles bei Kindern im Grundschulalter

untersucht, obwohl gezeigt werden konnte, dass eine familiäre Anamnese von Übergewicht und Adipositas diese Entwicklung begünstigt (74).

Insgesamt ergeben sich somit folgende Forschungsfragen:

Forschungsfrage 1:

Weisen 8-9-jährige "Hochrisiko-Kinder" (Exposition gegenüber maternaler Adipositas in utero) einen oder mehrere kardiometabolische Risikokomponenten im Vergleich zu 8-9-jährigen Kindern ohne erhöhtes Risiko (keine Exposition gegenüber maternaler Adipositas in utero) auf?

Forschungsfrage 2:

Weisen 8-9-jährige "Hochrisiko-Kinder" (Exposition gegenüber maternaler Adipositas in utero) bereits kardiometabolische Risikokomponenten auf, obwohl ihr BMI noch nicht erhöht ist (BMI z-Score $<+1SD$)?

Ein Ziel dieser Dissertation war es zu untersuchen, ob Kinder im Grundschulalter von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) im Vergleich zu Kindern im Grundschulalter von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas ($BMI \geq 18,5$ bis $29,9 \text{ kg/m}^2$) vermehrt kardiometabolische Risikokomponenten des MetS aufweisen. Ein weiteres Ziel war es zu analysieren, ob Kinder im Grundschulalter von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas bereits kardiometabolische Risikokomponenten des MetS zeigen, auch wenn ihr BMI z-Score im Bereich des Normal-/Untergewichts liegt. Darüber hinaus wurde analysiert, ob Kinder im Grundschulalter von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas einen höheren MetS-Score haben und ob sie nach der Definition von Ahrens et al. verstärkt einer klinischen Überwachung oder sogar Intervention bedürfen (58).

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

PEACHES ist eine prospektive Mutter-Kind-Kohortenstudie der Arbeitsgruppe Molekulare Ernährung der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU). Die Studie wurde im Jahr 2010 im Studienzentrum des Dr. von Haunerschen Kinderspitals durch Frau Prof. Dr. Regina Ensenaer initiiert und steht bis heute unter ihrer Leitung. Ziel der Studie ist es, die langfristigen Folgen präkonzeptioneller mütterlicher Adipositas auf Gewichts- und Gesundheitszustand von Mutter und Kind zu untersuchen. Prädiktive Biomarker, die bereits frühzeitig auf kardiometabolische Veränderungen und Übergewicht hinweisen, sollen zudem identifiziert werden (160). Das Einverständnis der Ethikkommission der LMU München zur Durchführung der Studie wurde am 07.07.2010 (Protokollnummer 165-10) erteilt.

2.1.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Probandinnen erfolgte über 5 Jahre von Juli 2010 bis Dezember 2015 vorwiegend in Südbayern. Die Probandinnen wurden von Ärzten, Hebammen und Mitarbeitern des PEACHES Studienteams in über 20 Kliniken rekrutiert. Potenzielle Studienteilnehmerinnen wurden in der 34. bis 36. Schwangerschaftswoche während ihrer Vorstellung in den jeweiligen Schwangerenambulanzen oder Hebammensprechstunden angesprochen und über die Studie informiert. Zudem wurde die PEACHES-Studie im Rahmen von Informationsveranstaltungen für werdende Eltern vorgestellt und Informationsmaterial in den teilnehmenden Krankenhäusern ausgelegt. Bei erfüllten Einschlusskriterien und positiver Rückmeldung zur Teilnahme an der Studie wurde den Probandinnen eine schriftliche Einverständniserklärung zur Unterschrift vorgelegt. Die Probandinnen wurden zudem ausführlich von medizinischem Personal über die Studie aufgeklärt.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Nach schriftlicher Einwilligung wurden volljährige Probandinnen mit einer Einlingsschwangerschaft und $\geq 37 + 0$ Schwangerschaftswochen bei Geburt in die Studie aufgenommen. Dabei wurden Teilnehmerinnen mit Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) vor Beginn der Schwangerschaft in die Studiengruppe eingeteilt. Jene mit einem BMI zwischen $\geq 18,5 - 29,9 \text{ kg/m}^2$ wurden der Kontrollgruppe zugewiesen. Schwangere mit Gestationsdiabetes wurden in beide Gruppen aufgenommen. Ausgeschlossen wurden Schwangere mit einer Mehrlingsschwangerschaft und mit Frühgeburt ($< 37 + 0$ Schwangerschaftswochen). Weitere Ausschlusskriterien waren genetische Defekte und Malformationen des Neugeborenen, chronische Erkrankungen sowie ein DM Typ I oder II der Mutter vor der Schwangerschaft.

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der PEACHES Kohorte

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre • Schriftliche Einverständniserklärung • Einlingsschwangerschaft • Präkonzeptioneller BMI in $[\text{kg/m}^2]$ Studiengruppe mit Adipositas: ≥ 30 Kontrollgruppe: $\geq 18,5 - 29,9$ • Gestationsalter bei Geburt: $\geq 37 + 0$ Schwangerschaftswochen 	<ul style="list-style-type: none"> • Genetische Defekte und Malformationen des Neugeborenen • Mehrlingsschwangerschaft • Chronische Erkrankungen der Mutter • DM Typ I oder II vor der Schwangerschaft • Frühgeburt ($< 37 + 0$ Schwangerschaftswochen)

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; DM: Diabetes Mellitus

2.1.3 Studienpopulation

Die Studienpopulation setzt sich wie folgt zusammen:

Tabelle 5: Studienpopulation der PEACHES-Studie

Studiengruppe	Kontrollgruppe
<ul style="list-style-type: none"> • Studiengruppe 1: Frauen mit Adipositas (BMI zu Beginn der Schwangerschaft ≥ 30 kg/m²) • Studiengruppe 2: Frauen mit Adipositas (BMI zu Beginn der Schwangerschaft ≥ 30 kg/m²) und zusätzlich nachgewiesenem Gestationsdiabetes 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollgruppe 1: Frauen ohne Adipositas (BMI zu Beginn der Schwangerschaft $\geq 18,5 - 29,9$ kg/m²) • Kontrollgruppe 2: Frauen ohne Adipositas (BMI zu Beginn der Schwangerschaft $\geq 18,5 - 29,9$ kg/m²) und zusätzlich nachgewiesenem Gestationsdiabetes

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index

2.1.4 Studienverlauf

Seit dem Einschluss der PEACHES-Kinder in die Studie erfolgte eine longitudinale Datenerhebung durch die in regelmäßigen Zeitabständen stattfindenden Follow-up Untersuchungen. Die Zeitpunkte der Untersuchungen sind an die kinderärztlichen Früherkennungsuntersuchungen (U-Untersuchungen) angelehnt. Die Untersuchungen innerhalb der PEACHES-Studie werden im folgenden Abschnitt erläutert.

1. Zeitpunkt der Geburt:

Ergänzend zur U1-Untersuchung wurden postnatal weitere Daten erhoben. Dazu gehörte die Entnahme eines Wangenschleimhautabstrichs zur Bestimmung des oralen Mikrobioms. Außerdem wurden aus Nabelschnurblut der Lipidstatus, der Blutglukosewert, das C-reaktive Protein

(CRP) sowie Hormonwerte ermittelt. Zudem erfolgte eine Blutentnahme zur RNA-Extraktion.

2. Zeitpunkt des 3. – 4. Lebensmonats

Die erste Untersuchung erfolgte zum Zeitpunkt der Früherkennungsuntersuchung U4. Im Rahmen des U4-Follow-up wurden die Kinder anthropometrisch vermessen, eine venöse Blutentnahme sowie ein weiterer Wangenschleimhautabstrich abgenommen. Zudem wurden Fragebögen zur kindlichen Entwicklung und Schwangerschaft ausgefüllt.

3. Zeitpunkt des 5. Lebensjahres:

Im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung U9 wurden die Kinder beim U9-Follow-up im Alter von fünf Jahren untersucht. Neben Fragebögen zur Erfassung von Entwicklung und Gesundheitszustand des Kindes wurden anthropometrische Daten und die Bewegung des Kindes erfasst. Zudem wurde eine kapillare Blutentnahme aus dem Finger vorgenommen und ein psychologischer Test durchgeführt.

4. Zeitpunkt des 8. Lebensjahres:

Im Alter von 8-9 Jahren wurden anthropometrischen Daten der Kinder erhoben, eine venöse Blutentnahme und ein Wangenschleimhautabstrich durchgeführt. Zudem erfolgte die Messung des Blutdrucks und die Abgabe einer Stuhlprobe. Des Weiteren wurde ein Fragebogen zur Entwicklung des Kindes ausgefüllt und das Ernährungsverhalten erfasst. Diese Promotionsarbeit enthält Daten aus dieser Untersuchung, die als Follow-up mit 8 bis 9 Jahren bezeichnet wird. Eine detaillierte Beschreibung der Untersuchung erfolgt in Abschnitt 2.3.

5. Mütter Follow-up

Um den Gesundheitszustand der Mutter und kardiometabolische Veränderungen zu erfassen, wurde zwei bis vier Jahre postpartum eine Follow-up Untersuchung für die Mütter der PEACHES-Kinder durchgeführt.

Ergänzend zu den Untersuchungen wurde nach ca. 6-8 Wochen nach der

Geburt sowie jährlich zum Geburtstag bis zum 5. Lebensjahr ein Fragebogen an die Probanden verschickt. Erfasst wurde die Entwicklung des Kindes, die Essgewohnheiten und die Umstände, in denen das Kind aufwächst. Auch die erhobenen Daten im Rahmen der U-Untersuchungen beim Kinderarzt zur altersgerechten Entwicklung von Gewicht und Körpergröße wurden kontinuierlich dokumentiert.

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; GWG: Gestational weight gain; GDM: Gestationsdiabetes; HbA1C: Hämoglobin A1C

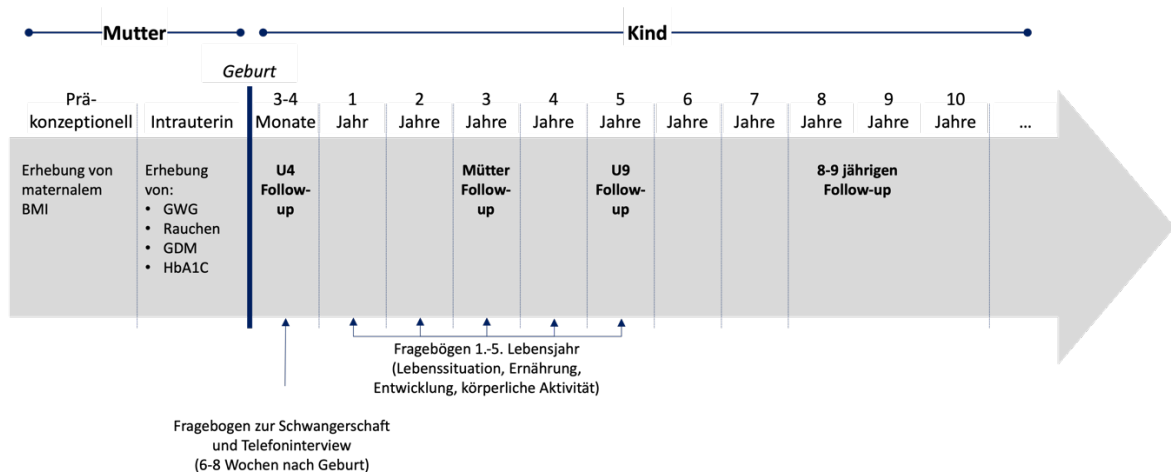


Abbildung 2: Übersicht des PEACHES Studienverlaufs

2.2 Daten des Kindes

2.2.1 Vorbereitung und Erhebung der Daten der Kinder

Der Follow-up mit 8 bis 9 Jahren wurde zu Beginn des Jahres 2020 das erste Mal durchgeführt. Die erhobenen Daten für diese Promotionsarbeit stammen aus der Pilotphase dieser Follow-up Untersuchung. Die Follow-up Untersuchung war Teil eines kooperativen Kinder-Cluster-Projekts im Rahmen des Kompetenzclusters Ernährungsforschung Enable: "Förderung einer gesunden Ernährung in allen Lebensphasen" (160).

Der Etablierung der Untersuchung ging eine ausführliche Vorbereitungsphase voraus, die Teil dieses Promotionsprojekts ist. Diese umfasst mehrere Arbeitspakete, an denen gemeinsam mit zwei Doktorandinnen der Ernährungswissenschaften gearbeitet wurde. Diese werden im folgenden Abschnitt näher erläutert. Für die Etablierung der methodischen Protokolle und der relevanten Standardmethoden zur Phänotypisierung der Kinder im Alter von 8-9 Jahren waren die

folgenden thematischen Recherchen im Voraus erforderlich. Die Ergebnisse der Recherchen und die angewandte Methodik werden in Kapitel 2.4 noch einmal näher beschrieben.

- Stand der Methodik zur Ermittlung des Blutdrucks bei Kindern inklusive geeigneter validierter Geräte (oszillometrisch vs. auskultatorisch)
- Stand der Methodik zur Ermittlung der anthropometrischen Messungen bei Kindern, insbesondere in Bezug auf Taillenumfang und Hautfaltendicke
- Methodik zur Untersuchung des Glukosestoffwechsels bei Kindern (Zeitaufwendiger oraler Glukosetoleranztest vs. Bestimmung der Nüchternglukose)
- Stand der Literatur zu geeigneten Waagen-Modellen bzw. Messmethodik bei Kindern zur Bestimmung der Körperfettmasse mittels Bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA)
- Recherche zur korrekten Erfassung der körperlichen Aktivität
- Stand der Literatur zu Ernährungserhebungsmethoden (24h-Erinnerungsprotokoll vs. Ernährungsprotokoll bzw. Food Frequency Questionnaire (FFQ)/Verzehrshäufigkeitsfragebogen) bei Kindern im Grundschulalter
- Recherche zu geeigneten Blutentnahmesystemen

Zudem wurden folgende weitere Arbeitspakete behandelt:

- Ergänzungen der Standard Operating Procedures (SOP) für die Methodik und Datenerhebung des Follow-up mit 8 bis 9 Jahren. Ein Messbogen für die Datenerhebung während der Untersuchung sowie weitere Dokumente wurden konzipiert
- Trainingseinheiten und Erfolgskontrollen wurden für die Untersucher eingeführt, insbesondere hinsichtlich der Standardisierung von untersucherabhängigen Methoden, einschließlich der Messung von Größe, Taillenumfang und Hautfaltendicke mittels Caliper sowie manuellen Blutdruckmessungen. Zudem wurde die venöse Blutentnahme geübt
- Ermittlung der benötigten Blutvolumenmenge für die Bestimmung der zu untersuchenden Blutparameter und der erforderlichen Monovettengröße für Kinder

- Etablierung eines Pipettierschemas, Abstimmung der korrekten Lagerung und Lieferung der Blutproben an das Labor sowie Transfer von Probenmaterial an die Modulpartner
- Organisatorische Abstimmungen mit den Partnermodulen unter anderem zur Vorgehensweise der Probenentnahme und Probenweitergabe
- Etablierung von Datenschutzkonzepten zur richtigen Verarbeitung der Daten gemäß Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO)
- Aufbau einer neuen webbasierten Datenbankstruktur REDCap (Research Electronic Data Capture). Dazu war es notwendig, alle Fragebögen in eine digitale Form zu überführen, Variablen neu zu definieren, das Projekt in der Datenbank REDCap anzulegen und alle Daten einzupflegen. Ergänzend erfolgte die Anfertigung weiterer SOPs, um eine standardisierte Eingabe und Auswertung der Daten zu gewährleisten. Im Vorfeld war eine Einarbeitungsphase im Umgang mit REDCap notwendig. Die Datenbank ermöglichte es den Probandinnen, die Fragebögen, die während des Follow-up mit 8 bis 9 Jahren ausgefüllt wurden, direkt digital via Tablet einzugeben

Für die Erhebung der kindlichen Daten war zudem die Etablierung folgender Arbeitsschritte notwendig:

- Ablauf und Zeitraum für den Anruf von Familien mit PEACHES-Kindern im Alter von 8 bis 9 Jahren. Versand der Terminvereinbarung und Unterlagen für die Ernährungserhebung
- Logistische Planung und Etablierung des Versandzeitraums für Pakete mit Entnahmematerial zur Gewinnung von Stuhlproben und dazugehörigen Fragebögen vor der Untersuchung
- Schulung der Durchführenden zur korrekten Erhebung der 1., 2. und 3. Ernährungserhebung (24h-Erinnerungsprotokoll) per Telefon

2.3 Follow-up mit 8 bis 9 Jahren: Vorbereitung vor der Untersuchung

Mütter mit PEACHES-Kindern im Alter von 8-9 Jahren wurden per Telefon kontaktiert und über die neue Untersuchung informiert. Des Weiteren wurden sie über den Ablauf der Untersuchung und die zu erhebenden Daten aufgeklärt.

Diese beinhalteten die Anthropometrie, den Blutdruck, die Blutparameter der venösen Blutentnahme, den Wangenschleimhautabstrich, Stuhlproben und Fragebögen zur Entwicklung und zum Essverhalten des Kindes. Zudem wurde eine ausführliche Ernährungserhebung durchgeführt. Nach Zustimmung der Probandinnen wurde ein Termin mit ihnen und ihren Kindern vereinbart. Zusätzlich wurde bei diesem Gespräch auch der Telefontermin für die erste Ernährungserhebung festgelegt. Auf Grund der venösen Blutentnahme wurden die Eltern auf die Einhaltung einer Nüchternzeit des Kindes von 12 Stunden vor der Untersuchung hingewiesen. Den Probandinnen wurden nach dem Telefonat auf postalischem Weg eine Terminbestätigung sowie die benötigten Materialien und Fragebögen für die Stuhlprobe zugesandt. Die Stuhlproben und die dazugehörigen Fragebögen wurden zur Untersuchung mitgebracht.

Die Untersuchung fand für die Pilotphase vorwiegend in einem Untersuchungsraum der Frauenklinik der LMU München am Standort Maistraße statt. Zusätzlich wurden Untersuchungen auch in anderen kooperierenden Kliniken im südbayerischen Raum durchgeführt, wenn es Probandinnen nicht möglich war, nach München zu reisen. Den Probandinnen wurden nach dem Telefonat auf postalischem Weg eine Terminbestätigung sowie die benötigten Materialien und Fragebögen für die Stuhlprobe zugesandt. Die Stuhlproben und die dazugehörigen Fragebögen wurden zur Untersuchung mitgebracht. Am Tag vor der Untersuchung wurden die Probandinnen noch einmal kontaktiert. Hier wurde erneut auf die Nüchternzeit von 12 Stunden für das Kind auf Grund der venösen Blutentnahme hingewiesen. Zudem wurde darauf aufmerksam gemacht, dass sowohl das Kind als auch die Mutter bis zu 2 Stunden vor der Untersuchung wegen des Wangenschleimhautabstrichs das letzte Mal Flüssigkeit zu sich nehmen dürfen. Auch die genauen Uhrzeiten wurden jedem Mutter-Kind-Paar individuell mitgeteilt. Bei der Untersuchung wurde der genaue Zeitpunkt der letzten Mahlzeit und des letzten Getränks des Kindes genannt. Die Kontrolle der Nüchternheit des Kindes erfolgte zur Abschätzung über den Nüchtern-Insulinwert.

2.4 Follow-up mit 8 bis 9 Jahren: Untersuchungsablauf

Der Follow-up mit 8 bis 9 Jahren dauerte nach planmäßigem Ablauf etwa 60 Minuten und wurde von zwei Untersuchern durchgeführt. Nach der Begrüßung des Mutter-Kind-Paares wurde das Kind gebeten, vor Beginn der Untersuchung zur

Toilette zu gehen, um die Blase vollständig zu entleeren. Im Untersuchungsraum unterschrieb die Begleitperson des Kindes sowie das Kind selbst die Einverständniserklärungen und die Erklärung zum Datenschutz. Während das Kind untersucht wurde, füllte die Begleitperson am Tablet die entsprechenden Fragebögen aus. Diese umfassten den Fragebogen zur allgemeinen und gesundheitlichen Entwicklung des Kindes und den FFQ, mit dem die Essgewohnheiten des Kindes erfragt wurden. Die Fragebögen zu den Stuhlproben wurden von den Probandinnen bereits ausgefüllt zur Untersuchung mitgebracht. Am Ende der Untersuchung erhielt das Kind zudem einen Fragebogen über die Selbstwahrnehmung und Zufriedenheit mit seinem Körpergewicht und seinem Essverhalten. Im ersten Teil der Untersuchung wurden die anthropometrischen Daten des Kindes erhoben: Körpergröße, Körpergewicht, Taillenumfang und Hautfaldendicke subscapular und am Trizeps. Zudem wurde die Körperfettverteilung mittels einer bioelektrischen Impedanzanalyse ermittelt (Body Composition Analyzer DC-430 MA III, Fa. TANITA, Stuttgart, Deutschland). Nach einer fünfminütigen Sitzpause erfolgte die Blutdruckmessung. Teil der Untersuchung war auch die Durchführung eines Wangenschleimhautabstrichs von Mutter und Kind. Am Ende der Untersuchung erfolgte, sofern Mutter und Kind zustimmten, eine venöse Blutentnahme und die Betropfung einer Filterpapierkarte mit Blut, die getrocknet wurde. Im Labor wurden die Nüchternwerte für Glukose, Insulin und Triglyceride sowie Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin untersucht.

Erhebung der Anthropometrie

Im Folgenden wird die Erhebung der Anthropometrie im Detail beschrieben. Die Erhebung basiert auf etablierten Standardmethoden, die während der Vorbereitungsphase des Follow-up mit 8 bis 9 Jahren intensiv recherchiert wurden (Siehe Kapitel 2.2.1). Unter den zwei Untersuchern war die Rollenverteilung klar abgegrenzt, um interindividuelle Messabweichungen zu verhindern.

Körpergröße: Die Körpergröße des Kindes wurde mit Hilfe eines Stadiometers (Seca Stadiometer 213, Fa. Seca, Hamburg, Deutschland) gemessen. Das Kind stellte sich barfuß aufrecht mit den Fersen an das Stadiometer. Dabei waren die Füße zusammen und die Zehen nach vorne gerichtet. Die Knie waren durchgestreckt und die Arme locker an den Seiten hängend. Die Schultern waren gerade und der Blick nach vorne gerichtet. Die Körpergröße wurde mit einer

Messgenauigkeit von 0,1 cm drei Mal abgelesen. Wenn eine Messabweichung $\geq 0,5$ cm vorlag, wurde eine weitere Messung durchgeführt (161, 162).

Körpergewicht: Das Gewicht des Kindes wurde durch eine digitalen Waage (Seca Flachwaage 803, Fa. Seca, Hamburg, Deutschland) bestimmt. Dazu musste das Kind alle Kleidungsstücke bis auf die Unterwäsche ablegen.

Taillenumfang: Für die Messung des Taillenumfangs wurden dem Kind Markierungen an der Haut aufgezeichnet, um die Messpunkte möglichst genau festzulegen. Das Kind stand dazu oberkörperfrei, schulterbreit, aufrecht, mit Blick nach vorne, durchgestreckten Knien und an den Seiten hängenden Armen. In der mittleren Axillarlinie wurde der obere Rand des Beckenkamms und der untere Rippenrand auf beiden Seiten eingezeichnet. Der Abstand zwischen den beiden Punkten wurde mit einem Maßband (Seca Umfangmessband 201, Fa. Seca, Hamburg, Deutschland) gemessen und eine Markierung in der Mitte eingezeichnet. Dieser Punkt diente als genauer Messpunkt für den Taillenumfang. Das Maßband wurde um die Taille gelegt und nach einer ruhigen Ausatmung des Kindes wurde der Taillenumfang abgelesen. Es erfolgten drei Messungen mit jeweils einer Neuausrichtung des Maßbandes. Bei einer Messabweichung $\geq 0,5$ cm wurde eine weitere Messung durchgeführt (163-165).

Hautfaltendicke: Die Hautfaltendicke wurde mit Hilfe eines Kalipers (Holtain T/W Skinfold Caliper, Fa. Holtain Ltd., Crosswell, England) bestimmt. Die Messung erfolgte jeweils fünf Mal am Trizeps sowie subscapulär. Die Trizeps-Hautfalte wurde in der Mitte zwischen Akromion der Schulter und Olekranon des Ellenbogens markiert. Dafür wurde der Abstand zwischen den beiden anatomischen Strukturen mit Hilfe eines Maßbandes gemessen und die Mitte mit einem Stift markiert. An genau dieser Stelle wurde mit Hilfe von Daumen und Zeigefinger die Hautfalte angehoben und der Kaliper zur Messung angesetzt. Die subscapuläre Hautfalte wurde mit zwei Hilfslinien bestimmt. Die erste Hilfslinie wurde 2cm unter dem Schulterblatt waagrecht eingezeichnet. Davon ausgehend wurde eine zweite Linie im 90° Winkel eingezeichnet, so dass ein rechter Winkel entstand. Der rechte Winkel wurde durch die Einzeichnung eines 45° Winkels halbiert. An der Markierung der 45° Linie wurde die subscapuläre Hautfalte gemessen. Mit Hilfe von Daumen und Zeigefinger wurde die Hautfalte angehoben und der Kaliper zur Messung angesetzt (164, 166, 167).

Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Die Körperfettverteilung des Kindes erfolgte mit Hilfe einer bioelektrischen Impedanzanalyse (Body Composition Analyzer DC-430 MA III, Fa. TANITA, Stuttgart, Deutschland). Vor der Messung wurden die Füße des Kindes auf Schweiß und Hornhaut kontrolliert und mit einem Papiertuch abgewischt. Zur Messung stellte sich das Kind in Unterhose gerade, mit Blick nach vorne, locker an den Seiten hängenden Armen und durchgestreckten Knien auf die BIA-Waage und hielt die Position für einige Sekunden. Durch die BIA-Waage wurden folgende Parameter bestimmt: Gewicht, Fettmasse (in % und kg), fettfreie Masse (in kg), Muskelmasse (in kg), Körperwasser (in % und kg) sowie der BMI (168, 169).

Blutdruckmessung

Vor der Blutdruckmessung musste das Kind eine 5-minütige Sitzpause einhalten. Der Begleitperson wurde mitgeteilt, in dieser Phase ruhig zu sein und das Kind nicht anzusprechen. Die Beine des Kindes wurden im 90-Grad-Winkel aufgestellt. Berührten die Füße des Kindes den Boden nicht, wurden sie auf eine passende Kiste gestellt, um den genauen Winkel von 90 Grad einzuhalten. Die Ausrichtung der Arme erfolgte ebenfalls im 90-Grad-Winkel. Zur Unterstützung wurde eine Decke oder ein Kissen als Unterlage verwendet, um den genauen Winkel der Arme abzubilden. Es erfolgte eine Blutdruckmessung an beiden Armen. Der Arm mit dem höheren systolischen und/oder diastolischen Blutdruckwert galt als Referenzarm. Dabei wurde die Manschette auf Herzhöhe gelagert und 2 cm über der Fossa Cubitalis angelegt. Die Breite der Manschette deckte mindestens 40% des Oberarmumfangs ab (Axilla bis Ellenbogenfalte). Die Länge der Manschette betrug 80-100% des Oberarmumfangs. Durch die vorherige Abmessung des Oberarmumfangs wurde die passende Manschettengröße ermittelt. Nach der ersten Messung wurden zwei weitere Blutdruckmessungen vorgenommen, zwischen denen jeweils eine Pause von 3 Minuten eingehalten wurde. Der höchste systolische und diastolische Wert wurde als Referenzwert genutzt. Kam es zu Störungen während der Blutdruckmessung, zum Beispiel, weil das Kind aufstand oder die Mutter das Kind ansprach, wurde die Messung wiederholt. Während der anfänglichen Ruhepause und den Pausen zwischen den weiteren Messungen wurde dem Kind ein Buch vorgelesen (Super Ulf, Ulf Stark, 2007, Carlsen Verlag) (52, 170).

Blutentnahme und Labor

Für die Blutentnahme wurde das Kind auf eine Liege gesetzt oder gelegt. Die Blutentnahme erfolgte nach gängigen Hygienestandards und Richtlinien (171, 172). Die Blutentnahme erfolgte mit einer dünnen Flügelkanüle. Zunächst wurden die Arme nach geeigneten Venen für die Punktion untersucht. War diese gefunden, wurde die Punktionsstelle desinfiziert und abgewischt. Eine weitere Desinfektion folgte. Während des Einwirkens des Desinfektionsmittels wurde der Stauschlauch am Arm befestigt. Danach wurde das Desinfektionsmittel ein zweites Mal abgewischt. Dann wurde die Flügelkanüle im 30° Winkel in die Haut eingeführt und die Nadel etwas abgeflacht. Für die Blutentnahme wurden folgende Blutröhrchen abgenommen:

- Serum 4,0 ml (S-Monovette® 4 ml, 75x13 mm, Serum-Gel, Fa. Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) für die Bestimmung von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride und Insulin
- Natriumfluorid (NaF) 1,2 ml (S-Monovette® 1,2 ml, Fluorid EDTA/Glukose, 66x8 mm, Fa. Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) zur Bestimmung der Nüchtern glukose
- EDTA 1,2 ml (S-Monovette® 1,2 ml, K3 EDTA, 66x8 mm, Fa. Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) für die Bestimmung des Metaboloms und Lipidoms
- EDTA 4,9 ml (S-Monovette® 4,9 ml, K3 EDTA, 90x13 mm, Fa. Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) für die DNA/RNA Isolierung
- PAXgene (Paxgene® 2,5 ml, 16x100 mm, Fa. Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, Deutschland) für die RNA-Isolierung

Am Ende der Blutentnahme wurde eine Trockenblutkarte angefertigt. Dazu wurde das Blut aus einer 0,8 ml Spritze genutzt, welche bei der Blutentnahme zusätzlich abgenommen wurde. Das Filterpapier der Trockenblutkarte wurde mit dem Blut aus der Spritze tropfenweise durchtränkt.

Verarbeitung der Blutproben: Nach der venösen Blutentnahme erfolgte die Verarbeitung des Blutes im Labor. Das Serumröhrchen wurde bei 2000 x g Relative Centrifugal Force (RCF) für 10 min bei 22 °C Raumtemperatur (RT) zentrifugiert (Rotina 380, Fa. Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Tuttlingen,

Deutschland). Nach der Zentrifugation wurden 500 µl abpipettiert (Eppendorf Research® plus Pipette, 500 µl, Fa. Eppendorf, Hamburg, Deutschland) und in ein Transferröhrchen übertragen. Das Transferröhrchen wurde gemeinsam mit dem NaF-Röhrchen in einen Transportumschlag gegeben und inklusive Anforderungsschein an das Labor Becker (Labor Becker & Kollegen, Marienplatz 18/III, 80331 München) verschickt. Dies erfolgte mittels Kurierfahrt. Wenn die Untersuchung an einem Samstag stattfand, wurden die Proben dort bis Montagmorgen im Kühlschrank (2-8 Grad) gelagert und dann durch einen Kurier in das Labor Becker überführt. Die Befunde wurden vom Labor Becker innerhalb von 1-2 Werktagen per Post an das Studienzentrum übermittelt.

Die restlichen Blutproben wurden zudem entsprechend aufbereitet und für weitere Studienzwecke eingefroren (-80°C) oder an die jeweiligen Partnermodule übergeben. Im Labor Becker wurden alle Proben bei Eingang via Barcode registriert und auf Unversehrtheit geprüft. Anschließend wurden Serum- und NaF-Blut bei 2500 x g (RCF) für 10 min bei 22 °C (RT) zentrifugiert. Für die Bestimmung von Glucose wurde ausschließlich Blut aus NaF-Röhrchen verwendet, welches direkt an den Arbeitsplatz weitergeleitet und analysiert wurde (Klinisch-chemisches Analysesystem AU680, Fa. Beckman Coulter, Brea, USA). Die Serumprobe gelang zunächst zur Vorverteilung, wo bei Bedarf Aliquots für verschiedene Arbeitsplätze entnommen wurden. Die Bestimmung der geforderten Blutparameter erfolgte aus der Originalprobe. Die Cholesterin- und Triglyceridwerte wurden mittels klinisch-chemischem Analysesystem (AU5800, Fa. Beckman Coulter, Brea, USA) analysiert. Insulin wurde mit Hilfe vom Analysesystem Architect, Fa. Abbott, Illinois, USA analysiert. Während der Probenverarbeitungen wurden die Patientendaten und Anforderungen in der Labor-EDV erfasst und an die Analysesysteme übermittelt. Die Anforderung und die Rückübertragung der Ergebnisse erfolgten online via Barcode. Die gemessenen Blutwerte wurden bei korrekter Qualitätskontrolle analytisch freigegeben und in einem 2. Schritt medizinisch validiert. Jeder Arbeitsschritt (Probeneingang, Probenregistrierung, Analytik und Befundung) wurde mit einem Zeitstempel und zuständigem Bearbeiter protokolliert. Die Analyse der einzelnen Blutparameter erfolgte nach der in Tabelle 6 dargestellten Methodik:

Tabelle 6: Übersicht der Methoden zur Blutanalyse

Blutparameter	Methode
<ul style="list-style-type: none"> • Glucose 	<ul style="list-style-type: none"> • Enzymatischer UV- Test (Hexokinase)
<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtcholesterin 	<ul style="list-style-type: none"> • Enzymatischer Farbtest
<ul style="list-style-type: none"> • HDL-/LDL-Cholesterin 	<ul style="list-style-type: none"> • Direktbestimmung nach Immuninhibition
<ul style="list-style-type: none"> • Triglyceride 	<ul style="list-style-type: none"> • Enzymatischer Farbtest
<ul style="list-style-type: none"> • Insulin 	<ul style="list-style-type: none"> • Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay

Abkürzung: HDL: High-Density Lipoprotein; LDL: Low-Density Lipoprotein; UV: Ultraviolett

2.5 Datenerhebung in der Schwangerschaft

Die pränatalen mütterlichen Daten stammen aus dem Mutterpass. Dieser wird während der Schwangerschaft von den behandelnden Gynäkologen ausgefüllt und dokumentiert den Schwangerschaftsverlauf. Hieraus konnten Befunde und Anamnesen entnommen werden. Auch das Gravidogramm der Mutter wurde verwendet. Für diese Arbeit von besonderer Bedeutung sind das präkonzeptionelle Gewicht sowie der präkonzeptionelle BMI der Mutter.

2.6 Einflussgrößen und Endpunktvariablen mit Referenzwerten

2.6.1 Maternale Parameter

2.6.1.1 Präkonzeptionelles Gewicht und BMI der Mutter

Das präkonzeptionelle Gewicht sowie die Größe der Mutter wurde aus dem Anamnesebogen des Mutterpasses entnommen. Gab es hier keine präkonzeptionelle Gewichtsangabe, wurde das erste gemessene Körpergewicht des Gynäkologenbesuchs (<12 + 6 Schwangerschaftswochen (SSW)) verwendet. Der präkonzeptionelle maternale BMI wurde aus dem Gewicht und der Größe vor der Schwangerschaft berechnet. Als Normalgewicht wurde ein BMI zwischen 18,5

bis $24,9 \text{ kg/m}^2$ definiert. Als Übergewicht ein $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ und als Adipositas ein $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

2.6.2 Parameter des Kindes

Teil dieser Promotionsarbeit war die Erarbeitung einer aktuellen Literaturübersicht für Referenzwerte von kardiometabolischen Riskokomponenten des MetS bei Kindern. Diese Recherche war zur Auswahl von geeigneten kindlichen Referenzwerten für kardiometabolische Risikokomponenten des MetS essentiell. Die erarbeitete Literaturübersicht findet sich im Anhang dieser Arbeit (Anhang A1).

Die Literaturrecherche ergab verschiedene Referenzwerte aus unterschiedlichen Quellen für manche der kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS für die pädiatrische Population. Bei einzelnen kardiometabolischen Risikokomponenten gibt es Referenzwerte aus medizinischen Leitlinien sowie aus aktuellen Studien, die jeweils unterschiedliche Schwellenwerte definieren. Aus diesem Grund wurden für die kardiometabolischen Risikokomponenten Nüchtern glukose und Triglyceride neben den Referenzwerten aus aktuellen Studiendaten auch die Referenzwerte aus medizinischen Leitlinien gewählt, um diese zu vergleichen (siehe Tabelle 7).

Für den kindlichen Taillenumfang, die Nüchtern glukosewerte und die HDL-Cholesterin- sowie Triglyceridwerte wurden die Referenzperzentilen der IDEFICS Studie genutzt. Die Interpretation des kindlichen Blutdrucks war anhand der IDEFICS Studie nicht möglich, da der Blutdruck in der IDEFICS-Studie oszillometrisch und nicht wie in dieser Studie auskultatorisch gemessen wurde (176). Der kindliche Blutdruck wurde anhand der alters-, größen- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte der AAP nach Flynn et al. (173) interpretiert.

Im Rahmen der IDEFICS-Studie wurden in verschiedenen Arbeiten Referenzperzentilen für die einzelnen kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS erarbeitet. Nagy et al. berechneten Referenzperzentilen für den Taillenumfang (164), Peplies et al. analysierten die Nüchtern glukosewerte und Insulinwerte sowie den HOMA-IR (177), De Henauw et al. etablierten Referenzperzentilen für HDL-Cholesterin- und Triglyceridwerte (272) und Barba et al. (176) berechneten Referenzperzentilen für den oszillometrisch gemessenen systolischen und diastolischen Blutdruck.

Ahrens et al. nutzten die Datengrundlage dieser Arbeiten, um ein erweitertes, einheitliches Bewertungssystem für das MetS im Kindesalter zu entwickeln (58). Sie berechneten anhand der IDEFICS-Gesamtpopulation ein kontinuierliches Modell und definierten Schwellenwerte für die einzelnen Risikokomponenten des MetS. Für die Etablierung von Referenzwerten nutzten sie GAMLSS-Modelle (Generalized Additive Models for Location, Scale and Shape), um z-Scores und Perzentilen der einzelnen kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS bei Kindern auf Basis der Verteilung in der IDEFICS-Gesamtpopulation alters- und geschlechtsspezifisch zu berechnen.

Das Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS hat ein online zur Verfügung gestelltes Tool für das Statistikprogramm R veröffentlicht, welches es ermöglicht, erhobene kindliche Werte von einzelnen kardiometabolischen Risikokomponenten anhand der Referenzwerte nach Ahrens et al. zu interpretieren. Das Modell basiert auf den beschriebenen GAMLSS-Modellen und ermöglicht die Einordnung von Werten für kardiometabolische Risikokomponenten (z. B. ob der Taillenumfang eines Kindes über der 90. oder 95. Perzentile liegt). Das online Tool berechnet z-Scores und Perzentilen auf Basis der IDEFICS-Gesamtpopulation und erlaubt so eine standardisierte Beurteilung einzelner Messwerte von kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS auf Grundlage von aktuellen europäischen Referenzwerten (58,189).

In Tabelle 7 werden die Referenzwerte der kardiometabolischen Risikokomponenten und des BMI, die in diese Arbeit genutzt wurden, zusammengefasst.

Tabelle 7: Genutzte kindliche Referenzwerte der kardiometabolischen Risikokomponenten

BMI Kategorie¹	Perzentile (P) / [kg/m²]
Untergewicht	< P10
Normalgewicht	P10– P90
Übergewicht	> P90
Adipositas	> P97
BMI z-Score²	Standardabweichung (SD)
Untergewicht	< -2SD
Übergewicht	> +1SD
Adipositas	> +2SD
Taillenumfang³	Perzentile (P) / [cm]
Erhöht*	≥ P90 – < P95
Stark erhöht*	≥ P95
Blutdruck⁴	Perzentile (P) / [mmHg]
Normaler Blutdruck	< P90 mmHg
Erhöhter Blutdruck	≥ P90 bis < P95 oder 120/80 mmHg bis <95P (je nachdem welcher Wert niedriger ist)*
Hypertonus	≥ P95 bis < P95 + 12 mmHg, oder 130/80 mmHg bis 139/89 mmHg (je nachdem welcher Wert niedriger ist) *
Nüchtern glukose^{5a}	Perzentile (P) / [mg/dl]
Erhöht*	≥ P90 – < P95
Stark erhöht*	≥ P95
Nüchtern glukose^{5b}	[mg/dl]
Normale Nüchtern glukose	< 100 mg/dl
Abnorme Nüchtern glukose	100– 125 mg/dl
Vorläufige Diabetesdiagnose	≥ 126 mg/dl
HDL- Cholesterin⁶	Perzentile (P) / [mg/dl]
Erniedrigt*	≤ P10 – > P5

Stark erniedrigt*	≤ P5
Triglyceride [mg/dl]^{7a}	Perzentile (P) / [mg/dl]
Erhöht*	≥ P90 – < P95
Stark erhöht*	≥ P95
Triglyceride^{7b}	[mg/dl]
0– 9 Jahre	
Normale Triglyceride	< 75 mg/dl
Leicht erhöhte Triglyceride	75– 99 mg/dl
Erhöhte Triglyceride	≥ 100 mg/dl
10– 19 Jahre	
Normale Triglyceride	< 90 mg/dl
Leicht erhöhte Triglyceride	≥ 90– 129 mg/dl
Erhöhte Triglyceride	≥ 130 mg/dl

Abkürzung: BMI: Body Mass Index; HDL: High-Density Lipoprotein

¹**BMI Kategorie:** Interpretation nach Kromeyer-Hauschild (22)

²**BMI z-Score:** Interpretation nach WHO (26)

³**Taillenumfang:** Berechnet mithilfe des online zur Verfügung gestellten Tools für das Statistikprogramm R des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS (189) auf Basis der Referenzwerte der IDEFICS-Gesamtpopulation (58)

⁴**Blutdruck (BD):** Interpretation nach der American Academy of Pediatrics nach Flynn et al. (173)

*Es wird entweder der Perzentilenwert oder der absolute Referenzwert (in mmHg) verwendet, wobei immer der niedrigere Wert entscheidend ist

⁵**Nüchternblutglukose:** ^{5a}Berechnet mithilfe des online zur Verfügung gestellten Tools für das Statistikprogramm R des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS (189) auf Basis der Referenzwerte der IDEFICS-Gesamtpopulation (58); ^{5b}Interpretation nach der International Society for Pediatrics and Adolescents Diabetes nach Mayer-Davis et al. (174)

⁶**HDL-Cholesterin:** Berechnet mithilfe des online zur Verfügung gestellten Tools für das Statistikprogramm R des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS (189) auf Basis der Referenzwerte der IDEFICS-Gesamtpopulation (58)

⁷**Triglyceride (TGR):**^{7a} Berechnet mithilfe des online zur Verfügung gestellten Tools für das Statistikprogramm R des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS (189) auf Basis der Referenzwerte der IDEFICS-Gesamtpopulation (58); ^{7b} Interpretation nach Referenzperzentilen der S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen nach Chourdakis et al. (53)

*Definition modifiziert nach Ahrens et al. (58)

Im folgenden Kapitel werden die gewählten Referenzwerte im Detail beschrieben.

2.6.2.1 Taillenumfang des Kindes

Der Taillenumfang wurde anhand der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte der IDEFICS Studie interpretiert. Als erhöhter Taillenumfang bei Kindern wird in dieser Arbeit ein Wert zwischen ≥ P90 – < P95 und als stark erhöht ein Wert ≥ P95 definiert. Die gewählten Grenzwerte wurden in Anlehnung an die

Empfehlungen von Ahrens et al. (58) sowie der Empfehlungen des Leibniz Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS festgelegt (58, 175).

2.6.2.2 Blutdruck des Kindes

Der kindliche Blutdruck wurde anhand alters-, größen- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte der AAP nach Flynn et al. (173) interpretiert. Die Diagnostikriterien für einen erhöhten Blutdruck im Kindesalter berücksichtigen, dass der Blutdruck mit dem Alter und der Körpergröße ansteigt, was es nicht ermöglicht, einen einzigen starren systolischen und diastolischen Blutdruckwert wie bei Erwachsenen zur Definition eines Hypertonus zu verwenden (170). Die S2k-Leitlinie der DGPK empfiehlt bei einer oszillometrischen Blutdruckmessung die Verwendung der deutschen Referenzperzentile der KiGGS-Studie (52). Bei einer manuellen und auskultatorischen Blutdruckmessung wird hingegen die Nutzung der US-amerikanischen Referenzwerte empfohlen (52). Für die Verwendung der amerikanischen Referenzwerte spricht sich auch die europäische Leitlinie der European Society of Hypertension for the management of high blood pressure in children and adolescents aus (170). Laut der Leitlinie sollten wegen des anhaltenden Mangels an europäischen Referenzwerten die amerikanischen Referenzwerte bei einer auskultatorischen Blutdruckmessung genutzt werden. Da in dieser Arbeit eine manuell auskultatorische Blutdruckmessung durchgeführt wurde, wurde nach den Empfehlungen der deutschen und europäischen Leitlinien die Referenzwerte der AAP genutzt. Die amerikanischen Leitlinien wurden 2004 von Falkner et al. (176) formuliert und im Jahr 2017 von der AAP von Flynn et al. überarbeitet (173).

Die Interpretation des kindlichen Blutdrucks anhand der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte der europäischen IDEFICS Studie wurde nicht durchgeführt, da der Blutdruck oszillometrisch gemessen wurde, was sich von der in dieser Arbeit verwendeten manuell auskultatorischen Methode unterscheidet (177).

2.6.2.3 Nüchtern glukose des Kindes

Die Nüchtern glukosewerte der Kinder wurden anhand der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte der IDEFICS Studie interpretiert. Als erhöhter Nüchtern glukosewert bei Kindern wird in dieser Arbeit ein Wert zwischen $\geq P90 - < P95$ und als stark erhöht ein Wert $\geq P95$ definiert. Die gewählten

Grenzwerte wurden in Anlehnung an die Empfehlungen von Ahrens et. al (58) sowie der Empfehlungen des Leibniz Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS festgelegt (58, 175).

Es gibt nur wenige bevölkerungsbezogene Daten zur Insulinresistenz bei Kindern, die so umfassend sind wie die Daten der IDEFICS-Studie. Populationsbasierte Daten zur Insulinresistenz besonders bei vorpubertären Kindern sind abgesehen von der IDEFICS Studie sehr rar (178), obwohl gezeigt wurde, dass die Nüchtern glukosewerte stark vom Alter und Geschlecht eines Kindes abhängen (179-182).

Zum Vergleich wurde der Nüchtern glukosewert zudem nach den starren Referenzwerten der ISPAD nach Mayer-Davis et al. (174) interpretiert, die von der deutschen S3-Leitlinie der DDG und der AGPD (51) empfohlen wird. Neben der Empfehlung zur Verwendung der Referenzwerte der ISPAD spricht sich die deutsche S3-Leitlinie auch für eine Verwendung der evidenzbasierten Clinical Practice Guidelines der Australian Pediatric Endocrine Group (183) aus. Im Vergleich zu den amerikanischen Leitlinien geben die australischen Leitlinien keine Grenzwerte für den Nüchtern glukosewert, sondern nur für den HbA1c-Wert von Kindern an. Es besteht lediglich die Empfehlung, den Nüchternblutzucker von Kindern mit erhöhtem Risiko für DM Typ II zwischen 4-6 mmol/L (72-108 mg/dl) zu stabilisieren. Aus diesem Grund wurde der Nüchtern glukosewert in dieser Arbeit nach den Referenzwerten der amerikanischen ISPAD Leitlinie interpretiert. Die in dieser Leitlinie angegebenen Referenzwerte decken sich mit denen weiterer Leitlinien aus dem europäischen Raum, so auch mit der italienischen konsensbasierten Leitlinie der Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology in Zusammenarbeit mit der Italian Society of Pediatrics (184).

2.6.2.4 HDL-Cholesterin und Triglyceride des Kindes

Triglyceride

Die Triglyceridwerte der Kinder wurden anhand der Referenzwerte der IDEFICS-Studie interpretiert. Die Triglyceridwerte wurden ausschließlich auf Basis geschlechtsspezifischer Referenzwerte bewertet, da in der Studie kein Unterschied zwischen den Triglyceridwerten verschiedener Altersgruppen beobachtet werden konnte. Als erhöhter Triglyceridwert bei Kindern wird in dieser Arbeit ein Wert zwischen $\geq P90$ – $< P95$ und als stark erhöht ein Wert $\geq P95$ definiert. Die

gewählten Grenzwerte wurden in Anlehnung an die Empfehlungen von Ahrens et. al (58) sowie der Empfehlungen des Leibnitz Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS festgelegt (58, 175).

Zum Vergleich wurden die Triglyceridwerte zudem nach den altersspezifischen Referenzwerten der deutschen S2k-Leitlinie der APS nach Chourdakis et al. (53) interpretiert. Die S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen der APS übernehmen die Referenzwerte der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (53). Diese Referenzwerte leiten sich von den amerikanischen Referenzwerten für HDL-Cholesterin und Triglyceride des Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents (185) ab, welche an die Referenzwerte des Expert Panel On Blood Cholesterol Levels In Children and Adolescents angelehnt sind (186). Die amerikanischen Referenzwerte übernehmen die Grenzwerte für Erwachsene. Für Triglyceride wurden die Referenzwerte jedoch für Kinder angepasst und eine Differenzierung der Werte in die Altersgruppen 0-9 sowie 10-19 Jahre vorgenommen.

HDL-Cholesterin

Die HDL-Cholesterinwerte der Kinder wurden auch anhand der Referenzwerte der IDEFICS-Studie interpretiert. Die Interpretation erfolgte anhand alters- und geschlechtsspezifischer Kriterien. Als erniedrigter HDL-Cholesterinwert bei Kindern wird in dieser Arbeit ein Wert zwischen $\leq P10 - > P5$ und als stark erniedrigt ein Wert $\leq P5$ definiert. Die gewählten Grenzwerte wurden in Anlehnung an die Empfehlungen von Ahrens et. al (58) sowie der Empfehlungen des Leibnitz Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS festgelegt (58, 175).

Eine Interpretation der HDL-Cholesterinwerte nach der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen der APS nach Chourdakis et al. (53) wurde nicht durchgeführt, da die dort angeführten Referenzwerte auf den amerikanischen Referenzwerten für HDL-Cholesterin für Erwachsene basieren. Für HDL-Cholesterin erfolgte in dieser Leitlinie keine Anpassung der Referenzwerte für Kinder. Aus diesem Grund wurde auf eine Interpretation der HDL-Cholesterinwerte nach diesen Referenzwerten verzichtet.

Eine Interpretation der Referenzwerte für Lipide nach Alter und Geschlecht ist sinnvoll, da sich ihre Nüchternkonzentrationen im Laufe der Kindheit verändern und sich je nach Alter und Geschlecht unterscheiden (187).

2.6.2.5 BMI des Kindes

Die Einteilung des kindlichen BMI erfolgte anhand der Referenzperzentile der KiGGS Studie (21). Die Referenzperzentile wurden nach den Perzentilkurven von Kromeyer-Hauschild interpretiert. Hier gilt eine Perzentile von $< P10$ als Untergewicht, von $\geq P10$ bis $\leq P90$ als Normalgewicht, von $> P90$ als Übergewicht und eine Perzentile $> P97$ als Adipositas (22). Die Berechnung des BMI z-Score erfolgte anhand der Referenzpopulation der WHO Multicenter Growth Reference Study für Kinder ab 5 Jahre und wird wie folgt interpretiert: Übergewicht: $>+1SD$; Adipositas: $>+2SD$; Untergewicht: $<-2SD$ (26, 27).

2.6.2.6 MetS-Score des Kindes

Die Berechnung des MetS-Scores erfolgt nach der Arbeit von Ahrens et al. (58). Der additive Score wird zunächst als Summe der geschlechts- und altersspezifischen z-Scores des Taillenumfangs und des HOMA-IR definiert (Abb. 3). Der HOMA-IR berechnet sich aus Nüchterninsulin ($\mu\text{IU ml}^{-1}$) \times Nüchtern glukose (mmol l^{-1}) / 22,5 (178). Ein hoher MetS-Score weist auf ein ungünstiges metabolisches Profil hin. Dem additiven Score werden die Durchschnittswerte der z-Scores des diastolischen und systolischen Blutdrucks hinzugefügt (Abb. 3). Der Blutdruck in der IDEFICS-Studie wurde oszillometrisch und nicht wie in dieser Arbeit auskultatorisch gemessen. Anschließend wird der Durchschnitt der geschlechts- und altersspezifischen z-Scores von HDL-C (multipliziert mit -1, aufgrund der inversen Assoziation zwischen HDL-C und dem metabolischen Risikoprofil) und Triglyceriden berechnet und dieser mittlere z-Score zum MetS-Score hinzugefügt. Auf diese Weise erhält eine Dyslipidämie das gleiche Gewicht wie die anderen drei Komponenten in ihrer Definition des MetS-Scores (58). Die Formel für die Berechnung ist in Abb. 3 dargestellt.

$$zWC + (zSBP+zDBP) / 2 + (zTRG-zHDL) / 2 + zHOMA$$

Abkürzungen: DBP: Diastolischer Blutdruck; HDL: High-Density Lipoprotein; HOMA: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; SBP: Systolischer Blutdruck; TRG: Triglyceride; WC: Taillenumfang; zvar: z-Score der entsprechenden Variable

Abbildung 3: Formel zur Berechnung des MetS-Score nach Ahrens et al. (58)

Die Berechnung der z-Scores der einzelnen kardiometabolischen Risikokomponenten zur Berechnung des gesamten MetS-Scores erfolgte mithilfe des online zur Verfügung gestellten Tools für das Statistikprogramm R des Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie. Das online Tool berechnet z-Scores auf Basis der IDEFICS-Gesamtpopulation (189).

Das von Ahrens et al. zusätzlich entwickelte IDEFICS “Überwachungsniveau und Aktionsniveau“ ist definiert durch die Überschreitung von kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS über die 90. Perzentile für das “Überwachungsniveau“ und über die 95. Perzentile für das “Aktionsniveau“ (58). Ahrens et al. schließen in ihre Definition folgende kardiometabolische Risikokomponenten des MetS ein: Erhöhter Taillenumfang, erhöhter systolischer oder diastolischer Blutdruck, erhöhter Nüchternblutglukosewert oder erhöhte HOMA-IR, erniedrigtes HDL-Cholesterin oder erhöhte Triglyceridwerte. Überschreiten drei kardiometabolische Risikokomponenten die 90. Perzentile, sollte das Kind klinisch engmaschig überwacht werden. Bei einer Überschreitung von drei Werten über die 95. Perzentile wird eine klinische Intervention empfohlen (58).

2.6.2.7 NWMU-Profil des Kindes

Kinder wurden nach der Referenzpopulation der WHO Multicenter Growth Reference Study (188) mit einem BMI z-Score von $<+1SD$ als normalgewichtig definiert. Ein NWMU-Profil liegt dann vor, wenn mindestens ein kardiometabolische Risikokomponente des MetS bei einem BMI z-Score von $<+1SD$ nachweisbar ist (74-76).

2.7 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit der Statistiksoftware R (Version 4.2.2) durchgeführt. Normalverteilte kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert \pm Standardabweichung ($M \pm SD$) dargestellt. Zum Vergleich kontinuierlicher Variablen zwischen zwei unabhängigen Gruppen wurde der t-Test nach Student verwendet. Kategoriale Variablen wurden je nach Eignung mittels Chi-Quadrat-Test und exaktem Test nach Fisher analysiert. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde für alle Analysen als statistisch signifikant definiert.

Für die Berechnung der Referenzperzentile der einzelnen kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS bei Kindern, die auf Basis der IDEFICS Studie interpretiert wurden, erfolgte die Berechnung mithilfe des online zur Verfügung gestellten Berechnungstools "IDEFICS Score Calculator" für das Statistikprogramm R vom Leibniz Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS (189). Das Berechnungstool verwendet GAMLSS-Modelle sowie die Datendatei "all_para_tables.RData", die alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte für kardiometabolische Risikokomponenten des MetS bei Kindern der IDEFICS-Gesamtpopulation enthält.

Der MetS-Score wurde gemäß der von Ahrens et al. beschriebenen Methodik berechnet (58), ebenfalls mithilfe des online zur Verfügung gestellten Berechnungstools "IDEFICS Score Calculator" für das Statistikprogramm R vom Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS (189). Dieses Vorgehen ermöglicht eine standardisierte Beurteilung der MetS-Komponenten auf Basis von alters- und geschlechtsspezifischen z-Scores, die aus der IDEFICS-Gesamtpopulation abgeleitet wurden.

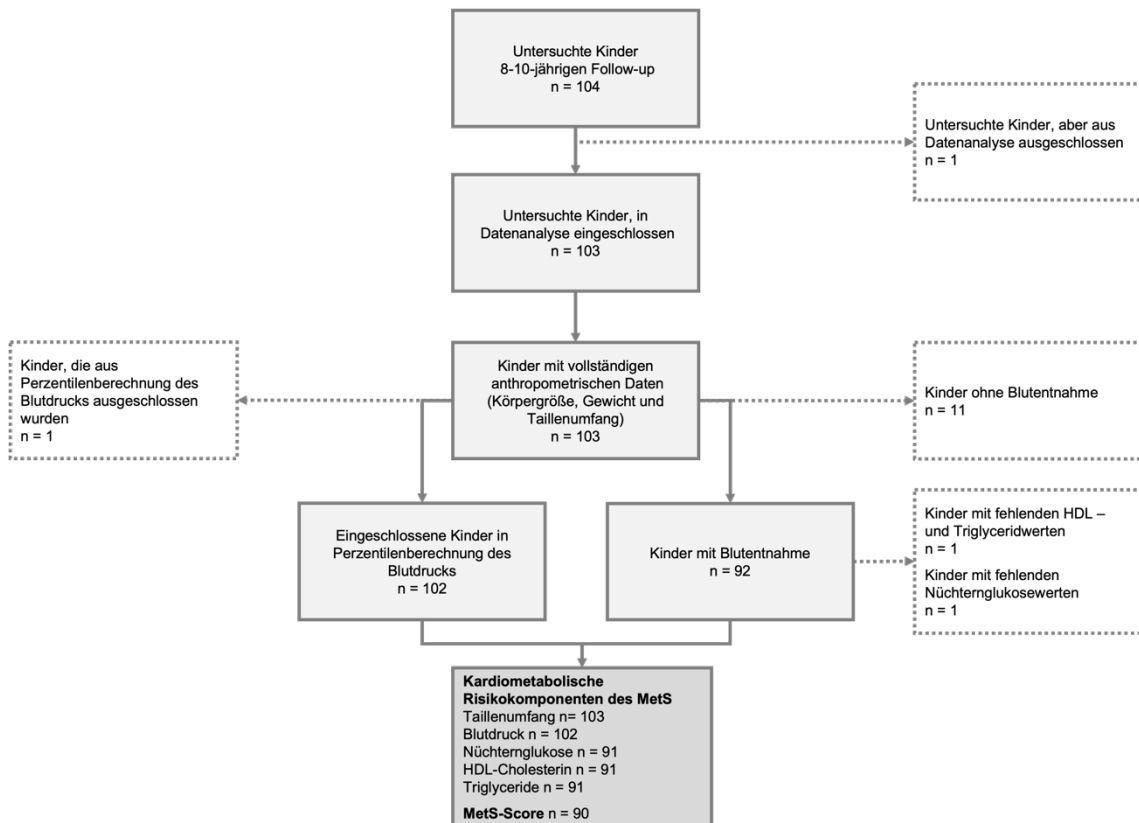
3. Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Für die statistische Analyse dieser Arbeit wurden insgesamt 103 Kinder im Alter von 8 bis 9 Jahren der PEACHES-Kohorte von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas (BMI zu Beginn der Schwangerschaft $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) sowie Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas (BMI zu Beginn der Schwangerschaft $\geq 18,5 - 29,9 \text{ kg/m}^2$) eingeschlossen (Abb. 4). Ausgeschlossen wurde ein Kind, das zum Zeitpunkt der Untersuchung erst 7,4 Jahre alt war. Von den 103 Kindern stimmten 11 Kinder der Blutentnahme nicht zu. Somit wurde bei 92 Kindern eine Blutentnahme durchgeführt. Bei zwei von diesen Kindern musste die Blutentnahme unterbrochen werden. Bei dem ersten Kind ergaben sich dadurch fehlende Nüchtern glukosewerte (jedoch vollständige HDL-Cholesterin- und Triglyceridwerte) und bei dem zweiten Kind fehlende HDL-Cholesterin- und Triglyceridwerte (jedoch vollständige Nüchtern glukosewerte), da die für die Bestimmung der Werte nötigen Blutröhrchen durch die unterbrochene Blutentnahme fehlten. Dies ergab eine Anzahl von 91 Kindern, die in die Analyse der Blutparameter für Nüchtern glukose eingeschlossen wurden und auch eine Anzahl von 91 Kindern, die in die Analyse der Blutparameter für HDL-Cholesterin und Triglyceride eingeschlossen wurden. Bei den zwei Kindern mit unvollständiger Blutentnahme wurden die Werte des Blutdrucks sowie der anthropometrischen Daten in die Datenanalyse eingeschlossen. Die statistische Auswertung der anthropometrischen Daten umfasst die Werte aller 103 Kinder. Die Berechnung des Blutdrucks umfasst die Daten von 102 Kindern, da ein Kind nach der Berechnung von Flynn et al. (173) ausgeschlossen werden musste. Die Körpergröße dieses Kindes überschritt den in der Methode von Flynn et al. (173) definierten Perzentilenbereich von P0,1 – P99,9, sodass keine validen Vergleichswerte für die Blutdruckklassifikation vorlagen und eine Einordnung nicht möglich war.

Das Einschlusskriterium zur Berechnung des MetS-Scores war eine vollständige Blutentnahme mit Vorliegen von HDL-Cholesterin-, Nüchtern glukose-, Nüchtern insulin-, und Triglyceridwerten. Die Berechnung des IDEFICS "Überwachungsniveau und Aktionsniveau" nach Ahrens et al. (58) umfasst die Daten von 90

Kindern. Ausgeschlossen wurden hier die zwei Kinder mit unvollständiger Blutentnahme. Die Charakterisierung der Studienpopulation ist in Abb. 4 dargestellt.



Abkürzungen: HDL: High-Density Lipoprotein; MetS: Metabolisches Syndrom

Abbildung 4: Flussdiagramm der Studienpopulation des Follow-up mit 8 bis 9 Jahren

Unter den 103 Kindern zeigte sich ein Verhältnis von 55% Jungen und 45% Mädchen (Abb. 5). Das Durchschnittsalter aller Kinder insgesamt lag bei 8,8 Jahren (Tab. 8). Das jüngste Kind war 8,0 Jahre und das älteste Kind 10,0 Jahre alt (Tab. 9). Das Durchschnittsalter der Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas lag unter dem der Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas. Aufgeteilt nach Alter waren die meisten Kinder zwischen 8-8,9 (Median: 8,6) Jahre alt (Tab. 9). Die Durchschnittsgröße der Kinder insgesamt lag bei 135,7 cm (Tab. 8). Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas zeigten eine niedrigere mittlere Körpergröße als Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas. Das Durchschnittsgewicht der Kinder insgesamt lag bei 33,4 kg. Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas zeigten ein niedrigeres mittleres Körpergewicht als Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas.

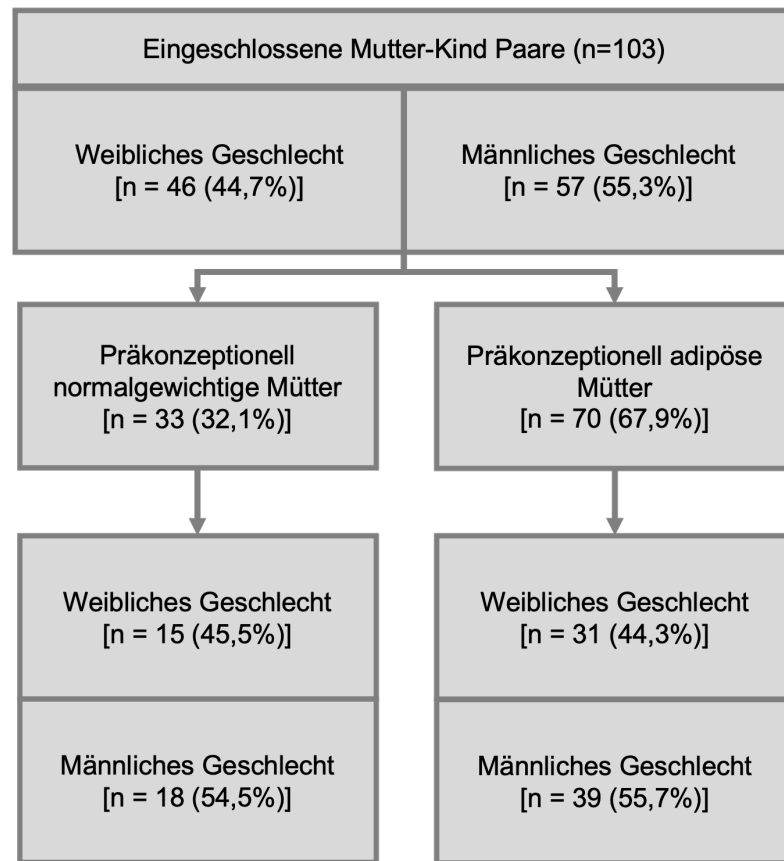


Abbildung 5: Differenzierung der Studienpopulation in Mütter mit präkonzeptioneller Adipositas und ohne präkonzeptionelle Adipositas

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation hinsichtlich präkonzeptionellem maternalem BMI sowie kindlichem Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht

Parameter	Keine maternale Adipositas	Maternale Adipositas	Gesamt
	N= 33*	N = 70	N = 103
Mutter			
Präkonzeptioneller maternaler BMI ¹ [kg/m ²], M (SD)	23,5 (2,8)	36,4 (5,0)	32,2 (7,5)
Kind			
Alter [Jahre], M (SD)	8,5 (0,4)	9,0 (0,6)	8,8 (0,6)
Geschlecht			
Weiblich, n (%)	15 (45,5%)	31 (44,3%)	46 (44,7%)
Männlich, n (%)	18 (54,5%)	39 (55,7%)	57 (55,3%)
Größe [cm], M (SD)	133,5 (5,7)	136,7 (8,0)	135,7 (7,5)
Gewicht [kg], M (SD)	28,2 (4,7)	35,8 (9,2)	33,4 (8,8)

Abkürzung: BMI: Body Mass Index

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

Signifikanzniveau für Unterschiede zwischen den Gruppen: $p < 0,05$ (In Fettdruck dargestellt). Analysen wurden mittels T-Test für stetige Variablen und Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen durchgeführt

¹BMI = Gewicht [kg] / Größe [m]². Keine maternale Adipositas definiert als BMI $\geq 18,5$ bis $< 29,9$ kg/m²; Maternale Adipositas definiert als BMI ≥ 30 kg/m²

*Davon 25 Mütter mit präkonzeptionellem Normalgewicht (BMI $\geq 18,5$ bis $< 24,9$ kg/m²) und 8 Mütter mit präkonzeptionellem Übergewicht (BMI ≥ 25 bis $< 29,9$ kg/m²)

Tabelle 9: Verteilung der Studienpopulation in verschiedene kindliche Altersgruppen hinsichtlich des maternalen präkonzeptionellen BMI

Parameter	Keine maternale Adipositas	Maternale Adipositas	Gesamt
	N= 33	N = 70	N = 103
Alter [Jahre]			
8 - 8,9	30	34	64
9 – 9,9	3	34	37
10 – 10,0	0	2	2

Keine maternale Adipositas definiert als präkonzeptioneller maternaler BMI $\geq 18,5$ bis $< 29,9$ kg/m²; Maternale Adipositas definiert als präkonzeptioneller maternaler BMI ≥ 30 kg/m²

3.2 Daten zu “Hochrisiko- Kindern“ von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas und kardiometabolischem Risiko

3.2.1 Kardiometabolische Risikokomponenten des MetS

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse des Vergleichs kardiometabolischer Risikokomponenten des MetS sowie Unterschiede des BMI bei Kindern von Müttern mit und ohne präkonzeptionell bestehende Adipositas.

Tabelle 10: Vergleich zur Verteilung kardiometabolischer Risikokomponenten bei Kindern von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas und ohne präkonzeptionelle Adipositas

Parameter	Keine maternale Adipositas	Maternale Adipositas
	N= 33	N = 70
Kind		
Kindlicher BMI¹ [kg/m²], M (SD)	15,8 (2,1)	19,0 (3,7)
Kindliche BMI Kategorie²		
Untergewicht, n (%)	6 (18,2%)	2 (2,9%)
Normalgewicht, n (%)	25 (75,8%)	53 (75,7%)
Übergewicht, n (%)	1 (3,0%)	8 (11,4%)
Adipositas, n (%)	1 (3,0%)	7 (10,0%)
BMI z-Score³, M (SD)	-0,3 (1,0)	1,1 (1,3)
Taillenumfang, M (SD)	55,1 (5,4)	63,5 (10,2)
IDEFICS Studie⁴		
≥ 90.– < 95. Perzentile, n (%)	3 (9,1%)	32 (45,7%)
≥ 95. Perzentile, n (%)	2 (6,1%)	27 (38,6%)
Blutdruck		
Systolischer Blutdruck, M (SD)	96,3 (5,5)	99,7 (7,0)

Diastolischer Blutdruck, M (SD)	64,5 (5,5)	67,0 (7,0)
<i>Flynn et al.</i>⁵		
Normaler Blutdruck, n (%)	31 (93,9%) ^a	57 (82,6%) ^a
Erhöhter Blutdruck, n (%)	1 (3,0%) ^a	2 (2,9%) ^a
Hypertonus, n (%)	1 (3,0%) ^a	10 (14,5%) ^a
Nüchtern glukose, M (SD)	81,6 (5,2)	84,5 (16,2)
<i>IDEFICS Studie</i>⁶⁽¹⁾		
≥ 90.– < 95. Perzentile, n (%)	1 (3,4%)	9 (14,8%)
≥ 95. Perzentile, n (%)	0 (0,0%)	5 (8,2%)
<i>Mayer-Davis et al.</i>⁶⁽²⁾		
Normale Nüchtern glukose, n (%)	29 (100,0%) ^a	61 (98,4%) ^a
Gestörte Nüchtern glukose, n (%)	0 (0,0%) ^a	0 (0,0%) ^a
Vorläufige Diabetesdiagnose, n (%)	0 (0,0%) ^a	1 (1,6%) ^a
HDL-Cholesterin, M (SD)	56,9 (8,8)	56,0 (9,0)
<i>IDEFICS Studie</i>⁷		
≤ 10.– > 5. Perzentile, n (%)	1 (3,4%) ^a	1 (1,6%) ^a
≤ 5. Perzentile, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Triglyceride, M (SD)	66,7 (31,9)	65,6 (26,5)
<i>IDEFICS Studie</i>⁸⁽¹⁾		
≥ 90.– < 95. Perzentile, n (%)	5 (17,2%)	8 (12,9%)
≥ 95. Perzentile, n (%)	2 (6,9%)	3 (4,8%)
<i>Chourdakis et al.</i>⁸⁽²⁾		
Normale Triglyceride, n (%)	23 (79,3%) ^a	43 (69,4%) ^a
Leicht erhöhte Triglyceride, n (%)	1 (3,4%) ^a	13 (21,0%) ^a
Erhöhte Triglyceride, n (%)	5 (17,2%) ^a	6 (9,7%) ^a

Abkürzung: BMI: Body Mass Index; HDL: High-Density Lipoprotein

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

Signifikanzniveau für Unterschiede zwischen den Gruppen: $p < 0,05$ (In Fettdruck dargestellt). Analysen wurden mittels T-Test für stetige Variablen und Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen durchgeführt. Alternativ wurde für kategoriale Variablen der Exakte Fisher-Test durchgeführt (gekennzeichnet mit ^a)

¹**Kindlicher BMI:** Gewicht [kg] / Größe [m]². Interpretation nach KIGGS Studie (21)

²**BMI Kategorie:** Interpretation nach Kromeyer-Hauschild (22)

³**BMI z-Score:** Berechnung und Interpretation nach WHO (26)

⁴**Taillenumfang:** Berechnet mithilfe des online zur Verfügung gestellten Tools für das Statistikprogramm R des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS (189) auf Basis der

Referenzwerte der IDEFICS-Gesamtpopulation (58)

⁵**Blutdruck:** Interpretation nach der American Academy of Pediatrics nach Flynn et al. (173)

⁶**Nüchternblutglukose:** ^{6/(1)}Berechnet mithilfe des online zur Verfügung gestellten Tools für das Statistikprogramm R des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS (189) auf Basis der Referenzwerte der IDEFICS-Gesamtpopulation (58); ^{6/(2)}Interpretation nach der International Society for Pediatrics and Adolescents Diabetes nach Mayer-Davis et al. (174)

⁷**HDL-Cholesterin:** Berechnet mithilfe des online zur Verfügung gestellten Tools für das Statistikprogramm R des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS (189) auf Basis der Referenzwerte der IDEFICS-Gesamtpopulation (58)

⁸**Triglyceride:** ^{8/(1)}Berechnet mithilfe des online zur Verfügung gestellten Tools für das Statistikprogramm R des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS (189) auf Basis der Referenzwerte der IDEFICS-Gesamtpopulation (58); ^{8/(2)}Interpretation nach der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen nach Chourdakis et al. (53)

Keine maternale Adipositas definiert als BMI $\geq 18,5$ bis $29,9 \text{ kg/m}^2$; Maternale Adipositas definiert als BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

3.2.1.1 BMI

Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas hatten im Mittel einen höheren BMI ($19,0 \text{ kg/m}^2$) als Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas ($15,8 \text{ kg/m}^2$).

3.2.1.2 BMI Kategorie

Anhand des BMI nach Kromeyer -Hauschild (161) lagen 75,8% der Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas und 75,7% der Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas in der Kategorie des Normalgewichts (Tab. 10). Mehr Kinder von Müttern mit versus ohne präkonzeptioneller Adipositas fielen in die Kategorie des Übergewichts (11,4% versus 3,0%) und der Adipositas (10,0% versus 3,0%). Dagegen lagen mehr Kinder von Müttern ohne versus mit präkonzeptioneller Adipositas in der Kategorie des Untergewichts (18,2% versus 2,9%).

3.2.1.3 BMI z-Score

Ein höherer BMI z-Score zeigte sich in Abhängigkeit von der mütterlichen BMI-Kategorie. Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas zeigten im Mittel einen höheren BMI z-Score (1,1) als Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas (-0,3) (Tab. 10).

3.2.1.4 Taillenumfang

Im Durchschnitt wiesen Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas einen höheren Taillenumfang als Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas auf ($63,5 \text{ cm}$ versus $55,1 \text{ cm}$) (Tab.10). Nach den Referenzwerten der IDEFICS Studie hatten mehr Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas einen Taillenumfang zwischen der 90. und 95. Perzentile als Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas (45,7% versus 9,1%). Zudem

zeigten deutlich mehr Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas einen Taillenumfang auf bzw. oberhalb der 95. Perzentile (38,6% versus 6,1%).

3.2.1.5 Blutdruck

Im Durchschnitt wiesen Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas einen höheren systolischen Blutdruck auf als Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas (99,7 mmHg versus 96,3 mmHg) (Tab. 10). Der diastolische Blutdruck war zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Nach den Referenzwerten der AAP (173) war kein Unterschied zwischen beiden Gruppen bei der Einteilung der Blutdruckwerte in normwertig, erhöht und hyperten nachweisbar.

3.2.1.6 Nüchtern glukose

Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas hatten einen mittleren Nüchtern glukosewert von 84,5 mg/dl. Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas zeigten im Mittel einen Nüchtern glukosewert von 81,6 mg/dl (Tab. 10). Die Nüchtern glukosewerte in beiden Gruppen waren nicht unterschiedlich. Genau so ergab der Vergleich beider Gruppen zur Einteilung des Nüchtern glukosewertes in normal, gestört und einer vorläufigen Diabetesdiagnose nach Mayer Davis et al. (174) keine Unterschiede. Auch die Einteilung der Nüchtern glukosewerte zwischen der 90. und 95. Perzentile sowie auf bzw. oberhalb der 95. Perzentile nach den Referenzwerten der IDEFICS Studie zeigte keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen.

3.2.1.7 HDL-Cholesterin

Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas wiesen einen mittleren HDL-Cholesterinwert von 56,0 mg/dl auf (Tab. 10). Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas hatten im Mittel ein HDL-Cholesterin von 56,9 mg/dl. Die HDL-Cholesterinwerte in beiden Gruppen waren nicht unterschiedlich. Auch die Einteilung der HDL-Cholesterinwerte zwischen der 10. und 5. Perzentile sowie auf bzw. unterhalb der 5. Perzentile nach den Referenzwerten der IDEFICS Studie zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

3.2.1.8 Triglyceride

Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas hatten einen mittleren Triglyceridwert von 65,6 mg/dl (Tab. 10). Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas im Mittel einen Triglyceridwert von 66,7 mg/dl. Die beiden Gruppen waren diesbezüglich nicht unterschiedlich. Auch die Einteilung der Triglyceridwerte nach Perzentilen zwischen der 90. und 95. Perzentile sowie auf bzw. oberhalb der 95. Perzentile nach den Referenzwerten der IDEFICS Studie und die Einteilung der Triglyceridwerte in normal, leicht erhöht und erhöht nach Chourdakis et al. (53) zeigten keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Nach der Einteilung von Chourdakis et al. (53) könnte sich jedoch ein Trend zu einem erhöhten Anteil an leicht erhöhten Triglyceridwerten bei Kindern von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas abzeichnen (p-Wert 0,061). Nach den Referenzwerten von Chourdakis et al. haben 69,4% der Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas und 79,3% der Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas normwertige Triglyceridwerte. Auch nach den Referenzwerten der IDEFICS Studie zeigten Kinder in vergleichbaren Anteilen in beiden Gruppen Triglyceridwerte zwischen der 90. und 95. Perzentile sowie auf bzw. oberhalb der 95. Perzentile.

3.2.2 Kontinuierlicher MetS-Score und IDEFICS “Überwachungsniveau und Aktionsniveau“

Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse des Vergleichs des MetS-Score und des “Überwachungsniveau und Aktionsniveau“ nach Ahrens et al. (58) bei Kindern von Müttern mit oder ohne präkonzeptionell bestehende Adipositas.

Tabelle 11: Vergleich des MetS-Score und des IDEFICS “Überwachungsniveau und Aktionsniveau“ nach Ahrens et al. (58) von Kindern von Müttern mit und ohne präkonzeptioneller Adipositas

Parameter	Keine maternale Adipositas N= 29	Maternale Adipositas N = 61	P– Wert
Kind			
MetS-Score¹, M (SD)	-1,0 (1,8)	1,7 (2,9)	< 0,001
IDEFICS “Überwachungsniveau“²			
0 Risikokomponenten ³ , n (%)	21 (72,4%)	25 (41,0%)	
1 Risikokomponente, n (%)	7 (24,1%)	20 (32,8%)	
2 Risikokomponenten, n (%)	1 (3,4%)	10 (16,4%)	
3 Risikokomponenten, n (%)	0 (0,0%)	4 (6,6%)	
4 Risikokomponenten, n (%)	0 (0,0%)	2 (3,3%)	
IDEFICS “Aktionsniveau“⁴			
0 Risikokomponenten, n (%)	24 (82,8%)	31 (50,8%)	
1 Risikokomponente, n (%)	5 (17,2%)	21 (34,4%)	
2 Risikokomponenten, n (%)	0 (0,0%)	5 (8,2%)	
3 Risikokomponenten, n (%)	0 (0,0%)	4 (6,6%)	
4 Risikokomponenten, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Abkürzung: MetS: Metabolisches Syndrom; IDEFICS: Identification and prevention of dietary- and lifestyle-induced health effects In children and infants Studie

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

Signifikanzniveau für Unterschiede zwischen den Gruppen: $p < 0,05$ (In Fettdruck dargestellt). Analysen wurden mittels T-Test für stetige Variablen und Exaktem Fisher-Test für kategoriale Variablen durchgeführt.

¹**MetS-Score:** Berechnet mithilfe des online zur Verfügung gestellten Tools für das Statistikprogramm R des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS (189) auf Basis der Referenzwerte der IDEFICS-Gesamtpopulation (58)

²**IDEFICS “Überwachungsniveau“:** Berechnet mithilfe des online zur Verfügung gestellten Tools für das Statistikprogramm R des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS (189) auf Basis der Referenzwerte der IDEFICS-Gesamtpopulation (58). Die Werte der kardiometabolischen Risikokomponenten liegen ≥ 90 . Perzentile

³**Risikokomponente:** Definiert als einer der Risikokomponenten des MetS: Erhöhter Taillenumfang, erhöhter Blutdruck, erhöhte Nüchternblutglukosewerte, Blutlipide (erniedrigtes HDL-Cholesterin, erhöhte Triglyceride) 0: Definiert als keiner der Risikokomponenten nachweisbar; 1: Definiert als eine Risikokomponente nachweisbar; 2: Definiert als zwei Risikokomponenten nachweisbar; 3: Definiert als drei Risikokomponenten nachweisbar; 4: Definiert als vier Risikokomponenten nachweisbar

⁴**IDEFICS “Aktionsniveau“:** Berechnet mithilfe des online zur Verfügung gestellten Tools für das Statistikprogramm R des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS (189) auf Basis der Referenzwerte der IDEFICS-Gesamtpopulation (58). Die Werte der kardiometabolischen Risikokomponenten liegen \geq der 95. Perzentile

Keine maternale Adipositas definiert als BMI $\geq 18,5$ bis $29,9 \text{ kg/m}^2$; Maternale Adipositas definiert als BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

3.2.2.1 MetS-Score

Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas zeigen im Durchschnitt einen höheren MetS-Score als Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas (-1,0 versus 1,7) (Tab. 11). Dieser bezieht die z-Scores des Taillenumfangs, des systolischen- und diastolischen Blutdrucks, des HDL-Cholesterinwerts, der Triglyceridwerte sowie des HOMA-IR ein.

3.2.2.2 IDEFICS “Überwachungsniveau“

72,4% der Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas wiesen keine kardiometabolischen Risikokomponenten ≥ 90 . Perzentile auf (Tab 11). Bei Kindern von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas waren es nur 41%.

Dagegen überschritten 49,2% der Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas mit 1 oder 2 Risikokomponenten die 90. Perzentile. Bei Kindern von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas waren es nur 27,5%. Hierbei hatten fast 5-mal so viele Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas 2 erhöhte Risikokomponenten des MetS über der 90. Perzentile.

Keines der Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas zeigte mehr als zwei kardiometabolische Risikokomponenten, die mit ihrem Wert zwischen der ≥ 90 . Perzentile lagen. Anders zeigt sich dies bei Kindern von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas. 6,6% der Kinder zeigen mindestens drei und 3,3% der Kinder mindestens vier kardiometabolische Risikokomponenten, die mit ihren Werten ≥ 90 . Perzentile lagen und würden damit eine klinische Überwachung benötigen.

3.2.2.3 IDEFICS “Aktionsniveau“

82,8% der Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas wiesen keine kardiometabolische Risikokomponente auf, welche mit ihrem Wert die 95. Perzentile überstieg. Bei Kindern von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas waren es nur 50,8% (Tab. 11).

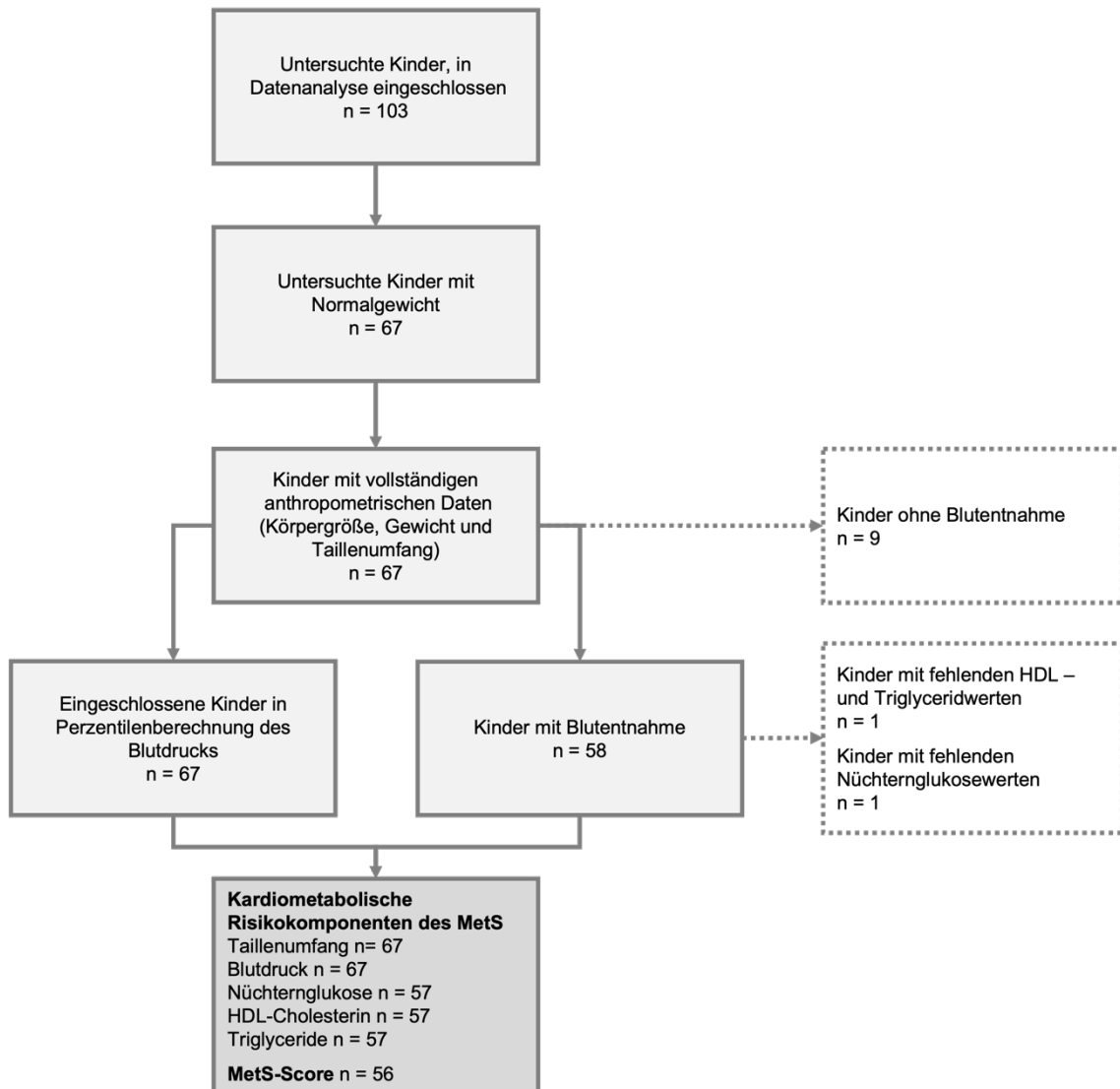
Dagegen überschritten 42,6 % der Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas mit 1 oder 2 Risikokomponenten die 95. Perzentile. Bei Kindern von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas zeigte kein Kind mehr als eine Risikokomponente über der 95. Perzentile. Das bedeutet, dass 2,5-mal mehr Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas eine oder zwei

Risikokomponenten über der 95. Perzentile aufwiesen als Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas. Zusätzlich zeigten 6,6 % der Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas sogar drei über die 95. Perzentile erhöhte Risikokomponenten des MetS.

3.3 Subpopulation von “Hochrisiko-Kindern“ von Müttern mit Adipositas und BMI z-Score $<+1SD$

3.3.1 Charakterisierung der Subpopulation von Kindern mit BMI z-Score $<+1SD$

Die statistische Analyse der Subpopulation umfasst 67 Kinder mit Normalgewicht und Untergewicht (BMI z-Score $<+1SD$) von Müttern mit und ohne präkonzeptioneller Adipositas (Abb. 6). Eine erfolgreiche Blutentnahme war bei 58 Kindern erfolgt. Die zwei Kinder in der Studienpopulation mit unvollständiger Blutentnahme fallen in die Kategorie des Normalgewichts. Bei dem ersten Kind ergeben sich dadurch fehlende Nüchtern glukosewerte (jedoch vollständige HDL-Cholesterin- und Triglyceridwerte) und bei dem zweiten Kind fehlende HDL-Cholesterin- und Triglyceridwerte (jedoch vollständige Nüchtern glukosewerte). Dies ergibt eine Anzahl von 57 Kindern, die in die Analyse der Blutparameter für Nüchtern glukose eingeschlossen wurden und eine Anzahl von ebenfalls 57 Kindern, die in die Analyse der Blutparameter für HDL-Cholesterin und Triglyceride eingeschlossen wurden (Abb. 6). Die Analyse der anthropometrischen Daten und des Blutdrucks umfasst die Werte aller 67 Kinder. Auch bei dieser Auswertung war das Einschlusskriterium zur Berechnung des MetS-Scores eine vollständige Blutentnahme von sowohl Nüchtern glukose-, Nüchtern insulin-, HDL-Cholesterin und Triglyceridwerten. Die Berechnung des IDEFICS “Überwachungsniveau und Aktionsniveau“ nach Ahrens et al. (58) umfasst die Daten von 56 Kindern, da die beiden Kinder mit unvollständiger Blutentnahme aus der Berechnung ausgeschlossen wurden. Die Charakterisierung der Subpopulation ist in Abb. 6 dargestellt.



Abkürzungen: HDL: High-Density Lipoprotein; MetS: Metabolisches Syndrom

Abbildung 6: Subkohorte der Studienpopulation. Kinder mit BMI z-Score $<+1SD$.

Unter den 67 Kindern mit einem BMI z-Score $<+1SD$ hatten 37 Kinder Mütter mit präkonzeptioneller Adipositas und 30 Kinder Mütter ohne präkonzeptionelle Adipositas (Tab. 12). Die Gruppe enthielt 56,7% Jungen und 43,3% Mädchen. Das Durchschnittsalter der Kinder mit BMI z-Score $<+1SD$ insgesamt lag bei 8,8 Jahren. Das jüngste Kind war 8,0 Jahre und das älteste Kind 10,0 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Kinder mit BMI z-Score $<+1SD$ von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas lag unter dem der Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas. Die Durchschnittsgröße der Kinder mit BMI z-Score $<+1SD$ lag insgesamt bei 133,8 cm. Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas zeigten eine ähnliche mittlere Körpergröße wie Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas. Das Durchschnittsgewicht der Kinder dieser Subpopulation insgesamt lag bei 28,6 kg. Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle

Adipositas zeigten ein niedrigeres mittleres Körpergewicht als Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas.

Tabelle 12: Charakterisierung der Subpopulation hinsichtlich präkonzeptionellem maternalem BMI sowie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht der Kinder

Parameter	Keine maternale Adipositas	Maternale Adipositas	Gesamt
	N= 30	N = 37	N = 67
Mutter			
Präkonzeptioneller maternaler BMI ¹ [kg/m ²], M (SD)	23,1 (2,7)	36,2 (5,0)	30,3 (7,7)
Kind			
Alter [Jahre], M (SD)	8,5 (0,3)	9,0 (0,7)	8,8 (0,6)
Geschlecht			
Weiblich, n (%)	13 (43,3%)	16 (43,2%)	29 (43,3%)
Männlich, n (%)	17 (56,7%)	21 (56,8%)	38 (56,7%)
Größe [cm], M (SD)	133,4 (6,0)	134,2 (7,4)	133,8 (6,7)
Gewicht [kg], M (SD)	27,1 (3,1)	29,8 (4,5)	28,6 (4,2)

Abkürzung: BMI: Body Mass Index

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

Signifikanzniveau für Unterschiede zwischen den Gruppen: $p < 0,05$ (In Fettdruck dargestellt). Analysen wurden mittels T-Test für stetige Variablen und Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen durchgeführt.

¹BMI = Gewicht [kg] / Größe [m]². Keine maternale Adipositas definiert als BMI $\geq 18,5$ bis $29,9$ kg/m²; Maternale Adipositas definiert als BMI ≥ 30 kg/m²

3.3.2 Kardiometabolische Risikokomponenten des MetS bei Kindern mit BMI z-Score $<+1SD$

Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse des Vergleichs kardiometabolischer Risikokomponenten des MetS sowie Unterschiede des BMI bei Kindern mit BMI z-Score $<+1SD$ von Müttern mit und ohne präkonzeptionell bestehende Adipositas.

Tabelle 13: Vergleich kardiometabolischer Risikokomponenten von Kindern mit BMI z-Score <+1SD von Müttern mit und ohne präkonzeptionelle Adipositas

Parameter	Keine maternale Adipositas N= 30	Maternale Adipositas N = 37
Kind		
Kindlicher BMI¹ [kg/m²], M (SD)	15,2 (1,1)	16,4 (1,2)
BMI z-Score²	-0,5 (0,7)	0,1 (0,7)
BMI KiGGS Kategorie³		
Untergewicht, n (%)	6 (20,0%) ^a	2 (5,4%) ^a
Normalgewicht, n (%)	24 (80,0%) ^a	35 (94,6%) ^a
Taillenumfang	53,8 (2,8)	56,5 (4,2)
IDEFICS Studie⁴		
≥ 90.– <95. Perzentile, n (%)	1 (3,3%)	2 (5,4%)
≥ 95. Perzentile, n (%)	0 (0%)	2 (5,4%)
Blutdruck		
Systolischer Blutdruck, M (SD)	95,8 (5,5)	97,6 (7,2)
Diastolischer Blutdruck, M (SD)	64,5 (5,5)	64,8 (6,7)
Flynn et al.⁵		
Normaler Blutdruck, n (%)	28 (93,3%) ^a	33 (89,2%) ^a
Erhöhter Blutdruck, n (%)	1 (3,3%) ^a	0 (0%) ^a
Hypertonus, n (%)	1 (3,3%) ^a	4 (10,8%) ^a
Nüchtern glukose, M (SD)	81,2 (5,1)	83,2 (7,5)
IDEFICS Studie⁶⁽¹⁾		
≥ 90.– < 95. Perzentile, n (%)	0 (0%) ^a	2 (6,7%) ^a
≥ 95. Perzentile, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Mayer-Davis et al.⁶⁽²⁾		

Normale Nüchtern glukose, n (%)	26 (100,0%)	31 (100,0%)
HDL-Cholesterin, M (SD)	56,6 (8,4)	57,0 (10,3)
IDEFICS Studie⁷		
≤ 10.– > 5. Perzentile, n (%)	1 (3,8%) ^a	0 (0%) ^a
≤ 5. Perzentile, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Triglyceride	64,5 (32,1)	58,0 (19,6)
IDEFICS Studie⁸⁽¹⁾		
≥ 90.– < 95. Perzentile, n (%)	4 (15,4%)	1 (3,2%)
≥ 95. Perzentile, n (%)	2 (7,7%)	0 (0,0%)
Chourdakis et al.⁸⁽²⁾		
Normale Triglyceride, n (%)	22 (84,6%) ^a	25 (80,6%) ^a
Leicht erhöhte Triglyceride, n (%)	0 (0%) ^a	5 (16,1%) ^a
Erhöhte Triglyceride, n (%)	4 (15,4%) ^a	1 (3,2%) ^a

Abkürzung: BMI: Body Mass Index; HDL: High-Density Lipoprotein

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

Signifikanzniveau für Unterschiede zwischen den Gruppen: $p < 0,05$ (In Fettdruck dargestellt). Analysen wurden mittels T-Test für stetige Variablen und Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen durchgeführt. Alternativ wurde für kategoriale Variablen der Exakte Fisher-Test durchgeführt (gekennzeichnet mit ^a)

¹**Kindlicher BMI:** Gewicht [kg] / Größe [m]². Interpretation nach KIGGS Studie (21)

²**BMI Kategorie:** Interpretation nach Kromeyer-Hauschild (22)

³**BMI z-Score:** Berechnung und Interpretation nach WHO (26)

⁴**Taillenumfang:** Berechnet mithilfe des online zur Verfügung gestellten Tools für das Statistikprogramm R des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS (189) auf Basis der Referenzwerte der IDEFICS-Gesamtpopulation (58)

⁵**Blutdruck:** Interpretation nach der American Academy of Pediatrics nach Flynn et al. (173)

⁶**Nüchtern glukose:** ⁶⁽¹⁾Berechnet mithilfe des online zur Verfügung gestellten Tools für das Statistikprogramm R des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS (189) auf Basis der Referenzwerte der IDEFICS-Gesamtpopulation (58); ⁶⁽²⁾Interpretation nach der International Society for Pediatrics and Adolescents Diabetes nach Mayer-Davis et al. (174)

⁷**HDL-Cholesterin:** Berechnet mithilfe des online zur Verfügung gestellten Tools für das Statistikprogramm R des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS (189) auf Basis der Referenzwerte der IDEFICS-Gesamtpopulation (58)

⁸**Triglyceride:** ⁸⁽¹⁾Berechnet mithilfe des online zur Verfügung gestellten Tools für das Statistikprogramm R des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS (189) auf Basis der Referenzwerte der IDEFICS-Gesamtpopulation (58). ⁸⁽²⁾Interpretation nach der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen nach Chourdakis et al. (53)

Keine maternale Adipositas definiert als BMI ≥18,5 bis 29,9 kg/m²; Maternale Adipositas definiert als BMI ≥ 30 kg/m²

3.3.2.1 BMI

Kinder mit einem BMI z-Score $<+1SD$ von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas hatten im Mittel einen höheren BMI ($16,4 \text{ kg/m}^2$) als Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas ($15,2 \text{ kg/m}^2$) (Tabelle 13).

3.3.2.2 BMI Kategorie

Anhand des BMI nach Kromeyer -Hauschild (161) lagen 80,0% der Kinder mit einem BMI z-Score $<+1SD$ von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas und 94,6% der Kinder mit einem BMI z-Score $<+1SD$ von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas in der Kategorie des Normalgewichts (Tab.13). Mehr Kinder der Subpopulation von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas fielen in die Kategorie des Untergewichts (20,0% versus 5,4%). Die Anteile zwischen den beiden Gruppen waren nicht unterschiedlich.

3.3.2.3 BMI z-Score

Ein Unterschied im des BMI z-Score war auch in der Subpopulation der Kinder in Abhängigkeit von der BMI-Kategorie der Mutter sichtbar. Kinder mit einem BMI z-Score $<+1SD$ von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas hatten im Mittel einen höheren BMI z-Score (0,1) als Kinder mit einem BMI z-Score $<+1SD$ von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas (-0,5) (Tab. 13).

3.3.2.4 Taillenumfang

Im Durchschnitt wiesen Kinder mit einem BMI z-Score $<+1SD$ von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas einen höheren Taillenumfang als Kinder mit einem BMI z-Score $<+1SD$ von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas (56,3 versus 53,8 cm) auf (Tab. 13). Die Einteilung der Taillenumfänge nach den Referenzwerten der IDEFICS Studie in Perzentilen zwischen der 90. und 95. sowie auf bzw. oberhalb der 95. Perzentile ergaben keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

3.3.2.5 Blutdruck

Unter den Kindern mit einem BMI z-Score $<+1SD$ zeigte sich kein Unterschied im mittleren systolischen und diastolischen Blutdruck zwischen beiden Gruppen (Tab. 13). Nach den Referenzwerten der AAP (173) war kein Unterschied zwischen beiden Gruppen bei der Einteilung der Blutdruckwerte in normwertig, erhöht oder hyperten nachweisbar.

3.3.2.6 Nüchternglukose

Kinder mit einem BMI z-Score $<+1SD$ von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas hatten einen mittleren Nüchternglukosewert von 83,2 mg/dl (Tab.13). Kinder mit einem BMI z-Score $<+1SD$ von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas wiesen im Mittel einen Nüchternglukosewert von 81,2 mg/dl auf. Zwischen den beiden Gruppen bestand kein Unterschied im Nüchternglukosewert. Nach den Referenzwerten von Mayer Davis et al. (174) hatten alle Kinder mit einem BMI z-Score $<+1SD$ normwertige Nüchternglukosewerte. Die Einteilung der Nüchternglukosewerte zwischen der 90. und 95. Perzentile sowie auf bzw. oberhalb der 95. Perzentile nach Referenzwerten der IDEFICS Studie ergaben keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen.

3.3.2.7 HDL-Cholesterin

Kinder mit einem BMI z-Score $<+1SD$ von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas zeigten einen mittleren HDL-Cholesterinwert von 57,0 mg/dl (Tab 13). Kinder mit einem BMI z-Score $<+1SD$ von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas hatten im Mittel einen HDL-Cholesterinwert von 56,6mg/dl. Für den HDL-Cholesterinwert lag kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor. Auch die Einteilung der HDL-Cholesterinwerte in Perzentilen zwischen der 10. und 5. Perzentile sowie auf bzw. unterhalb der 5. Perzentile nach Referenzwerten der IDEFICS Studie zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

3.3.2.8 Triglyceride

Kinder mit einem BMI z-Score $<+1SD$ von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas wiesen einen mittleren Triglyceridwert von 58,0 mg/dl auf (Tab 13). Kinder mit einem BMI z-Score $<+1SD$ von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas hatten im Mittel einen Triglyceridwert von 64,5 mg/dl. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein Unterschied. Auch die Einteilung der Triglyceridwerte zwischen der 90. und 95. Perzentile sowie auf bzw. oberhalb der 95. Perzentile nach Referenzwerten der IDEFICS Studie und die Einteilung der Triglyceridwerte nach Chourdakis et al. (53) in normal, leicht erhöht oder erhöht zeigte keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen. Hier könnte sich jedoch nach den Referenzwerten von Chourdakis et al. (53) auch ein Trend zu einem erhöhten Anteil an leicht erhöhten Triglyceridwerten bei Kindern von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas abzeichnen (p-Wert 0,057).

3.3.3 Kontinuierlicher MetS-Score und IDEFICS “Überwachungsniveau und Aktionsniveau“ bei Kindern mit einem BMI <+1SD

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse des Vergleichs des MetS-Score und des “Überwachungsniveau und Aktionsniveau“ nach Ahrens et al. (58) bei Kindern mit einem BMI z-Score <+1SD von Müttern mit oder ohne präkonzeptionell bestehende Adipositas.

Tabelle 14: Vergleich des MetS-Score und des “Überwachungsniveau und Aktionsniveau“ nach Ahrens et al. (58) von Kindern mit einem BMI z-Score <+1SD von Müttern mit oder ohne präkonzeptionell bestehende Adipositas

Parameter	Keine maternale Adipositas	Maternale Adipositas	P– Wert
	N= 26	N = 30	
Kind			
MetS-Score¹, M (SD)	-1,4 (1,2)	- 0,3 (1,6)	< 0,007
IDEFICS “Überwachungsniveau“²			
0 Risikokomponenten ³ , n (%)	21 (80,0%)	24 (80,0%)	
1 Risikokomponente, n (%)	5 (19,2%)	4 (13,3%)	
2 Risikokomponenten, n (%)	0 (0,0%)	2 (6,7%)	
3 Risikokomponenten, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
4 Risikokomponenten, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
IDEFICS “Aktionsniveau“⁴			
0 Risikokomponenten, n (%)	23 (88,5%)	26 (86,7%)	
1 Risikokomponente, n (%)	3 (11,5%)	3 (10,0%)	
2 Risikokomponenten, n (%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)	
3 Risikokomponenten, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
4 Risikokomponenten, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Abkürzung: MetS: Metabolisches Syndrom; IDEFICS: Identification and prevention of dietary- and lifestyle-induced health effects In children and infants Studie

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

Signifikanzniveau für Unterschiede zwischen den Gruppen: $p < 0,05$ (In Fettdruck dargestellt). Analysen wurden mittels T-Test für stetige Variablen und Exaktem Fisher-Test für kategoriale Variablen durchgeführt.

¹**MetS-Score:** Berechnet mithilfe des online zur Verfügung gestellten Tools für das Statistikprogramm R des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS (189) auf Basis der Referenzwerte der IDEFICS-Gesamtpopulation (58)

² **IDEFICS “Überwachungsniveau“:** Berechnet mithilfe des online zur Verfügung gestellten Tools für das Statistikprogramm R des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS (189) auf Basis der Referenzwerte der IDEFICS-Gesamtpopulation (58). Die Werte der kardiometabolischen Risikokomponenten liegen ≥ 90 . Perzentile

³ **Risikokomponente:** Definiert als einer der Risikokomponenten des MetS: Erhöhter Taillenumfang, erhöhter Blutdruck, erhöhte Nüchtern glukosewerte, Blutlipide (Erniedrigtes HDL-Cholesterin, erhöhte Triglyceride) 0: Definiert als keiner der Risikokomponenten nachweisbar; 1: Definiert als eine Risikokomponente nachweisbar; 2: Definiert als zwei Risikokomponenten nachweisbar; 3: Definiert als drei Risikokomponenten nachweisbar; 4: Definiert als vier Risikokomponenten nachweisbar

⁴ **IDEFICS “Aktionsniveau** Berechnet mithilfe des online zur Verfügung gestellten Tools für das Statistikprogramm R des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS (189) auf Basis der Referenzwerte der IDEFICS-Gesamtpopulation (58). Die Werte der kardiometabolischen Risikokomponenten liegen \geq der 95. Perzentile

Keine maternale Adipositas definiert als BMI $\geq 18,5$ bis $29,9$ kg/m²; Maternale Adipositas definiert als BMI ≥ 30 kg/m²

Kinder mit einem BMI z-Score $< +1$ SD von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas hatten einen höheren MetS-Score als Kinder mit einem BMI z-Score $< +1$ SD von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas. Kinder dieser Subpopulation von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas hatten im Mittel einen MetS-Score von $-1,4$ und Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas im Mittel einen MetS-Score von $-0,3$. Die Berechnung des “Überwachungsniveau und Aktionsniveau“ nach Ahrens et al. (58) zeigte keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen.

3.4 Literaturrecherche zu Referenzwerten von kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS bei Kindern

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurde für die Auswahl der Referenzwerte von kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS bei Kindern eine umfangreiche Literaturrecherche durchgeführt (Anhang A1). Ziel war es, geeignete Referenzwerte für die Interpretation von kindlichem Taillenumfang, Blutdruck, Nüchtern glukose, HDL-Cholesterin- und Triglyceridwerten zu identifizieren. Die Recherche ergab, dass es für die einzelnen kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS im Kindesalter keine einheitlichen europäischen und deutschen Referenzwerte gibt.

Vor allem für den Blutdruck, den Nüchtern glukosewert sowie für HDL-Cholesterin- und Triglyceridwerte werden derzeit von Expertinnen und Experten in deutschen und europäischen Leitlinien amerikanische Referenzwerte empfohlen (51, 52, 170, 184, 190). Die meisten dieser amerikanischen Referenzwerte

entsprechen den Werten für Erwachsene und wurden nicht an die pädiatrische Population angepasst (53, 173, 174).

Die amerikanischen Referenzwerte werden empfohlen, obwohl es heute auch aktuelle deutsche bzw. europäische Daten unter anderem aus der repräsentativen KIGGS-Studie (47, 162) sowie der IDEFICS-Studie (48) gibt. Diese bieten durch die Ähnlichkeit und Größe ihrer Studienpopulation für deutsche Kinder angemessene Referenzwerte. Jedoch konnten die Referenzwerte der KIGGS-Studie auf Grund von methodischen Unterschieden zur Erfassung der einzelnen kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS bei Kindern nur eingeschränkt für diese Arbeit genutzt werden (oszillometrische Blutdruckmessung, Unterschied in der Erfassung des kindlichen Taillenumfangs, keine Nüchternblutentnahme). Die IDEFICS-Studie ist zwar nicht repräsentativ, bietet jedoch Referenzwerte für den Taillenumfang, die Nüchternglukosewerte sowie für HDL-Cholesterin und Triglyceridwerte, wenn auch nicht für den Blutdruck (oszillometrische Messung).

Im Hinblick auf den Taillenumfang wurden neben der IDEFICS-Studie auch die Arbeiten von McCarthy et al. (165), Schwandt et al. (191) und Aeberli et al. (192) analysiert. Im Vergleich zur IDEFICS-Studie basieren die Daten jedoch auf deutlich kleineren und älteren Studienpopulationen. Zudem umfasst die Studie von McCarthy et al. (165) nur Kinder aus Großbritannien und die von Aeberli et al. (192) nur Kinder aus der Schweiz. Schwandt et al. (191) rekrutierte Kinder aus Deutschland, schloss jedoch nur eine begrenzte Anzahl an 9-jährigen Kindern ein.

Zusammenfassend verdeutlichte die Literaturrecherche, dass auf Grund des Mangels an einheitlichen europäischen und deutschen Referenzwerten zur Beurteilung von kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS bei Kindern überwiegend auf amerikanische Referenzwerte zurückgegriffen wird. In den meisten Fällen sind diese nicht an die pädiatrische Population angepasst, werden aber dennoch von aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien empfohlen.

4. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Promotionsarbeit tragen zur Aufklärung des Auftretens von Risikokomponenten des MetS bei Kindern nach adipogener Exposition in utero bei. Sie umfassen die Daten von 103 Kindern im Grundschulalter der prospektiven Mutter-Kind-Kohortenstudie PEACHES. Sie zeigen, dass Kinder von Müttern mit versus ohne präkonzeptionelle Adipositas im Alter von 8-9 Jahren im Mittel ein höheres Körpergewicht, einen höheren BMI und einen höheren BMI z-Score aufweisen. Zudem hatten Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas vermehrt Übergewicht oder Adipositas, einen hohen bis sehr hohen Taillenumfang, einen höheren mittleren systolischen Blutdruck sowie einen höheren MetS-Score. Des Weiteren zeigen sie nach dem IDEFICS "Überwachungsniveau und Aktionsniveau" mehr kardiometabolische Risikokomponenten, die mit ihren Werten die 90. und 95. Perzentile überschreiten, und benötigen somit häufiger eine klinische Überwachung oder eine Intervention (58).

Die Untersuchung von Kindern mit einem BMI z-Score $<+1SD$ und damit Normal- oder Untergewicht ergab, dass Kinder, deren Mütter präkonzeptionell bereits eine Adipositas hatten, im Mittel ein höheres Körpergewicht, einen höheren BMI bzw. einen höheren BMI z-Score, einen höheren Taillenumfang und einen höheren MetS-Score aufwiesen als Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas.

Vor dem Hintergrund der global zunehmenden Adipositasprävalenz und dem damit einhergehenden kardiometabolischen Risiko sind diese Ergebnisse von Relevanz. Sie zeigen, dass sich kardiometabolische Veränderungen bereits im Grundschulalter manifestieren können, auch bei Kindern mit unauffälligem BMI. Gezielte frühe Präventionsmaßnahmen, die bereits vor einer geplanten Schwangerschaft bei der Mutter ansetzen, könnten dazu beitragen, der Entwicklung eines ungünstigen kardiometabolischen Profils beim Kind entgegenzuwirken und langfristig die gesundheitlichen Folgen im Erwachsenenalter zu reduzieren.

4.1 Diskussion zu “Hochrisiko- Kindern“ von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas und kardiometabolischem Risiko

4.1.1 Studienpopulation

Zur Beantwortung der Forschungsfrage, ob 8-9-jährige "Hochrisiko-Kinder" (Exposition gegenüber maternaler Adipositas in utero) einen oder mehrere kardiometabolische Risikokomponenten des MetS im Vergleich zu 8-9-jährigen Kindern ohne erhöhtes Risiko (keine Exposition gegenüber maternaler Adipositas) aufweisen, wurde die Studienpopulation anhand des maternalen BMI vor der Schwangerschaft in zwei Gruppen eingeteilt: Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas und Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas. Der BMI der Mütter wurde gemäß den international anerkannten Kriterien der WHO klassifiziert.

Die Altersdifferenz von im Mittel einem halben Jahr in beiden Gruppen muss bei der Betrachtung der Ergebnisse beachtet werden, da kardiometabolische Risikokomponenten des MetS sich abhängig vom Alter des Kindes manifestieren. Kim et al. zeigen in einem systematischen Review, dass das kardiometabolische Risiko zunimmt, sobald Kinder ein Alter von 2 Jahren übersteigen und dass kardiometabolische Risikokomponenten bei Kindern mit steigendem Alter vermehrt auftreten, insbesondere wenn sie an Übergewicht oder Adipositas leiden (71). Eine Erklärung dafür könnte sein, dass das Wachstum von Fettzellen in den ersten beiden Lebensjahren am stärksten ist (193). Nach dieser Phase folgt eine Periode verlangsamten Wachstums, die dann von einer erneuten Beschleunigung des Fettzellwachstums zwischen dem 5. und 6. Lebensjahr abgelöst wird. Weitere Studien zeigen, dass kardiometabolische Risikokomponenten proportional zum Alter des Kindes ansteigen (58, 64-66). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass ältere Kinder vermehrt kardiometabolische Risikokomponenten zeigen, was in dieser Studienpopulation vor allem die Gruppe der Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas betrifft. Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas sind im Mittel zudem größer und schwerer als Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas. Bei einer Altersdifferenz von nur einem halben Jahr zwischen den beiden Gruppen kann dies jedoch nicht als ausreichende Begründung herangezogen werden.

Die Geschlechterverteilung in der gesamten Studienpopulation zeigt sich auch nach der Einteilung in die zwei Studiengruppen als ausgeglichen. Während die Verteilung der 8-9-jährigen Kinder in beiden Gruppen nahezu identisch ist (30 Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas und 34 von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas), gibt es in der Gruppe der 9-10-jährigen nur 3 Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas im Vergleich zu 34 Kindern von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas. Zudem gibt es 2 Kinder im Alter von 10 Jahren, die beide in die Studiengruppe der Mütter mit präkonzeptioneller Adipositas fallen. Insgesamt enthält die Studienpopulation eine größere Anzahl Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas (70 Kinder) im Vergleich zu Kindern von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas (33 Kinder). Ein möglicher Erklärungsansatz für diese Diskrepanz könnte darin liegen, dass Mütter mit präkonzeptioneller Adipositas eine höhere Motivation zur Studienteilnahme haben könnten. Sie könnten den Nutzen für ihre Kinder als höher ansehen und durch die Auswahl zur Teilnahme an der Studie bereits dafür sensibilisiert worden sein, dass ihre Kinder möglicherweise ein erhöhtes kardiometabolisches Risiko haben. In der weiteren Studienteilnahme könnten sie eine Gelegenheit sehen, mehr über den aktuellen Gesundheitszustand ihrer Kinder zu erfahren und daraus Maßnahmen abzuleiten. Im Gegensatz dazu könnte für Mütter ohne präkonzeptionelle Adipositas der direkte Nutzen für ihre Kinder nicht ersichtlich sein, was zu einer geringeren Teilnahme dieser Mütter mit ihren Kindern an den weiteren Untersuchungen führen könnte. Für zukünftige Studien wäre es wünschenswert, Strategien zu entwickeln, um die Gruppe von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas besser einzubinden und ihnen die Wichtigkeit und den Nutzen ihrer Studienteilnahme zu verdeutlichen.

4.1.2 Kardiometabolische Risikokomponenten bei Kindern von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas

Kindlicher BMI: Die beobachtete Verteilung von BMI und BMI z-Score sowie von Übergewicht und Adipositas in beiden Studiengruppen deckt sich mit den Ergebnissen früherer Studien, die zeigten, dass präkonzeptionelle maternale Adipositas einen ungünstigen Einfluss auf diese Parameter bei den Kindern hat (9). Wang et al. (194) haben die Entwicklung des BMI von Kindern zwischen 2 und 6 Jahren untersucht und gezeigt, dass ein hoher präkonzeptioneller maternaler

BMI signifikant mit einer negativen BMI-Entwicklung des Kindes assoziiert ist. Präkonzeptionelle maternale Adipositas hat den größten Einfluss, gefolgt von mütterlichem präkonzeptionellem Übergewicht. Dies ist ein Ergebnis, zu dem auch eine Metaanalyse von Heslehurst et al. (143) kommt. Ihre Analyse zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit für einen erhöhten kindlichen BMI um 264% steigt, wenn Mütter präkonzeptionell eine Adipositas haben. Ähnliche Ergebnisse zeigt auch eine aktuelle Metaanalyse von Voerman et al. (144). Nach ihren Ergebnissen erhöht ein mütterlicher präkonzeptioneller BMI von $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ zu Beginn der Schwangerschaft das Risiko für die Nachkommen, Übergewicht zu entwickeln, um das 1,7- 4,5-fache. Weitere Studien stützen den Zusammenhang zwischen präkonzeptionellem maternalen Übergewicht sowie Adipositas und gesteigerter Häufigkeit für höhere kindlichen BMI-Kategorien und erhöhtem Körpergewicht (145-151). Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass präkonzeptionelle und perinatale Gesundheitsinterventionen, die auf die maternale Gewichtskontrolle vor und während der Schwangerschaft abzielen, eine wesentliche Rolle bei der Prävention von adipositasbedingten Gesundheitsproblemen bei Kindern spielen könnten. Sie liefern Hinweise für die Notwendigkeit, Interventionen zu entwickeln, die bereits präkonzeptionell beginnen, um Frauen im gebärfähigen Alter bei der Gewichtskontrolle zu unterstützen und damit weitreichende gesundheitliche Folgen für Ihre Nachkommen zu verhindern. Denn ein erhöhter BMI im Kindesalter begünstigt die Entwicklung eines ungünstigen kardiometabolischen Risikoprofils im Erwachsenenalter (195).

Neben der höheren BMI-Kategorie bei Kindern von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas sollte folgendem Ergebnis ebenso Aufmerksamkeit zukommen: Sieht man bei den Kindern beider Studiengruppen noch eine gleichmäßige Verteilung des Normalgewichts, so zeigte sich eine deutliche Diskrepanz in der Einteilung von Übergewicht und Adipositas im Vergleich zum Untergewicht in beiden Gruppen. Wie beschrieben war bei Kindern von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas höher, während Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas eine erhöhte Prävalenz von Untergewicht zeigten. 18% der Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas fielen in die BMI-Kategorie des Untergewichts. Dies sind prozentual gesehen fast genauso viele Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas, die zusammen in die Kategorie des Übergewichts und der Adipositas (21,4%) fallen.

Dieses Ergebnis fordert gleichermaßen Aufmerksamkeit, da Untergewicht genauso wie Übergewicht ein erhebliches Gesundheitsrisiko darstellt. Untergewicht bei Kindern könnte ggf. bedingt sein durch eine Unterversorgung von Makronährstoffen wie Fett, Eiweiß und Kohlenhydraten, aber auch wichtigen Vitaminen und Mikronährstoffen wie Zink, Eisen und Jod, was zu Mangelerscheinungen und schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen führen kann (196). In Deutschland beträgt die Prävalenz von Untergewicht bei Kindern zwischen 3-17 Jahren 5%. Schränkt man die Altersgruppe genauer ein, sieht man, dass bei Kindern im Alter zwischen 7-10 Jahren, die Prävalenz für Untergewicht 7% beträgt (197). Dies wirft die Frage auf, warum die Prävalenz von Untergewicht in dieser Studie höher ist als die nationale Referenz. Grund dafür könnte die in dieser Arbeit untersuchte kleine Studienpopulation von Kindern mit Müttern ohne eine präkonzeptionelle Adipositas sein, die anfällig für zufällige Schwankungen ist, wodurch Extremwerte einen überproportional großen Einfluss auf die Ergebnisse haben können (198). Eine Wiederholung der Untersuchung mit der gesamten Stichprobe wäre für diese Fragestellung sehr relevant.

Kindlicher Taillenumfang: Ein erhöhter Taillenumfang war bei 84,3% der Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas zu beobachten, während dies lediglich auf 15% der Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas zutraf. Kinder der Risikogruppe wiesen somit eine 5,5-fach höhere Prävalenz zentraler Adipositas auf. Dieses Ergebnis verdeutlicht eine ausgeprägte zentrale Fettverteilung bereits im Kindesalter bei Nachkommen von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas.

Es gibt nur wenige Studien, die den Einfluss eines erhöhten präkonzeptionellen BMI auf den kindlichen Taillenumfang untersuchen. Gaillard et al. (154) zeigten, dass sich präkonzeptionelles maternales Übergewicht ungünstig auf den kindlichen Taillenumfang im Alter von 6 Jahren auswirkt. Dieser Zusammenhang blieb auch nach Anpassung für Störfaktoren bestehen. Auch Hochner et al. (155) zeigten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen einem hohen präkonzeptionellen maternalen BMI und einem erhöhten kindlichen Taillenumfang. Die vorliegenden Befunde eines erhöhten Taillenumfangs bei bereits einer kleinen Fallzahl an Kindern von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas sind von klinischer Relevanz, insbesondere angesichts der Tatsache, dass abdominelle Adipositas, gemessen am Taillenumfang, als einer der maßgeblichen unabhängigen

Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und metabolische Dysfunktionen sowohl im Kindesalter als auch später im Erwachsenenalter gilt (199-201).

Kindlicher Blutdruck: Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas zeigten im Alter von 8-9 Jahren einen höheren mittleren systolischen Blutdruck als Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas. Jedoch zeigte sich in den Ergebnissen zum diastolischen Blutdruck kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. In der Analyse mit Studienergebnissen zum kindlichen Blutdruck muss die verwendete Messtechnik beachtet werden. In der vorliegenden Arbeit wurden die Blutdruckwerte auskultatorisch gemessen, was den Empfehlungen der AAP entspricht (173). In der klinischen Praxis kommen jedoch auch oszillometrische Verfahren zum Einsatz. Oszillometrische Blutdruckgeräte berechnen den systolischen und diastolischen Blutdruck anhand des mittleren arteriellen Drucks (MAP). Dieser entspricht dem Manschettendruck an dem Punkt, an dem die Amplitude der oszillometrischen Wellenhüllkurve am größten ist. Anhand dieses MAP werden der systolische und der diastolische Blutdruckwert mithilfe gerätespezifischer Algorithmen geschätzt. Da die Algorithmen nicht standardisiert sind, können sich die Ergebnisse zwischen verschiedenen Geräten stark unterscheiden (202). Hinzu kommt, dass viele oszillometrische Blutdruckgeräte für Kinder nicht validiert sind (170). Studien zeigen, dass oszillometrische Messungen höhere Blutdruckwerte liefern als auskultatorische und damit das Risiko einer Fehlmessung erhöhen können (203, 204). Die in dieser Arbeit angewandte auskultatorische Methode erhöht die Validität der erhobenen kindlichen Blutdruckwerte und reduziert das Risiko einer methodisch bedingten Fehlmessung.

Die Ergebnisse dieser Arbeit stehen im Einklang mit den Studienergebnissen von Gaillard et al. (154). Ihre Untersuchung zeigte eine signifikante Assoziation zwischen einem hohen präkonzeptionellen BMI der Mutter und einem erhöhten systolischen Blutdruck bei Kindern im Alter von 6 Jahren. Dieser Faktor war jedoch auch wie in dieser Studie nicht mit dem diastolischen Blutdruck assoziiert. Nach Adjustierung waren in dieser Studie die Zusammenhänge größtenteils durch den BMI mit 6 Jahren erklärbar, wobei ein erhöhter mütterlicher BMI weiterhin signifikant mit einem höheren systolischen Blutdruck des Kindes assoziiert war. In der Studie von Fraser et al. (156) zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einem hohen präkonzeptionellen BMI der Mutter und erhöhten systolischen als auch diastolischen Blutdruckwerten ihrer Kinder im Alter von 9 Jahren. Diese

Assoziation behielt ihre Signifikanz, auch nachdem für mögliche Störfaktoren angepasst wurde. Auch die Studie von Oostvogels et al. (157) zeigte, dass nach Adjustierung für mögliche Confounder ein hoher präkonzeptioneller BMI der Mutter mit erhöhten systolischen und diastolischen Blutdruckwerten bei den Nachkommen im Alter von 5-6 Jahren assoziiert ist. Zu dem Ergebnis kamen auch Hochner et al. (155) in ihrer Untersuchung, die zeigten, dass nach Adjustierung für mögliche Confounder Nachkommen von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas im Alter von 32 Jahren höhere systolische und diastolische Blutdruckwerte aufwiesen. Die Untersuchung der Project Viva Studie von Perng et al. (158) kommt zu ähnlichen Ergebnissen, hier wurde jedoch nur der systolische und nicht der diastolische Blutdruckwert der Kinder erhoben, da der systolische Blutdruck als ein besserer Prädiktor für ein ungünstiges kardiometabolisches Profil als der diastolische Blutdruck gilt (158). Eine Studie von Sun et al. (205) untersuchte, wie sich der systolische Blutdruck im Kindesalter auf das Risiko für Hypertonie und die Entwicklung eines MetS im Erwachsenenalter auswirkt. Die Analyse zeigte, dass der Blutdruck bei Erwachsenen mit MetS bereits ab dem Alter von 5 Jahren bei Jungen und 8 Jahren bei Mädchen von den Referenzwerten abgewichen war. Bei einer Überschreitung der Blutdruckreferenzwerte bei einer einzigen Untersuchung im Kindesalter erhöhte sich das Risiko für eine Hypertonie im Erwachsenenalter um das 1,1- bis 3,8-fache bei Jungen und das 2,7- bis 4,5-fache bei Mädchen. Ähnlich verhielt es sich beim Risiko für das MetS in dieser Studie. Dieses erhöhte sich um das 1,2- bis 2,6-fache bei Jungen und das 1,5- bis 3,1-fache bei Mädchen. Das relative Risiko für Hypertonie und das MetS im Erwachsenenalter stieg direkt proportional zur Anzahl der Untersuchungen, bei denen der systolische Blutdruck im Kindesalter die Schwellenwerte überstieg. Die Ergebnisse legen nahe, dass Kinder mit einem erhöhten systolischen Blutdruck ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Hypertonie und der Entwicklung eines MetS im Erwachsenenalter zeigen.

Es gab keinen Unterschied beider Gruppen hinsichtlich der Einteilung des kindlichen Blutdrucks in normwertig, erhöht und hyperten der alters-, geschlechts-, und größenspezifischen Referenzwerte der American Society of Pediatrics nach Flynn et al. (173). Interessant wäre eine Wiederholung der Untersuchung mit mehr Daten von 8-9-jährigen PEACHES Kindern und damit einer größeren statistischen Power. Bei dem Ergebnis muss in Betracht gezogen werden, dass es

sich um amerikanische Referenzwerte handelt, wenngleich diese von den deutschen und europäischen Leitlinien empfohlen werden. Hier müssen einige Kritikpunkte angeführt werden. Die Daten, die für die Etablierung der amerikanischen Referenzwerte genutzt wurden, basieren auf elf verschiedenen amerikanischen Blutdruckstudien bei Kindern, die für die Erhebung des Blutdrucks unterschiedliche Methoden verwendeten. Gemein ist ihnen jedoch, dass sie den Blutdruck auskultatorisch erhoben haben. Der Datensatz umfasst kindliche Blutdruckdaten der Jahre 1976 – 2000 (206). Trotz der Überarbeitung der amerikanischen Leitlinie im Jahr 2017 von Flynn et al. (173) basieren die Empfehlungen auf diesen alten Daten, die heute nicht mehr als aktuelle Referenz dienen sollten. Ein Vorteil der überarbeiteten Leitlinie besteht darin, dass Kinder mit Übergewicht und Adipositas aus der Referenzpopulation ausgeschlossen wurden. Zuvor beinhaltete die Studienpopulation für die amerikanischen Leitlinien die Werte von Kindern mit Übergewicht und Adipositas (176). Da ein signifikanter Zusammenhang zwischen Übergewicht und Adipositas sowie einem erhöhtem Blutdruck besteht (207), führte die Inklusion dieser Gruppe zu einer Erhöhung des Referenzwertes für einen normalen Blutdruck. Die Konsequenz wäre eine potenzielle Verzerrung der Referenzwerte, welche die Identifikation von Kindern mit Hypertonie erschwert und somit auch eine risikoadäquate medizinische Versorgung verzögern könnte. Weiter zeigt die US-amerikanische Methode statistische Limitationen auf, die die Validität der dort ermittelten Referenzwerte für die Anwendung in Deutschland in Frage stellen. So müssen z.B. geographische und ethnische Unterschiede beachtet werden (208). Eine Limitation der Verwendung der amerikanischen Referenzwerte in dieser Arbeit stellt zudem die Empfehlung der Blutdruckmessung zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten dar, da der Blutdruck in dieser Arbeit zwar dreimal, jedoch nur zu einem Zeitpunkt (am Termin des Follow-up) gemessen wurde. Angesichts der aufgeführten Kritikpunkte sollten zukünftige Arbeiten sich auf die Etablierung europäischer sowie deutscher Referenzwerte für die auskultatorische Blutdruckmessung konzentrieren, welche von der Prävalenz des Übergewichts unverzerrt sind und die demografischen sowie gesundheitlichen Besonderheiten der Zielgruppe adäquater repräsentieren.

Kindliche Nüchtern glukose: Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas zeigen im Vergleich zu Kindern von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas keine höheren Nüchtern glukosewerte. Nur wenige Studien haben zuvor den

Zusammenhang zwischen einem hohen präkonzeptionellen BMI der Mutter und dem Nüchtern glukosewert der Nachkommen untersucht (156). In den Arbeiten von Oostvogels et al. (157) und Fraser et al. (156) wurde wie auch in dieser Arbeit kein Zusammenhang zwischen dem präkonzeptionellen BMI der Mutter und den kindlichen Nüchtern glukosewerten festgestellt. Oostvogels et al. begründen dies mit dem jungen Alter von 5-6 Jahren der Studienpopulation, da Veränderungen der Nüchtern glukosewerte erst mit einem fortgeschrittenen Alter erkennbar sind (157). Eine kleine Fall-Kontroll-Studie mit 52 jungen erwachsenen Nachkommen von Müttern mit Adipositas und 15 Nachkommen von Müttern mit Normalgewicht untersuchte als eine der wenigen Studien den Zusammenhang zwischen maternalen BMI-Werten und Insulinsensitivität (130). Die Nachkommen von Müttern mit Adipositas wiesen eine höhere Insulinresistenz als jene von Müttern mit Normalgewicht auf. Zwischen den Nüchtern glukosewerten (nach 12-14 Stunden Nüchternheit) beider Gruppen zeigte sich jedoch kein Unterschied. Ein höherer mittlerer Glukosewert bei den Nachkommen von Müttern mit Adipositas wurden jedoch im Rahmen eines 75-g-oralen Glukosetoleranztests (oGTT) beobachtet, bei dem über einen Zeitraum von 2 Stunden alle 30 Minuten eine venöse Blutentnahme durchgeführt wurde.

Es kann beobachtet werden, dass nach den alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten der IDEFICS Studie 3,4% der Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas in unserem Datensatz einen Nüchtern glukosewert über der 90. Perzentile haben, im Vergleich zu 23% der Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas. Auch wenn kein Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen zu sehen ist, lässt sich daran das Problem der uneinheitlichen Referenzwerte für Kinder gut darstellen. Werden anstatt der Referenzwerte der IDEFICS Studie (58) die amerikanischen Referenzwerte nach Mayer-Davis et al. (174) genutzt, die von den deutschen und europäischen Leitlinien (51) empfohlen werden, ergeben sich andere Resultate. Nach den amerikanischen Referenzwerten zeigte bis auf eine Ausnahme kein Kind einen gestörten Nüchtern glukosewert oder eine vorläufige Diabetesdiagnose.

Dies lässt darauf schließen, dass Kinder, deren Nüchtern glukosewerte nach den amerikanischen Referenzwerten interpretiert werden, erst später oder gar nicht auffallen und somit eine geringere Chance auf eine klinische Überwachung oder eine Intervention haben, was gesundheitliche Folgen für das Kind nach sich

ziehen und eine frühzeitige Prävention verhindern könnte. Die unterschiedlichen Ergebnisse kommen deshalb zustande, da die alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte der IDEFICS-Studie niedrigere Referenzwerte für die 90. und 95. Perzentile definieren als die amerikanischen Referenzwerte für eine gestörte Nüchtern glukose oder eine vorläufige Diabetesdiagnose. Kritisiert werden muss, dass die amerikanischen Referenzwerte für die kindliche Nüchtern glukose die gleichen sind wie für Erwachsene, obwohl mehrfach gezeigt werden konnte, dass das Alter, Geschlecht und der Pubertätsstatus eng mit den Nüchtern glukosewerten bei Kindern in Zusammenhang stehen (179-182).

Das Ergebnis macht deutlich, wie wichtig die Nutzung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten in der pädiatrischen Forschung ist. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse und der steigenden Prävalenz von Prädiabetes im Kindesalter (209), sollte die Empfehlung der deutschen sowie europäischen Leitlinien (51, 184) zur Nutzung der amerikanischen Referenzwerte für die Beurteilung des Nüchtern glukosewertes kritisch hinterfragt werden.

HDL- Cholesterin: Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas zeigten im Vergleich zu Kindern von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas keinen Unterschied in ihren HDL-Cholesterinwerten. Darüber hinaus liegen die HDL-Cholesterinwerte fast aller Kinder in beiden Gruppen über der 10. Perzentile. Zu anderen Ergebnissen kommt die Studie von Gaillard et al. (154), in der gezeigt wurde, dass ein erhöhter präkonzeptioneller mütterlicher BMI mit einem niedrigeren HDL-Cholesterinspiegel im Kindesalter zusammenhängt. Dieser Zusammenhang blieb auch nach Adjustierung für mögliche Störfaktoren wie mütterliches Alter, Bildungsgrad, Rauchen während der Schwangerschaft und Stilldauer bestehen. Jedoch wurde innerhalb der Studie nur eine dreißigminütige Nüchternzeit vor der Blutentnahme durchgeführt. Kein Zusammenhang zeigte sich hingegen zwischen dem maternalen präkonzeptionellem BMI und dem Gesamtcholesterin sowie LDL-Cholesterin. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch die Studien von Fraser et al. (156) und Oostvogels et al. (157), die zeigten, dass ein höherer maternaler präkonzeptioneller BMI mit niedrigeren HDL-Cholesterinwerten des Kindes assoziiert ist. Dieser Zusammenhang blieb auch nach der Anpassung für mögliche Confounder bestehen. Ein wesentlicher Teil wurde jedoch durch den kindlichen BMI vermittelt. Auch Hochner et al. (155) kommen zu dem Ergebnis, dass ein hoher präkonzeptioneller BMI zu niedrigen HDL-Cholesterinwerten bei

den Nachkommen im Alter von 32 Jahren führt. Der Zusammenhang blieb auch hier nach Adjustierung für mögliche Confounder bestehen. Jedoch zeigte sich auch hier, dass ein erheblicher Teil der Beziehung mit den BMI der Nachkommen im Alter von 32 Jahren assoziiert war. Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte sein, dass in den aufgeführten Studien andere Referenzwerte für das HDL-Cholesterin genutzt wurden als in der vorliegenden Arbeit. Gaillard et al. definierten in ihrer Studienpopulation bereits HDL-Cholesterinwerte < 25 . Perzentile als zu niedrig, wohingegen die in dieser Arbeit genutzten Referenzwerte HDL-Cholesterinwerte erst ab < 10 . Perzentile als zu niedrig definiert. In der Studie von Oostvogels et al. (157) wurden HDL z-Scores gebildet und diese zwischen den Kindern von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas und Kindern von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas verglichen. Fraser et al. (156) und Hochner et al. (155) untersuchten nur die Durchschnittswerte beider Gruppen untereinander, ohne sich an Referenzwerten oder Perzentilen des HDL-Cholesterins für Kinder zu orientieren. Dies zeigt die Notwendigkeit von zukünftigen Studien, die den Einfluss des maternalen präkonzeptionellen BMI auf die Entwicklung des HDL-Cholesterinwertes unter Einbezug von potentiellen Confoundern und adäquaten statistischen Modellen untersuchen und dabei kinderspezifische Referenzperzentile wie die der IDEFICS-Studie nutzen, und die Werte nicht nur innerhalb der Studienpopulation vergleichen.

Triglyceride: Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas zeigen im Vergleich zu Kindern von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas keinen Unterschied in ihren Triglyceridwerten. Oostvogels et al. (157) kommen in ihrer Untersuchung zu ähnlichen Ergebnissen wie die vorliegende Arbeit. Hier konnte kein direkter Zusammenhang zwischen maternalem präkonzeptionellem BMI und erhöhten Triglyceridwerten gezeigt werden, wenn der maternale präkonzeptionelle BMI einzeln analysiert wurde. Eine signifikante Interaktion wurde jedoch bei der Betrachtung des präkonzeptionellen BMI der Mutter und der postnatalen Gewichtszunahme des Kindes in Bezug auf die Triglyceridwerte beobachtet. Insbesondere zeigten Kinder von Müttern mit präkonzeptionellem Übergewicht und Adipositas, die eine beschleunigte Gewichtszunahme nach der Geburt hatten, deutlich höhere Triglyceridwerte im Alter von 5-6 Jahren im Vergleich zu Kindern von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas. Dieses Ergebnis war unabhängig vom Geschlecht des Kindes. Als mögliche Erklärung für den fehlenden

Zusammenhang geben die Autoren das junge Alter von 6 Jahren der Studienpopulation an, da sich erhöhte Triglyceridwerte möglicherweise erst mit einem höheren Alter auffällig zeigen (157).

Zu einem anderen Ergebnis kommen Gaillard et al. (154), die postulieren, dass präkonzeptionelle Adipositas einen Einfluss auf die kindlichen Triglyceridwerte haben. So wiesen Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas im Alter von 6 Jahren höhere Triglyceridwerte auf als Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Fraser et al. (156). Das geschätzte Gewicht vor der Schwangerschaft und die Gewichtszunahme in der mittleren Schwangerschaftsphase wiesen einen positiven Zusammenhang mit erhöhten Triglyceridwerten bei Kindern im Alter von 9 Jahren auf. Auch Hochner et al. (155) zeigten, dass der präkonzeptionelle maternale BMI ein starker unabhängiger Prädiktor für erhöhte Triglyceridwerte bei den Nachkommen ist. Bei der Untersuchung der Kinder von Müttern mit präkonzeptionellem Übergewicht und präkonzeptioneller Adipositas im Alter von 32 Jahren zeigten diese Erwachsenen höhere Triglyceridwerte als Nachkommen von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas.

In der vorliegenden Arbeit fiel auf, dass je nach gewählten Referenzwerten unterschiedliche Aussagen über den Anteil der Kinder mit erhöhten Triglyceridwerten getroffen werden können. Die Betrachtung des Problems ist auch trotz des nicht signifikanten Ergebnisses zwischen beiden Gruppen interessant. Nach den Referenzwerten der IDEFICS-Studie (58) hatten 24,1% der Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas aber nur 17,7 % der Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas Triglyceridwerte über der 90. Perzentile. Dies könnte auf eine Verzerrung durch die begrenzte Studienpopulation zurückzuführen sein. Dem gegenüber steht der Trend nach den Referenzwerten der deutschen Leitlinie nach Chourdakis et al. (53), wonach 20,6% der Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas verglichen mit 30,7% der Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas von hohen Triglyceridwerten betroffen sind. Auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant, deutet jedoch auf einen möglichen Trend hin, der bei einer größeren Studienpopulation möglicherweise sichtbar werden könnte.

Aufgrund der Beobachtungen in dieser Arbeit und den oben aufgeführten Studienergebnissen wäre eine erneute Untersuchung des Zusammenhangs zwischen präkonzeptionellem maternalem BMI und den kindlichen Triglyceridwerten mit einer größeren Studienpopulation der PEACHES-Kohorte sinnvoll. Dies gerade weil erhöhte Triglyceride eine entscheidende Rolle in der Entwicklung eines ungünstigen kardiometabolischen Profils spielen (210).

4.1.3 Kontinuierlicher MetS-Score und IDEFICS “Überwachungsniveau und Aktionsniveau“

MetS-Score: Die Ergebnisse zeigen, dass Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas im Mittel einen höheren MetS-Score (1,7) haben als Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas (-1,0). Ein höherer MetS-Score ist mit einem höheren kardiometabolischen Risiko assoziiert (55). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die Studie von Oostvogels et al. (157). Zusätzlich zu einzelnen kardiometabolischen Risikokomponenten bei den Nachkommen untersuchten sie auch den Zusammenhang eines hohen maternalen präkonzeptionellen BMI und dem in ihrer Arbeit etablierten kontinuierlichen “Metabolic Score“ bei Kindern im Alter von 6 Jahren. In der Studie wurde dieser Score durch die Addition der z-Scores des Taille-zu-Größe-Verhältnisses (Waist-to-Height-Ratio), des systolischen Blutdrucks, der Nüchtern glukose, der Triglyceridwerte und des inversen HDL-Cholesterins berechnet. In der Arbeit von Ahrens et al. (58) werden für den MetS-Score hingegen die Mittelwerte der z-Scores von Taillenumfang, systolischem und diastolischem Blutdruck, invertiertem HDL-Cholesterin und Triglyceriden sowie des HOMA-IR verwendet. Die Unterschiede der Berechnung der Scores in beiden Studien betreffen sowohl die Auswahl der Parameter (Waist-to-Height-Ratio vs. Taillenumfang, systolischer Blutdruck vs. Mittelwert aus systolischem und diastolischem Blutdruck, Nüchtern glukose vs. HOMA-IR) als auch die Gewichtung der eingeschlossenen kardiometabolischen Risikokomponenten (durch einfache Addition der z-Scores vs. Mittelwertbildung gruppierter z-Scores). Auch wenn der “Metabolic Score“ in der Arbeit von Oostvogels et al. (157) nicht nach der gleichen Berechnung wie der MetS-Score in dieser Arbeit nach Ahrens et al. (58) erfolgte, ist das Ergebnis im Vergleich interessant. Gezeigt wurde, dass Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas einen höheren “Metabolic Score“ hatten, als Kinder von Müttern ohne präkonzeptionelle

Adipositas. Die Arbeit von Oostvogels et al. (157) ist bis heute die einzige Studie, die den Einfluss eines hohen maternalen präkonzeptionellen BMI auf einen kontinuierlichen metabolischen Score bei Kindern untersuchte. Dies unterstreicht die Bedeutung der Ergebnisse dieser Arbeit für die aktuelle Studienlage. Ein ungünstiger metabolischer Score bei Kindern von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas ist von besonderer Relevanz, da gezeigt wurde, dass ein solcher Score bis in das Erwachsenenalter nachweisbar ist (211, 212). In einer Studie von Eisenmann et al. (211) wurde ein kontinuierlicher MetS-Score mit den Parametern des MetS nach der Definition der WHO und der American Heart Association (ATP III) berechnet, der die Parameter Taillenumfang, HDL-Cholesterin (invertiert), mittlerer arterieller Blutdruck, Triglyceridwerte und Nüchtern glukosewerte umfasste. Die Studie zeigte eine signifikante Korrelation des Scores zwischen Kindheit (Durchschnittsalter 16 Jahre) und dem jungem Erwachsenenalter (Durchschnittsalter 26 Jahre) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,56$. Dieses Ergebnis legt nahe, dass ein erhöhter MetS-Score in der Kindheit ein relevanter Prädiktion für ein langfristiges ungünstiges kardiometabolisches Risiko darstellt.

Die Ergebnisse stehen im Einklang mit den Resultaten weiterer Studien. Bao et al. (213) untersuchten über 8 Jahre einen für ihre Studie entwickelten "multiple risk index" bei 1176 Kindern im Alter von 5 bis 17 Jahren. Der "multiple risk index" umfasste den systolischen Blutdruck, den Insulinspiegel und das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterin. Die Studie zeigte, dass der "multiple risk index" über die Zeit stabil blieb. Mehr als die Hälfte (61%) der Kinder, die zum Anfang der Studie im höchsten Fünftel des Risikoindex lagen, befanden sich auch weiterhin nach 8 Jahren in dieser Risikogruppe. Der "multiple risk index" zeigte mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,64$ über den 8-jährigen Beobachtungszeitraum eine stärkere zeitliche Stabilität als die einzelnen kardiometabolischen Risikokomponenten ($r = 0,34 - 0,57$). Eine aktuelle prospektive Kohortenstudie von Jacobs et al. (214), publiziert im New England Journal of Medicine, untersuchte den Zusammenhang zwischen kardiometabolischen Risikokomponenten im Kindesalter zwischen 3-19 Jahren und dem Auftreten von tödlichen und nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignissen. Dazu untersuchten sie den BMI-Wert, systolischen Blutdruck, Gesamtcholesterinwert, Triglyceridwert und den Tabakkonsum in der Jugend und berechneten für alle Risikofaktoren sowohl einzelne z-Scores als auch einen kombinierten z-Score aus allen eingeschlossenen

Parametern. Ein hoher kombinierter z-Score im Kindesalter zeigte einen starken Zusammenhang mit tödlichen und nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignissen. Auch wenn es sich nicht um die identische Berechnung wie bei dem in dieser Arbeit vorliegenden MetS-Score handelt, sind die Ergebnisse interessant und zeigen, dass ein Score, der die z-Scores kardiometabolischer Risikokomponenten kombiniert, einen wichtigen Beitrag zur Prognose der lebenslangen kardiometabolischen Gesundheit leisten kann. Neben dem hohen Stellenwert eines MetS-Scores im Kindesalter für die Vorhersage des kardiometabolischen Risikos im Erwachsenenalter ist der MetS-Score im Kindesalter zudem bei der Vorhersage eines manifesten MetS im Erwachsenenalter präziser als starre Referenzwerte. Kelly et al. (57) schlossen 265 Kinder im Alter von 13 Jahren in ihre Studie ein, um zu untersuchen, inwieweit sich das kardiometabolische Risiko der Kinder im Alter von 22 Jahren vorhersagen lässt. Verglichen wurde die Vorhersagekraft einer starren MetS-Definition (MetS ja/nein) mit einem "Cluster-Score", der die z-Scores der kardiometabolischen Risikokomponenten Taillenumfang, systolischer Blutdruck, Triglyceridwert, invertiertes HDL-Cholesterin und Nüchternblutglukosewert einschloss. Die Ergebnisse zeigten, dass eine MetS Diagnose nach starren Cut-offs im Alter von 13 Jahren nicht geeignet war, um das Vorliegen eines MetS im Alter von 22 Jahren vorherzusagen. Im Gegensatz dazu zeigte der "Cluster-Score" eine Tracking-Korrelation über den Beobachtungszeitraum von 9 Jahren hinweg ($r = 0,51$). Der "Cluster-Score" war zudem im jungen Erwachsenenalter höher bei jenen, die bereits im Alter von 13 Jahren ein MetS zeigten, als bei jenen ohne MetS. Die Autoren leiten aus den Ergebnissen ab, dass eine kontinuierliche Betrachtung der MetS-Komponenten in Form eines Scores, anstelle einer dichotomen Klassifikation, besser geeignet ist, um Kinder und Jugendliche mit einem langfristig erhöhten kardiometabolischen Risiko zu identifizieren. Auch Andersen et al. (215) kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass der Einschluss von mehreren kardiometabolischen Risikokomponenten in einem gemeinsamen Score Kinder mit kardiometabolischen Risiko früher identifiziert als eine starre Definition des MetS.

Die Ergebnisse der Studien heben den positiven Beitrag der Verwendung eines kontinuierlichen MetS-Scores in der pädiatrischen Forschung hervor, um das kindliche kardiometabolische Risiko früher identifizieren zu können. Die Ergebnisse legen nahe, dass das MetS bei Kindern mit starren cut-offs keine

zuverlässige Vorhersage darstellt. Stattdessen könnte die Verwendung eines MetS-Scores eine bessere quantifizierende Methode sein, um Kinder mit erhöhtem kardiometabolischen Risiko zu identifizieren und einzuschätzen (57). Aktuell steht dem Verwenden des MetS-Scores in der pädiatrischen Forschung und in der klinischen Praxis entgegen, dass es keine standardisierte Berechnung eines Scores und keine einheitlichen Referenzwerte gibt. Das Ziel zukünftiger Studien sollte die Etablierung eines einheitlichen MetS-Scores und passenden altersentsprechenden Referenzwerten sein, die studienübergreifend Anwendung finden und die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien gewährleisten (61, 62).

Ähnlich zu den Ergebnissen des MetS-Scores zeigen auch die Ergebnisse des IDEFICS "Überwachungsniveau und Aktionsniveau" nach Ahrens et al. (58), dass Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas ein höheres kardiometabolisches Risiko haben. Sie wiesen im Gegensatz zu Kindern von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas mehr kardiometabolische Risikokomponenten auf, die die 90. bzw. 95. Perzentile überschritten, und damit vermehrt eine medizinische Überwachung oder Intervention benötigen. Die Ergebnisse sind von besonderer Bedeutung, da sie Hinweise darauf geben, wie wichtig eine frühzeitige Identifizierung und entsprechende Präventionsmaßnahmen für diese Gruppe von Kindern sind.

Bei der Interpretation der Ergebnisse zum MetS-Score sowie zum "Überwachungsniveau und Aktionsniveau" muss berücksichtigt werden, dass Ahrens et al. für alle kardiometabolischen Risikokomponenten, auch für den systolischen und diastolischen Blutdruck, die Referenzwerte der IDEFICS-Gesamtpopulation nutzten (58). Da der Blutdruck in der IDEFICS-Studie oszillometrisch und nur einmal und nicht wie in dieser Studie auskultatorisch und dreimal hintereinander gemessen wurde, könnte es hier zu einer methodisch bedingten Beeinflussung der Ergebnisse kommen.

4.1.4 Mechanismen der fetalen Programmierung im Zusammenhang mit dem kindlichen BMI, Taillenumfang und systolischen Blutdruck

Die in dieser Arbeit beobachteten Auffälligkeiten bei Kindern von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas hinsichtlich des kindlichen BMI, des

Taillenumfangs, des systolischen Blutdrucks und damit auch des MetS-Scores könnten auf eine frühzeitig beginnende, bereits intrauterin vermittelte Prägung hinweisen.

Aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse bieten dafür Erklärungsansätze, die unter dem Sammelbegriff der fetalen Programmierung in utero zusammengefasst werden können (115). Ein zentrales biologisches Prinzip dabei ist die epigenetische Programmierung (116, 216). Die epigenetische Programmierung stellt einen Mechanismus dar, der langfristig auf die Gesundheit der Nachkommen wirkt und durch das intrauterine Milieu beeinflusst wird (9, 217). Epigenetik bezeichnet vererbare Veränderungen der Genexpression, welche nicht in der DNA-Sequenz selbst codiert sind (218). Dabei kommt es zu DNA-Methylierungen, Histonmodifikationen und Veränderungen nicht-kodierender RNAs, die die Expression von Genen regulieren, die unter anderem für Insulinsensitivität, Lipidstoffwechsel, Appetitregulation und Gefäßfunktion von Bedeutung sind (116, 219-223). Bei dem Vorliegen eines Gestationsdiabetes (GDM) konnte gezeigt werden, dass es zu einer insulinvermittelten Hochregulation der microRNA-340 in mütterlichen Immunzellen kommt, was die Expression metabolisch relevanter Gene beeinflusst und so zur epigenetischen Veränderung des intrauterinen Milieus beiträgt (224). Studien zeigen, dass epigenetische Veränderungen bereits früh entstehen und mit dem BMI und metabolischen Profil der Nachkommen assoziiert sind (219). Bei maternaler Adipositas ist das intrauterine Milieu durch ein Überangebot an Glukose, freien Fettsäuren und Aminosäuren sowie durch eine erhöhte Konzentration entzündlicher Zytokine wie TNF- α und IL-6 gekennzeichnet (225-227). Hormonelle Dysregulationen, insbesondere bei Insulin- und Leptinwerten, spielen zudem eine entscheidende Rolle (228, 229).

Kindlicher BMI: Einfluss auf die Adipozytenentwicklung

Maternale Adipositas kann die Entwicklung wichtiger Stoffwechselorgane durch Mechanismen der epigenetischen Programmierung beeinflussen (230, 231). Eine erhöhte Lipidverfügbarkeit sowie Hyperinsulinämie intrauterin fördern die Adipogenese und verändern den fetalen Stoffwechsel zugunsten einer erhöhten Lipidspeicherung und reduzierten Fettoxidation (232). Dies begünstigt eine langfristige metabolische Prägung mit erhöhter Prädisposition für Übergewicht und Adipositas. In Tiermodellen wurde gezeigt, dass Nachkommen von

überernährten Müttern während der Schwangerschaft bereits früh eine gesteigerte Lipogenese und eine erhöhte Anzahl von Adipozyten haben (134, 233).

Taillenumfang: Zentrale Fettverteilung und Leptinresistenz

Leptin nimmt eine wichtige Rolle in der Appetit- und Energiehomöostase ein, diese kann im Rahmen der epigenetischen Programmierung beeinflusst werden (115). Bei Schwangeren mit Adipositas konnten erhöhte Leptinspiegel im Blut und in der Plazenta gezeigt werden (234, 235). Tierexperimentelle Daten legen nahe, dass dies zu einer Leptinresistenz im Hypothalamus des Fetus führen kann, was die zentrale Steuerung von Sättigung, Energieverbrauch und Körperfettverteilung beeinträchtigt (236, 237). Gleichzeitig begünstigt die gesteigerte Lipidverfügbarkeit die Ausbildung viszeraler Fettdepots.

Systolischer Blutdruck: Endotheliale Dysfunktion und Blutdruckregulation

Die Entwicklung des kardiovaskulären Systems kann durch epigenetisch Programmierung gestört werden (238, 239). Eine reduzierte Nephronenzahl, gestörte Plazentaperfusion und endotheliale Dysfunktion wurden als potenzielle Folgen maternaler Adipositas identifiziert. Diese Veränderungen erhöhen bereits pränatal den Vasotonus des Fetus (240, 241). Tierexperimentelle Studien zeigen, dass maternale Adipositas mit einer erhöhten Aktivität des sympathischen Nervensystems bei den Nachkommen assoziiert ist und so zur Entwicklung einer Hypertonie beiträgt (242). Zudem zeigen sie, dass eine hochkalorische Ernährung während der Schwangerschaft den Anstieg der renalen sympathischen Nervenaktivität begünstigt (243). Diese Veränderungen sind mit einem erhöhten systolischen Blutdruck im Kindesalter assoziiert (244).

Die dargestellten Mechanismen unterstreichen die zentrale Rolle epigenetischer Prozesse bei der Entstehung kardiometabolischer Risikokomponenten. Der präkonzeptionelle Gewichtsstatus der Mutter beeinflusst über komplexe Mechanismen die langfristige Gesundheit der Nachkommen. Die hier erhobenen Ergebnisse stärken die hohe präventive Relevanz der maternalen Stoffwechsellage bereits vor einer geplanten Schwangerschaft.

4.2 Diskussion zur Subpopulation von “Hochrisiko-Kindern“ von Müttern mit Adipositas und BMI z-Score $<+1SD$

4.2.1 Subpopulation

Die Studienpopulation der Subgruppe umfasste eine Anzahl von 67 Kindern mit Normal- oder Untergewicht von denen 57 Kinder vollständige Blutparameter aufwiesen. Es zeigte sich eine ähnliche Verteilung des Geschlechts im Vergleich zur gesamten Studienpopulation. Zahlenmäßig stammten etwas mehr Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas.

4.2.2 Kardiometabolische Risikokomponenten bei Kindern mit BMI z-Score $<+1SD$

Kinder mit BMI z-Score $<+1SD$ von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas zeigten im Mittel ein höheres Körpergewicht, einen höheren BMI, einen höheren BMI z-Score, einen höheren Taillenumfang und einen erhöhten MetS-Score im Vergleich zu Kindern mit BMI z-Score $<+1SD$ von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas. Diese Unterschiede bestanden, auch wenn diese Kinder definitionsgemäß nicht dem NWMU-Profil zugeordnet werden konnten, da keiner der kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS wie Nüchtern glukose, systolischer und diastolischer Blutdruck, HDL-Cholesterin und Triglyceride gemäß den genutzten Referenzwerten bei den Kindern erhöht war. Bei den Triglyceriden lässt sich jedoch ein möglicher Trend zu leicht erhöhten Triglyceridwerten bei Kindern von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas nach den Referenzwerten von Chourdakis et al. (53) beobachten. Mit einer höheren Fallzahl könnte sich gegebenenfalls ein Unterschied in den Triglyceridwerten zwischen den beiden Gruppen zeigen.

Das Ergebnis dieser Arbeit unterstreicht die klinische Relevanz einer frühen Identifizierung von metabolischen Veränderungen, sogar bei Kindern ohne Übergewicht oder Adipositas (BMI z-Score $<+1SD$). Dies kann auf eine bereits ungünstige Stoffwechselentwicklung hinweisen, und die gemessenen Veränderungen scheinen sensitiver zu sein als starre Definitionen wie die des NWMU-Profiles. Das Ergebnis zeigt zudem, dass eine Einteilung allein anhand der kindlichen BMI-Kategorie potenziell risikobehaftete Subgruppen im Kindesalter nicht zuverlässig identifiziert. Kinder mit einer bekannten pränatalen Risikokonstellation, wie der

Exposition gegenüber einer Adipositas der Mutter in der Schwangerschaft, könnten auf Basis der BMI-Messung in den üblichen Kindervorsorgeuntersuchung übersehen werden.

Die Ergebnisse geben Hinweis darauf, dass metabolische Veränderungen bereits früh auftreten können, noch bevor die Kriterien für ein NWMU-Profil erfüllt sind. Diese frühe und subtile Ausprägung kardiometabolischer Veränderungen wird auch durch die Arbeit von Van Hulst et al. (74) gestützt. In ihrer Untersuchung wurden 630 kaukasische Kinder und Jugendliche aus der Quebec Adipose and Lifestyle Investigation in Youth Kohorte im Alter von 8-10 Jahren und mindestens einem biologischen Elternteil mit Adipositas eingeschlossen. In ihrer Untersuchung zeigten zu Studienbeginn metabolisch gesunde Kinder mit Normalgewicht bereits innerhalb von zwei Jahren kardiometabolische Veränderungen, unabhängig von einer Gewichtszunahme. Besonders auffällig waren erniedrigte HDL-Cholesterinwerte (48%), erhöhte Triglyceridwerte (13%) und gestörte Nüchtern glukosewerte (4%). Interessant an der Studie ist, dass sich auch hier neben den erniedrigten HDL-Cholesterinwerten vor allem erhöhte Triglyceridwerte zeigten.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich bei Kindern ohne erhöhten BMI jedoch mit familiärer Adipositasbelastung kardiometabolische Risikokomponenten auch unabhängig von einer eigenen Gewichtszunahme entwickeln können. Dies spricht für einen dynamischen Krankheitsverlauf und verdeutlicht die Bedeutung einer longitudinalen Nachverfolgung von "Hochrisiko-Kindern", die gegenüber pränatalen Risikofaktoren, wie maternaler Adipositas, exponiert waren. Unter Einbezug dieser Ergebnisse wäre demnach auch eine Folgeuntersuchung der Kinder mit einem BMI z-Score $<+1SD$ zu einem späteren Zeitpunkt interessant, um eine Veränderung der kardiometabolischen Risikokomponenten im Zeitverlauf zu bestimmen.

Ähnlich wie in dieser Arbeit konnten auch Liao et al. (76) keinen Zusammenhang zwischen dem präkonzeptionellen maternalen BMI und der Entwicklung eines NWMU-Profiles bei den Kindern zeigen. Sie untersuchten in ihrer Studie in China mit 3015 Kindern im Alter von drei Jahren den Einfluss von maternalem präkonzeptionellem Übergewicht auf die Entwicklung vier verschiedener metabolischer Profile bei den Kindern, darunter das Profil 'metabolically healthy and normal weight' (MHNW), das Profil 'metabolically unhealthy and normal weight' (MUNW),

das Profil 'metabolically healthy and overweight/obese' (MHO) und das Profil 'metabolically unhealthy and overweight/obese' (MUO). MUNW entspricht dem in dieser Arbeit definierten NWMU-Profil. Sie zeigten, dass ein hoher präkonzeptioneller maternaler BMI die Entwicklung der metabolischen Profile MHO und MUO begünstigte, jedoch keinen Einfluss auf die Entwicklung des metabolischen MUNW-Profiles hatte. Die Ergebnisse können jedoch nicht uneingeschränkt mit denen in dieser Arbeit verglichen werden. Dazu zählt, dass die Kinder im Alter von drei Jahren untersucht und andere Referenzwerte für die kardiometabolischen Risikokomponenten genutzt wurden. Zudem handelt es sich bei der Studie nicht um eine deutsche oder europäische Kohorte.

Aktuell gibt es eine sehr limitierte Anzahl an Studien, die sich darüber hinaus mit der Entwicklung eines NWMU-Profiles im Kindesalter befassen. Viitasalo et al. (83) identifizierten als Prädiktor für die Entwicklung eines NWMU-Profiles im Erwachsenenalter den übermäßigen Anstieg des BMI z-Scores von der Kindheit (3-18 Jahre) bis ins Erwachsenenalter (24-39 Jahre). Weitere unabhängige Prädiktoren eines NWMU-Profiles im Erwachsenenalter sind das männliche Geschlecht, hohe LDL-Cholesterinwerte und niedrigere HDL-Cholesterinwerte in der Kindheit. Zudem zeigten sie, dass Erwachsene mit NWMU-Profil mit einem geringeren Geburtsgewicht zur Welt kamen als Erwachsene, die metabolisch gesund sind und Normalgewicht zeigen. Zudem wurden genetische Marker identifiziert, die mit der Entwicklung eines NWMU-Profiles assoziiert sind. Park et al. (245) führten genomweite Assoziationsstudien durch, um die genetischen Indizes für das NWMU-Profil zu identifizieren. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass verschiedene Gene mit einem metabolisch ungesunden Phänotyp bei normalgewichtigen Personen assoziiert sind. Die Gene stehen im Zusammenhang mit dem Lipidstoffwechsel (LPL, APOA5 und CETP), und mit dem Insulin- oder Glukosestoffwechsel (GCKR, CDKAL1 und CDKN2B) (245).

Die Durchführung weiterer Studien zum Einfluss eines erhöhten präkonzeptionellen maternalen BMI und anderen möglichen Risikofaktoren auf die Entwicklung eines NWMU-Profiles im Kindesalter ist deshalb von Bedeutung, da es neben einem negativen metabolischen Profil auch zu gravierenden gesundheitlichen Folgen im Erwachsenenalter kommen kann. Dass hier vor allem Kinder mit einer familiären Vorgeschichte von Adipositas betroffen sind, zeigt eine Studie von

Henderson et al. (75), die die Daten der QUALITY Kohorte nutzten und zeigten, dass 8-10-jährige Kinder mit mindestens einem biologischen Elternteil mit Adipositas und selbst einem NWMU-Profil zwei Jahre nach der Erstuntersuchung eine hohe Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Insulinsensitivität hatten. Bei Studienbeginn war die Insulinsensitivität bei NWMU-Kindern niedriger als bei Kindern ohne kardiometabolische Risikokomponenten. Darüber hinaus war die Insulinsensitivität bei NWMU-Kindern mit einem oder mehreren kardiometabolischen Risikokomponenten nach 2 Jahren um 14,4 bis 19,3% niedriger und bei Kindern mit zwei oder mehr kardiometabolischen Risikokomponenten sogar um bis zu 29,7% niedriger als bei Kindern ohne eine Risikokomponente. Auch bei Erwachsenen zeigte eine Metaanalyse mit 14 prospektiven Studien und insgesamt 299.059 Studienteilnehmern von Fan et al. (246), dass Personen mit Normalgewicht und metabolischen Abnormalitäten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität haben. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Metaanalyse von Kramer et al. (77). Eine weitere Studie von Eckel et al. (247) untersuchte den Zusammenhang zwischen metabolischer Gesundheit und ihrer Veränderung im Laufe der Zeit sowie dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen in verschiedenen BMI-Kategorien. Während einer durchschnittlichen Nachbeobachtung von 24 Jahren dokumentierten sie 6306 Fälle von kardiovaskulären Erkrankungen, darunter 3304 Herzinfarkte und 3080 Schlaganfälle. Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen war bei Frauen mit 'metabolisch gesunder Adipositas' im Vergleich zu Frauen mit 'metabolisch gesundem Normalgewicht' erhöht. Allerdings war das Risiko deutlich höher bei Frauen mit 'metabolisch ungesundem Normalgewicht'. Lassale et al. (248) analysierten den Zusammenhang zwischen BMI-Kategorie, metabolischem Profil und der Wahrscheinlichkeit für eine KHK aus Daten der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Studie mit 520000 Teilnehmenden. Die Teilnehmenden wurden anhand des BMI in die Kategorien Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas eingeteilt. Zusätzlich wurden kardiometabolische Risikokomponenten wie erhöhter Blutdruck, Hypertriglyceridämie, niedrige HDL-Cholesterinwerte, erhöhte Glukosewerte und erhöhter Taillenumfang berücksichtigt und die Teilnehmenden in metabolisch gesund bzw. metabolisch ungesund eingeteilt. Verglichen mit normalgewichtigen Personen mit gesunder Stoffwechselfunktion hatten Menschen mit

metabolisch ungesundem Normalgewicht eine 2,15-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer KHK.

Geht man davon aus, dass sich bei Kindern mit BMI z-Score $<+1$ SD von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas das metabolische Profil bei anhaltendem Normalgewicht weiter verschlechtert und sie wie in den oben aufgeführten Studien möglicherweise erst in einigen Jahren ein NWMU-Profil entwickeln, besteht das aktuelle Problem darin, dass Vorsorgeuntersuchungen sich auf die BMI-Werte eines Kindes stützen. Kinder, die trotz normwertiger BMI-Werte kardiometabolische Risikokomponenten haben, werden somit nicht als gesundheitlich gefährdet wahrgenommen bzw. identifiziert.

Aus einigen Studien geht hervor, dass neben dem BMI auch anderen Parametern wie dem Körperfettanteil mehr Beachtung geschenkt werden sollte. Gomez-Abrosi et al. (249) verglichen in ihrer Studie die Diagnose von Übergewicht und Fettleibigkeit anhand des BMI mit der direkten Messung des Körperfettanteils. Sie untersuchten 6123 Studienteilnehmer im Alter von 18-80 Jahren, von denen 29% der Teilnehmer mit Normalgewicht und 80% der Teilnehmer mit Übergewicht einen Körperfettanteil im Bereich der Adipositas zeigten. Personen mit Körperfettanteil in der Kategorie der Adipositas zeigten unabhängig von ihrem BMI erhöhte Werte kardiometabolischer Risikokomponenten. Die Studie unterstreicht die Bedeutung der Berücksichtigung des Körperfettanteils bei der Beurteilung des kardiometabolischen Risikos und zeigt, dass eine alleinige Interpretation der kardiometabolischen Gesundheit anhand des BMI nicht verlässlich ist. Hinzu kommt, dass Personen innerhalb der gleichen BMI-Kategorie erhebliche Unterschiede in der Menge und Verteilung des Körperfetts und damit unterschiedliche Gesundheitsrisiken aufweisen können (250). Ein Ergebnis, das auch bei Untersuchungen im Kindesalter gezeigt werden konnte (251-254). So wird die abdominelle Fettmasse mit der Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Insulinresistenz, DM Typ II und einer erhöhten Gesamtmortalität in Verbindung gebracht. Umgekehrt zeigt die Ansammlung von Fettmasse in der gluteofemorale Region eine entgegengesetzte Assoziation mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und DM Typ II, wenn man sie im Vergleich zur Gesamtfettmasse berücksichtigt. Die abdominalen Fettdepots zeichnen sich durch eine rasche Fettaufnahme und einem hohem Lipidumsatz aus, wohingegen die Fettspeicher im unteren Körperbereich einen geringeren Lipidumsatz haben (255). Es wurde gezeigt, dass erwachsene

Personen mit einem NWMU-Profil eine reduzierte abdominelle Fettmasse und einen erhöhten gluteofemorale Fettanteil haben (245, 256). Im Gegensatz dazu haben ‚metabolisch ungesunde‘ Personen mit Übergewicht eine erhöhte abdominelle Fettmasse und einen niedrigeren gluteofemorale Fettanteil.

Auch bei Kindern ist das Verhältnis zwischen der abdominalen Fettmasse und der gluteofemorale Fettmasse ein wichtiger Prädiktor für die kardiometabolische Gesundheit. Samsell et al. (257) untersuchten 7-13-jährige Kinder mit BMI-Perzentilen im Normalbereich und stellten fest, dass vor allem bei Jungen das Verhältnis zwischen abdominalen und gluteofemorale Fettanteil eng mit der Entwicklung einer Insulinresistenz und erhöhten LDL- sowie VLDL-Cholesterinwerten zusammenhängt. Ihre Studie ist eine der wenigen, die sich auf Kinder mit Normalgewicht fokussieren. Auch bei Kindern mit Adipositas geht eine erhöhte abdominelle Fettmasse mit kardiometabolischen Risiken und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Insulinsensitivität einher (258). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Gesundheitspersonal bei der Bewertung des kardiometabolischen Risikos eines Kindes nicht allein auf den Gewichtsstatus vertrauen sollte (75). Die alleinige Betrachtung des BMI übersieht Kinder mit BMI z-Score $<+1SD$, die kardiometabolische Risikokomponenten aufzeigen. Es sollte bei gesundheitlichen Vorsorgeuntersuchungen von Kindern neben dem BMI auch die Körperfettmasse und die Körperfettverteilung beachtet werden, um frühzeitig in die Entwicklung kardiometabolischer Risikokomponenten eingreifen bzw. diesen vorbeugen zu können. Das aktuelle Problem besteht darin, dass einzelne Studien für ihre Definition unterschiedliche Referenzwerte verwenden, die sich studienübergreifend nicht vergleichen lassen. Zum jetzigen Zeitpunkt stellt die Heterogenität der Methoden, die in den verschiedenen Studien zur Definition der metabolischen Gesundheit verwendet wurden eine große Einschränkung dieses Forschungszweigs dar (259).

Die angeführten Studien verdeutlichen, dass ein ungünstiges metabolisches Profil auch bei „Hochrisiko Kindern“ ohne Übergewicht und Adipositas, jedoch nach sehr früher adipogener Exposition, relevant ist. Vor diesem Hintergrund gewinnen die in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse an Bedeutung: Kinder mit einem BMI z-Score $<+1SD$ von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas weisen im Mittel bereits metabolische Auffälligkeiten auf, auch wenn sie zum Zeitpunkt der

Untersuchung nicht unter die Definition eines NWMU-Profiles fallen. Im Hinblick auf die aktuelle Adipositas-Epidemie und der damit verbundenen steigenden Anzahl an Schwangeren mit Übergewicht und Adipositas und den deutlichen Risiken für ihre Nachkommen gewinnen diese Ergebnisse noch einmal mehr an Bedeutung. Es muss ein Weg gefunden werden, betroffene Kinder sehr frühzeitig klinisch zu erfassen und präventionsmedizinisch zu betreuen, um spätere Krankheitsverläufe präventiv zu beeinflussen.

4.3 Auswahl der Referenzwerte für kardiometabolische Risikokomponenten des MetS bei Kindern im Grundschulalter

Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen, dass gerade bei Kindern die Nutzung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzperzentilen zur Einschätzung des kardiometabolischen Risikos eine bedeutende Rolle zukommt (56). Eine Empfehlung für die Verwendung von Referenzwerten für kardiometabolische Risikokomponenten von Erwachsenen bei Kindern wird in der Wissenschaft stark kritisiert (32). Die Verwendung der Referenzwerte in dieser Arbeit hat sich an diesen aktuellen wissenschaftlichen Empfehlungen orientiert. Die Nutzung kindlicher Referenzwerte für kardiometabolische Risikokomponenten des MetS der IDEFICS-Studie wurde gewählt, da die IDEFICS-Studie zum aktuellen Zeitpunkt mit ihren alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten die neusten Daten für europäische Kinder zur Verfügung stellt. Sie zeichnet sich zudem durch ihre große Studienpopulation von 16.224 europäischen Kindern aus (49). Der MetS-Score nach Ahrens et al. basiert auf den Daten der IDEFICS-Studie (58). Neben der Studie von Ahrens et al. gibt es nur eine weitere große europäische Studie von Stavnsbo et al. (60), die versucht hat Referenzwerte für den MetS-Score und dessen Berechnung für Kinder zu etablieren. Eine Limitation für die Verwendung der Daten der vorliegenden Arbeit besteht jedoch darin, dass die Kohorte auch amerikanische Kinder miteinschließt und sonst fast ausschließlich aus skandinavischen Kindern besteht. Zudem sind die verwendeten Kohortenstudien, die zur Berechnung des MetS-Scores zusammengefasst wurden, über zwanzig Jahre alt. Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit der MetS-Score anhand der IDEFICS-Studie nach Ahrens et al. berechnet (58). Neben der IDEFICS-Studie bietet auch die deutsche KiGGS Studie (208) kindliche Referenzwerte für

kardiometabolische Risikokomponenten. Auch wenn es sich hierbei explizit um die Daten von deutschen Kindern handelt, konnten die Referenzwerte der Studie für diese Arbeit nicht genutzt werden. Der Taillenumfang wurde im Rahmen der KiGGS Studie nur bei Kindern zwischen dem 11. und 17. Lebensjahr erhoben (162), zudem wurde der Taillenumfang nicht nach der empfohlenen Messmethodik der WHO erfasst (46). Des Weiteren wurde der Blutdruck oszillometrisch gemessen und nicht wie in dieser Arbeit auskultatorisch. Die KiGGS-Studie bietet des Weiteren keine Referenzwerte für Nüchtern glukose oder Triglyceride, da während der Datenerhebung zwar eine Blutentnahme, jedoch keine Nüchternblutentnahme erfolgte, die für diese Parameter notwendig ist (47). Dies stellt einer der Hauptlimitationen der Studie dar, die sonst für deutsche Kinder sehr gut genutzt werden könnte. Deutsche Referenzperzentilen für Lipide bieten auch Dathan-Stumpf et al. an, die auf den Daten der LIFE-Child-Studie beruhen (260). Die LIFE-Child Studie ist eine longitudinale Kohortenstudie aus Leipzig mit einer Studienpopulation von 2571 Kindern. 2016 wurden Referenzwerte für Lipide bei Kindern und Jugendlichen zwischen 0 bis 18 Jahren veröffentlicht. Auch wenn es sich um eine deutsche Kohortenstudie handelt, deren Referenzwerte für die vorliegende Arbeit hätten genutzt werden können, muss kritisiert werden, dass aus der Arbeit von Dathan-Stumpf et al. nicht hervorgeht, wie viele Kinder in den verschiedenen Altersgruppen zwischen 0 bis 18 Jahren in die Studie eingeschlossen wurden. Da in der vorliegenden Arbeit vor allem Kinder zwischen 8-9 Jahren untersucht wurden, ist diese Information von Bedeutung. Bei einer Studienpopulation von 2571 Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Kinder in den einzelnen Altersgruppen nur sehr gering ausfällt. Aus diesem Grund wurde eine Interpretation der Referenzwerte nach Dathan-Stumpf et. al (260) nicht vorgenommen.

Neben alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten aus Ergebnissen aktueller Studien kommt den Vorgaben der Leitlinien eine bedeutende Rolle zu, da sich klinisch tätige Ärzte an diesen orientieren. Leitlinien sind systematisch entwickelte Aussagen, die den gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand wiedergeben, um Ärzten und Angehörigen von Gesundheitsberufen und Patienten bei der Entscheidungsfindung für eine angemessene Versorgung in spezifischen Krankheitssituationen zu unterstützen (261). Die aktuellen Leitlinien für Referenzwerte kardiometabolischer Risikokomponenten des MetS in der

pädiatrischen Population orientieren sich vorwiegend an amerikanischen Referenzwerten, die stark an die Erwachsenenpopulation angelehnt sind. Folglich basieren die angegebenen Referenzwerte aus den Leitlinien teilweise auf sehr alten Daten. Die Referenzwerte für HDL-Cholesterin sowie für Triglyceride, die von der aktuellen S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen der APS (53) empfohlen werden und an die amerikanischen Referenzwerte angelehnt sind, gehen auf das Jahr 1991 zurück. Kritisiert werden kann, dass diese Daten keine aktuellen Referenzperzentilen darstellen und nur unzureichend die Lipidspiegel der heutigen Kinder- und Jugendlichen repräsentieren. Aktuell erfolgt eine Überarbeitung der Leitlinie und ein Klassen-Upgrade zur Veröffentlichung einer S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen von der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.. Es bleibt abzuwarten, ob eine Anpassung der Referenzwerte für Kinder vorgenommen wird.

Aus den oben angeführten Gründen schien es erforderlich, nicht nur Vorgaben aus den Leitlinien, sondern auch alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte aus der aktuellen Forschung zu nutzen und die Ergebnisse dort, wo es möglich war, zu vergleichen. Die für diese Promotionsarbeit erarbeitete Literaturübersicht für Referenzwerte von kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS bei Kindern zeigt auf, welche aktuellen Referenzwerte für Kinder vorliegen und auch, welche methodischen Stärken und Schwächen sie besitzen. Eine Übersicht findet sich im Anhang (siehe Anhang A1).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass sich die Prävalenz von kardiometabolischen Risikokomponenten unterscheidet, je nachdem welche Referenzwerte genutzt werden. Dies steht im Einklang mit anderen Studien, die das Problem hervorheben, dass je nach genutzten Referenzwerten unterschiedlich viele Kinder von kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS betroffen sind (262-264). Um diesem Problem entgegenzuwirken, sollten einheitliche deutsche und europäische Referenzperzentilen für kardiometabolische Risikokomponenten definiert werden, die studienübergreifend genutzt werden können und den Vergleich zwischen verschiedenen Studien ermöglichen.

4.4 Stärken und Limitationen

Das Alleinstellungsmerkmal der PEACHES-Kohorte stellt die Größe der Studienpopulation von über 1707 Mutter-Kind-Paaren mit dem Einschluss Schwangerer mit Übergewicht und Adipositas dar. Hervorzuheben ist, dass die maternalen Daten aus der Studie nicht auf Selbstauskunft der Teilnehmerinnen, sondern auf Daten aus medizinischen Dokumenten beruhen. Für die vorliegende Arbeit ist hier vor allem der präkonzeptionelle BMI der Mutter zu nennen, der anhand des Mutterpasses erhoben wurde. Dieser lag zum Anfang der Studie in Originalform vor. Die kindlichen Daten dieser Arbeit stammen aus den ersten Untersuchungen der 8–9-jährigen PEACHES-Kinder und wurden im eigenen Studienzentrum oder in den umliegenden Partnerkliniken vom eigenen Studienteam erhoben. Die Erhebung der Daten erfolgte nach aktuellen wissenschaftlichen Methoden, die für die Untersuchung etabliert wurden. Durch eine intensive Einarbeitung des Studienteams nach standardisierten Verfahren und einer kontinuierlichen Qualitätskontrolle wurde eine hohe Datenqualität gesichert. Die vorliegende Arbeit bietet zum jetzigen Zeitpunkt erstmals aktuelle Daten zum Einfluss eines präkonzeptionell erhöhten maternalen BMI auf kardiometabolische Risikokomponenten des MetS bei den Nachkommen, auch wenn deren BMI zum Zeitpunkt der Untersuchung mit 8-9 Jahren nicht erhöht war. Zudem werden die Daten erstmals anhand aktueller europäischer Referenzwerte sowie aktueller Leitlinien eingeordnet und bewertet. Die Stärke und der innovative Beitrag dieser Arbeit liegen in der differenzierten Analyse von Kindern mit Normal- bzw. Untergewicht (BMI z-Score $<+1$ SD) nach adipogener Exposition in utero und danach. Die Ergebnisse innerhalb dieser Subpopulation können in Zukunft neue Impulse für Vorsorgeuntersuchungen und sehr frühe primärpräventive Maßnahmen geben.

Eine Limitation der Arbeit stellt die begrenzte Studienpopulation dar, auch wenn sich im Gruppenvergleich relevante Ergebnisse zeigten, die eine Hypothesengenerierung erlauben. Aufgrund der Größe der Studienpopulation war die Durchführung umfangreicher Regressionsanalysen und das angemessene Berücksichtigen von potenziellen Confoundern nicht möglich. Diese Limitationen könnten dazu führen, dass Zusammenhänge nicht vollständig erfasst oder der Einfluss von Störfaktoren nicht adäquat kontrolliert werden können. Als Limitation kann zudem angeführt werden, dass die z-Scores des auskultatorisch gemessenen systolischen und diastolischen Blutdrucks zur Berechnung des MetS-Scores

anhand der Referenzwerte der oszillometrisch gemessenen Werte der IDEFICS-Gesamtpopulation berechnet wurden.

Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit verdeutlichen, dass der präkonzeptionelle BMI der Mutter einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS bei ihren Kindern im Grundschulalter hat. Um die bestehende Forschungslücke weiter zu schließen und ein tieferes Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen zu erlangen, sind zukünftige Studien erforderlich, die diesen Zusammenhang untersuchen. Die dadurch erlangten Erkenntnisse könnten zur Entwicklung gezielter Maßnahmen beitragen, die darauf abzielen, die Prävalenz kardiometabolischer Risikokomponenten des MetS bei Nachkommen von Müttern mit bereits präkonzeptionell bestehender Adipositas zu senken. Ein bedeutender Beitrag könnte durch die Analyse einer größeren Stichprobe von 8-9-jährigen PEACHES-Kindern geleistet werden. Darüber hinaus wäre eine Langzeituntersuchung der PEACHES-Kinder, die den Verlauf der Entwicklung von kardiometabolischen Risikokomponenten während der Pubertät und im jungen Erwachsenenalter abbildet, von großer Bedeutung, da unterschiedliche Pubertätsstadien Auswirkungen auf die Expression kardiometabolischer Risikokomponenten haben können (265-267).

Maternale und pädiatrische Prävention

Neben der Durchführung weiterer Forschungsprojekte sollte die Prävention in Zukunft eine zentrale Rolle einnehmen. Präventive Maßnahmen sollten sowohl auf der maternalen als auch auf der pädiatrischen Seite implementiert werden. Auf maternalen Seite sollte der Fokus vorrangig auf der Reduktion von Übergewicht und Adipositas bei Frauen im gebärfähigen Alter liegen, um die Gesamtzahl von Schwangeren mit Übergewicht und Adipositas zu verringern. Noch relevanter als die Senkung des präkonzeptionellen maternalen BMI ist die Optimierung der "metabolischen Fitness" vor einer Schwangerschaft. Hier sollte im Rahmen der Schwangerschaftsvorbereitung eine Lifestyle-Beratung mit Umstellung der Ernährung erfolgen. Zudem sollte ein Weg gefunden werden, die körperliche Aktivität zu steigern.

Präventionsmaßnahmen sollten bereits vor der Konzeption ansetzen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten über die potenziellen Auswirkungen eines erhöhten präkonzeptionellen BMI auf die kardiometabolische Gesundheit ihres Kindes umfassend informiert werden. Zusätzlich sollten Programme zur Unterstützung der

Gewichtsreduktion vor der Schwangerschaft sowie zur medizinischen Begleitung betroffener Frauen etabliert werden.

Der gegenwärtige Fokus der Gesundheitsversorgung in vielen Ländern liegt auf der Verhinderung ungewollter Schwangerschaften sowie auf Vorsorgeuntersuchungen und der Behandlung von Erkrankungen während der Schwangerschaft. Zukünftig muss jedoch auch die Planung und Vorbereitung einer gesunden Schwangerschaft in den Vordergrund rücken (268). Die Senkung der Zahl an Schwangeren mit Adipositas und der damit verbundenen negativen kardiometabolischen Folgen für die Nachkommen kann nur durch eine umfassende präkonzeptionelle Betreuung erreicht werden. Dennoch ist zu erwarten, dass es auch in Zukunft Schwangere mit Adipositas geben wird. In diesen Fällen ist eine engmaschige Betreuung während der Schwangerschaft essenziell, um durch sorgfältig ausgewählte Maßnahmen zur Gewichtsreduktion und Verbesserung der "metabolischen Fitness", etwa durch Reflexion der Ernährungsgewohnheiten sowie des körperlichen Aktivitätsniveaus, mögliche negative kardiometabolische Entwicklungen für die Nachkommen zu minimieren.

Auf der pädiatrischen Seite sollte die Prävention darauf abzielen, den Anteil von Kindern im Grundschulalter mit Risikokomponenten des MetS zu verringern. Dies könnte durch frühzeitige Untersuchungen der Kinder von Müttern mit präkonzeptionell bestehender Adipositas erreicht werden. Bei auffälligen Befunden sollte bei den Kindern eine klinische Überwachung oder Intervention erfolgen. Darunter könnten die Analyse und Veränderung der Ernährungszusammensetzung sowie die gezielte Steigerung der körperlichen Aktivität fallen. Da die in dieser Arbeit untersuchten Kinder im Alter von 8 bis 9 Jahren bereits einzelne Risikokomponenten des MetS zeigten, wäre eine Untersuchung bereits früher sinnvoll. Dabei darf ein normwertiger kindlicher BMI nicht als Ausschlusskriterium für ein kardiometabolisches Risiko betrachtet werden. Gerade bei Kindern von Müttern mit bereits präkonzeptionell bestehender Adipositas müssen zusätzlich zum kindlichen Gewichtsstatus weitere kardiometabolische Risikokomponenten erfasst werden. Zukünftige Vorsorgeuntersuchungen sollten auch Parameter wie Körperfettmasse und Körperfettverteilung miteinbeziehen (75). Diese Maßnahmen ermöglichen es, kardiometabolisch bedingte Folgeerkrankungen, die im Erwachsenenalter auftreten, aber ihren Ursprung bereits im Kindesalter haben, frühzeitig zu diagnostizieren und zu therapieren. Die Notwendigkeit einer verstärkten

Prävention kardiometabolischer Erkrankungen im Kindesalter wird auch durch die Veröffentlichung der ersten S2k-Leitlinie zu diesem Thema von der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. unterstrichen (269). Präventionsmaßnahmen im Kindesalter hätten nicht nur gesundheitliche Vorteile, sondern könnten auch das Gesundheitssystem entlasten. Gepoolte Daten aus drei großen deutschen Kohortenstudien, die anthropometrische Daten von insgesamt 1287 Kinder von Müttern mit Übergewicht einschlossen, zeigten, dass ein erhöhter kindlicher BMI im Alter von 6 Jahren bis in die Adoleszenz persistiert und sich perspektivisch bis ins Erwachsenenalter fortsetzt (270). Diese Entwicklung bringt eine enorme finanzielle sowie medizinische Belastung für das Gesundheitssystem mit sich. Durch frühe präventive Maßnahmen könnten diese Doppelbelastung durch Folgeerkrankungen im Erwachsenenalter gesenkt werden (271).

Präventionskonzepte und einheitliche Referenzwerte

Um einheitliche Präventionskonzepte zu etablieren, ist es erforderlich, deutsche und europäische Referenzwerte für kardiometabolische Risikokomponenten des MetS bei Kindern zu definieren, die sowohl in wissenschaftlichen Studien als auch im klinischen Alltag angewendet werden können. Dies ist unerlässlich, um die Vergleichbarkeit verschiedener Studienergebnisse zu gewährleisten. Die derzeitige Praxis, sich an amerikanischen Referenzwerten für den Blutdruck, die Nüchtern glukose-, Triglycerid- und HDL-Cholesterinwerte zu orientieren, die größtenteils von der Erwachsenenpopulation abgeleitet sind, entspricht nicht den aktuellen wissenschaftlichen Standards und ist für die deutsche Population nur eingeschränkt geeignet (208). Die Anpassung der deutschen Leitlinien sowie Entwicklung von neuen AWMF-Leitlinien durch die zuständigen Fachgesellschaften wäre daher zu diskutieren. Die Ergebnisse dieser und anderer Studien zeigen, dass alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte eine frühere Identifikation von Kindern mit kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS ermöglichen als starre Referenzwerte ohne Alters- und Geschlechtsdifferenzierung. Dies unterstreicht die Relevanz alters- und geschlechtsspezifischer Referenzwerte in der pädiatrischen Population. Zur Einschätzung des kardiometabolischen Risikos könnte zusätzlich ein kontinuierlicher MetS-Score verwendet werden. Dieser kann bei Kindern von Müttern mit einem hohen präkonzeptionellen BMI erhöht sein, auch wenn kindliches Normalgewicht besteht. Der MetS-Score

kann gegebenenfalls das kardiometabolische Risiko präziser abbilden als dichotome Referenzwerte. Hierdurch könnten betroffene Kinder gegebenenfalls frühzeitiger identifiziert werden (58).

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass Kinder von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas im Alter von 8 bis 9 Jahren bereits einzelne Risikokomponenten des MetS aufweisen können. Zudem zeigen diese Kinder auch beim Vorliegen eines nicht erhöhten BMI (BMI z-Score $<+1$ SD) Hinweise auf ein ungünstigeres metabolisches Profil im Vergleich zu entsprechenden Kindern von Müttern ohne präkonzeptionelle Adipositas. Dieses Ergebnis unterstützt die Forderung aus der pädiatrischen Forschung, bei Kindern einzelne kardiometabolische Risikokomponenten zu erfassen bzw. ein Clustering von kardiometabolischen Risikokomponenten vorzunehmen, anstatt sich auf starre Diagnosekriterien wie die des MetS oder des NWMU-Profiles festzulegen (32). Hält man in der pädiatrischen Population an diesen starren Definitionen fest, bleibt das kardiometabolische Risiko dieser Kinder unerkannt, mit weitreichenden gesundheitlichen Folgen für das Erwachsenenalter.

Literaturverzeichnis

1. Murray CJ, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223–49.
2. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series No. 894. Geneva: World Health Organization; 2000.
3. Schienkiewitz A, Kuhnert R, Blume M, Mensink GBM. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. *J Health Monit*. 2022;3:23–31.
4. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG). Perinatalmedizin: Geburtshilfe. Auswertungsjahr 2024 [Internet]. Berlin: IQTIG; 2024 [cited 2025 May 5]. Available from: https://iqtig.org/downloads/auswertung/aj2024/pm-gebh/DeQS-RL_PM-GEBH_AJ2024_BUAW_V02_2024-08-15.pdf
5. Kim SY, Dietz PM, England L, Morrow B, Callaghan WM. Trends in pre-pregnancy obesity in nine states, 1993–2003. *Obesity*. 2007;15(4):986–93.
6. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander E, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev*. 2015;16(8):621–38.
7. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ*. 2017;356:j1.
8. Reynolds RM, Allan KM, Raja EA, Bhattacharya S, McNeill G, Hannaford PC, et al. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ*. 2013;347:f4539.
9. Perschbacher S, Eckel N, Gomes D, Ensenauer R. Mütterliche Adipositas und langfristige Auswirkungen auf die Nachkommen. In: Strauss A, Strauss C, editors. *Praxisbuch Adipositas in der Geburtshilfe*. Berlin: Springer; 2022. p. 277–95.
10. Dalrymple KV, El-Heis S, Godfrey KM. Maternal weight and gestational diabetes impacts on child health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2022;25(3):203–8.
11. Robert Koch-Institut. Themenblatt Schwangerschaft. 2018 [Internet]. [cited 2024 Dec 2]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Adipositas_Monitoring/Vor_und_nach_Geburt/HTML_Themenblatt_Schwangerschaft.html
12. Perschbacher S, Eckel N, Gomes D, Nehring I, Ensenauer R. Perinatale Determinanten. In: Hauner H, Wirth A, editors. *Adipositas: Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie*. Berlin: Springer; 2024. p. 71–79.
13. Kurth B-M, Schaffrath Rosario A. Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*. 2007;50:736–43.
14. GBD Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13–27.
15. Kerr JA, Patton GC, Cini KI, Abate YH, Abbas N, Abd Al Magied AH, et al. Global, regional, and national prevalence of child and adolescent overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2025;405(10481):785–812.
16. Schienkiewitz A, Brettschneider A-K, Damerow S, Rosario AS. Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. Berlin: Robert Koch-Institut; 2018.
17. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1240.
18. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes*. 2012;7(4):284–94.

19. Poskitt EME. Defining childhood obesity: the relative body mass index (BMI). *Acta Paediatr.* 1995;84(8):961–3.
20. Kurth B-M, Rosario AS. Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz.* 2007;50(5):736–43.
21. Rosario AS, Kurth B-M, Stolzenberg H, Ellert U, Neuhauser H. Body mass index percentiles for children and adolescents in Germany based on a nationally representative sample (KiGGS 2003–2006). *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(4):341–9.
22. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2001;149(8):807–22.
23. Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA). Evidenzbasierte (S3-) Leitlinie zur Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Berlin: Deutsche Adipositas-Gesellschaft; 2019 [cited 2024 Mar 10]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/050-002l_S3_Therapie-Prävention-Adipositas-Kinder-Jugendliche_2019-11.pdf
24. Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS. z-Score Standardisierung. 2021 [cited 2025 Jan 10]. Available from: <https://www.bips-institut.de/forschung/software/mets-score/z-score-standardisierung.html>
25. WHO Multicentre Growth Reference Study Group, de Onis M. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;95(450):76–85.
26. World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: World Health Organization; 2006. Report No.: WHO/NCHS/06.3.
27. World Health Organization. BMI-for-age (5–19 years): interpretation of cut-offs [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [cited 2024 Jun 6]. Available from: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>
28. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: an exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194127.
29. Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;345:e4759.
30. Higgins V, Adeli K. Pediatric metabolic syndrome: pathophysiology and laboratory assessment. *EJIFCC.* 2017;28(1):25–42.
31. Alberti K, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640–5.
32. Magge SN, Goodman E, Armstrong SC. The metabolic syndrome in children and adolescents: shifting the focus to cardiometabolic risk factor clustering. *Pediatrics.* 2017;140(2):e20171603.
33. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595–607.
34. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third report of the NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute; 2002. Report No.: NIH Publication No. 02–5215.
35. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539–53.
36. Einhorn D, Reaven G, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome: report of the American

- College of Endocrinology Task Force on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocr Pract.* 2003;9(3):237–52.
37. Grundy SM, Brewer HB, Jr, Cleeman JI, Smith SC, Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004;109(3):433–8.
38. Ford ES, Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr.* 2008;152(2):160–4.e13.
39. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr.* 2004;145(4):445–51.
40. Zimmet P, Alberti KGM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes.* 2007;8(5):299–306.
41. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2009;119(4):628–47.
42. Chung ST, Onuzuruike AU, Magge SN. Cardiometabolic risk in obese children. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1411(1):166–83.
43. Reisinger C, Nkeh-Chungag BN, Fredriksen PM, Goswami N. The prevalence of pediatric metabolic syndrome—A critical look on the discrepancies between definitions and its clinical importance. *Int J Obes (Lond).* 2021;45(1):12–24
44. Fornari E, Maffei C. Treatment of metabolic syndrome in children. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:702.
45. Al-Hamad D, Raman V. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Transl Pediatr.* 2017;6(4):397–405.
46. World Health Organization. STEPwise approach to surveillance (STEPS). Geneva: World Health Organization; 2008.
47. Dortsch R, Rosario AS, Scheidt-Nave C, Thierfelder W, Thamm M, Gutsche J, et al. Bevölkerungsbezogene Verteilungswerte ausgewählter Laborparameter aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Berlin: Robert Koch-Institut; 2009.
48. Ahrens W, Bammann K, De Henauw S, Halford J, Palou A, Pigeot I, et al. Understanding and preventing childhood obesity and related disorders—IDEFICS: a European multilevel epidemiological approach. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16(4):302–8.
49. Ahrens W, Bammann K, Siani A, Buchecker K, De Henauw S, Iacoviello L, et al. The IDEFICS cohort: design, characteristics and participation in the baseline survey. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(Suppl 1):S3–S15.
50. Ahrens W, Siani A, Adan R, De Henauw S, Eiben G, Gwozdz W, et al. Cohort Profile: The transition from childhood to adolescence in European children – how I.Family extends the IDEFICS cohort. *Int J Epidemiol.* 2017;46(5):1394–5j
51. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Berlin: DDG; 2023.
52. Dalla Pozza R, Oberhoffer-Fritz R, Wühl E, Bönner G, Ulm MK, Hager A. S2k-Leitlinie Arterielle Hypertonie im Kindes- und Jugendalter. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V.; 2022 [cited 2025 Apr 5]. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-016>
53. Chourdakis M, Buderus S, Dokoupil K, Oberhoffer R, Schwab KO, Wolf M, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) in der Deutschen

- Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin; 2015 [cited 2024 Dec 2]. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-076>.
54. Heshmat R, Heidari M, Ejtahed H-S, Motlagh ME, Mahdavi-Gorab A, Ziaodini H, et al. Validity of a continuous metabolic syndrome score as an index for modeling metabolic syndrome in children and adolescents: the CASPIAN-V study. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9(1):1–8.
55. Eisenmann JC. On the use of a continuous metabolic syndrome score in pediatric research. *Cardiovasc Diabetol*. 2008;7(1):1–6.
56. Andersen LB, Lauersen JB, Brønd JC, Anderssen SA, Sardinha LB, Steene-Johannessen J, et al. A new approach to define and diagnose cardiometabolic disorder in children. *J Diabetes Res*. 2015;2015:5398351.
57. Kelly AS, Steinberger J, Jacobs DR Jr, Hong CP, Moran A, Sinaiko AR. Predicting cardiovascular risk in young adulthood from the metabolic syndrome, its component risk factors, and a cluster score in childhood. *Int J Pediatr Obes*. 2011;6(Suppl 3):e283–9.
58. Ahrens W, Moreno LA, Mårild S, Molnár D, Siani A, De Henauw S, et al. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(Suppl 2):S4–S14.
59. Khazdouz M, Hasani M, Mehranfar S, Ejtahed H-S, Djalalinia S, Mahdavi Gorabi A, et al. Validity of continuous metabolic syndrome score for predicting metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord*. 2021;20:497–510.
60. Stavnsbo M, Resaland GK, Anderssen SA, Steene-Johannessen J, Domazet SL, Skrede T, et al. Reference values for cardiometabolic risk scores in children and adolescents: suggesting a common standard. *Atherosclerosis*. 2018;278:299–306.
61. Quinn RC, Campisi SC, McCrindle BW, Korczak DJ. Adolescent cardiometabolic risk scores: a scoping review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(10):2285–302.
62. Kamel M, Smith B, Wahi G, Carsley S, Birken C, Anderson L. Continuous cardiometabolic risk score definitions in early childhood: a scoping review. *Obes Rev*. 2018;19(12):1688–99.
63. Fischer R, Milfont TL. Standardization in psychological research. *Int J Psychol Res*. 2010;3(1):88–96.
64. May AL, Kuklina EV, Yoon PW. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adolescents, 1999–2008. *Pediatrics*. 2012;129(6):1035–41.
65. Chu N-F, Rimm EB, Wang D-J, Liou H-S, Shieh S-M. Clustering of cardiovascular disease risk factors among obese schoolchildren: the Taipei Children Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 1998;67(6):1141–6.
66. Olza J, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Aguilera C, Valle M, et al. Presence of the metabolic syndrome in obese children at prepubertal age. *Ann Nutr Metab*. 2011;58(4):343–50.
67. Wentzel A, Mabhida SE, Ndlovu M, Mokoena H, Esterhuizen B, Sekgala MD, et al. Prevalence of metabolic syndrome in children and adolescents with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2025;33(1):12–32.
68. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1307–17.
69. Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013;11(2):71–80.
70. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2362–74.
71. Kim J, Lee I, Lim S. Overweight or obesity in children aged 0 to 6 and the risk of adult metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs*. 2017;26(23–24):3869–80.
72. Weiss R, Bremer AA, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1281(1):123–40.
73. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*. 1998;47(5):699–713.

74. Van Hulst A, Ybarra M, Mathieu M-E, Benedetti A, Paradis G, Henderson M. Determinants of new onset cardiometabolic risk among normal weight children. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(4):781–9.
75. Henderson M, Van Hulst A, von Oettingen JE, Benedetti A, Paradis G. Normal weight metabolically unhealthy phenotype in youth: do definitions matter? *Pediatr Diabetes*. 2019;20(2):143–51.
76. Liao Z, Xie X, Wang J, Chen Y, Zhang T, Liu G, et al. Impact of early life factors on metabolic phenotypes of obesity in preschool children. *Diabetes Care*. 2023;46(5):1019–27.
77. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(11):758–69.
78. Guerrero-Romero F, Aradillas-García C, Simental-Mendía LE, Torres-Rodríguez ML, Mendoza EdIC, Rosales-Cervantes J, et al. Biochemical characteristics and risk factors for insulin resistance at different levels of obesity. *Pediatrics*. 2013;131(4):e1211–7.
79. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Prevalence of dyslipidemia in non-obese prepubertal children and its association with family history of diabetes, high blood pressure, and obesity. *Arch Med Res*. 2006;37(8):1015–21.
80. Ding C, Chan Z, Magkos F. Lean, but not healthy: the ‘metabolically obese, normal-weight’ phenotype. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(6):408–17.
81. Eckel N, Mühlenbruch K, Meidtner K, Boeing H, Stefan N, Schulze MB. Characterization of metabolically unhealthy normal-weight individuals: risk factors and their associations with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2015;64(8):862–71.
82. Björntorp P. Abdominal fat distribution and disease: an overview of epidemiological data. *Ann Med*. 1992;24(1):15–8.
83. Viitasalo A, Pitkänen N, Pahkala K, Lehtimäki T, Viikari JS, Raitakari O, et al. Increase in adiposity from childhood to adulthood predicts a metabolically obese phenotype in normal-weight adults. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(4):848–51.
84. Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Pediatrics*. 2007;120(2):340–5.
85. Magnussen CG, Koskinen J, Chen W, Thomson R, Schmidt MD, Srinivasan SR, et al. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2010;122(16):1604–11.
86. Koskinen J, Magnussen CG, Sinaiko A, Woo J, Urbina E, Jacobs DR Jr, et al. Childhood age and associations between childhood metabolic syndrome and adult risk for metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and carotid intima media thickness: the international childhood cardiovascular cohort consortium. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8):e005632.
87. Downing R, Michael T, Place R, Hoffman E, Visich P. The influence of metabolic syndrome risk factors on carotid intima media thickness in children. *Glob Pediatr Health*. 2021;8:2333794X20987453.
88. Shui W, Zhang Y, Zhang Y, Zhang Q, Zhao M, Xi B. Association of abnormal metabolic indices and its clustering with carotid intima-media thickness in childhood. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2019;53(7):692–5.
89. Nemiary D, Shim R, Mattox G, Holden K. The relationship between obesity and depression among adolescents. *Psychiatr Ann*. 2012;42(8):305–8.
90. Morrison KM, Shin S, Tarnopolsky M, Taylor VH. Association of depression and health-related quality of life with body composition in children and youth with obesity. *J Affect Disord*. 2015;172:18–23.
91. Rankin J, Matthews L, Cobley S, Han A, Sanders R, Wiltshire HD, et al. Psychological consequences of childhood obesity: psychiatric comorbidity and prevention. *Adolesc Health Med Ther*. 2016;7:125.

92. Weihrauch-Blüher S, Schwarz P, Klusmann J-H. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. *Metabolism*. 2019;92:147–52.
93. de Sá Pinto AL, de Barros Holanda PM, Radu AS, Villares SM, Lima FR. Musculoskeletal findings in obese children. *J Paediatr Child Health*. 2006;42(6):341–4.
94. Smith SM, Sumar B, Dixon KA. Musculoskeletal pain in overweight and obese children. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(1):11–5.
95. Konnopka A, Bödemann M, König H-H. Health burden and costs of obesity and overweight in Germany. *Eur J Health Econ*. 2011;12(4):345–52.
96. Lehnert T, Streltchenia P, Konnopka A, Riedel-Heller SG, König H-H. Health burden and costs of obesity and overweight in Germany: an update. *Eur J Health Econ*. 2015;16(9):957–67.
97. Lehnert T, Stuhldreher N, Streltchenia P, Riedel-Heller SG, König H-H. Sick leave days and costs associated with overweight and obesity in Germany. *J Occup Environ Med*. 2014;56(1):20–7.
98. Dee A, Kearns K, O'Neill C, Sharp L, Staines A, O'Dwyer V, et al. The direct and indirect costs of both overweight and obesity: a systematic review. *BMC Res Notes*. 2014;7(1):1–9.
99. John J, Wolfenstetter SB, Wenig CM. An economic perspective on childhood obesity: recent findings on cost of illness and cost effectiveness of interventions. *Nutrition*. 2012;28(9):829–39.
100. Trasande L, Elbel B. The economic burden placed on healthcare systems by childhood obesity. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012;12(1):39–45.
101. Steinberger J. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2009;119:628–47.
102. Santoro N, Amato A, Grandone A, Brienza C, Savarese P, Tartaglione N, et al. Predicting metabolic syndrome in obese children and adolescents: look, measure and ask. *Obes Facts*. 2013;6(1):48–56.
103. MacPherson M, De Groh M, Loukine L, Prud'homme D, Dubois L. Prevalence of metabolic syndrome and its risk factors in Canadian children and adolescents: Canadian Health Measures Survey Cycle 1 (2007–2009) and Cycle 2 (2009–2011). *Health Promot Chronic Dis Prev Can*. 2016;36(2):32.
104. Hoebel J, Waldhauer J, Blume M, Schienkiewitz A. Socioeconomic status, overweight, and obesity in childhood and adolescence: secular trends from the nationwide German KiGGS study. *Dtsch Arztebl Int*. 2022;119(49):839
105. Chung A, Backholer K, Wong E, Palermo C, Keating C, Peeters A. Trends in child and adolescent obesity prevalence in economically advanced countries according to socioeconomic position: a systematic review. *Obes Rev*. 2016;17(3):276–95.
106. Buoncristiano M, Williams J, Simmonds P, Nurk E, Ahrens W, Nardone P, et al. Socioeconomic inequalities in overweight and obesity among 6- to 9-year-old children in 24 countries from the World Health Organization European region. *Obes Rev*. 2021;22:e13213.
107. Kuntz B, Waldhauer J, Zeiher J, Finger JD, Lampert T. Socioeconomic differences in the health behaviour of children and adolescents in Germany: results of the cross-sectional KiGGS Wave 2 study. *J Health Monit*. 2018;3(2):44.
108. Fadzlina A, Harun F, Haniza MN, Al Sadat N, Murray L, Cantwell MM, et al. Metabolic syndrome among 13-year-old adolescents: prevalence and risk factors. *BMC Public Health*. 2014;14(Suppl 1):S7.
109. Farber HJ, Groner J, Walley S, Nelson K. Protecting children from tobacco, nicotine, and tobacco smoke. *Pediatrics*. 2015;136(5):e1439–e1467.
110. IglayRager HB, Peterson MD, Liu D, Parker CA, Woolford SJ, Gafka BJS, et al. Sleep duration predicts cardiometabolic risk in obese adolescents. *J Pediatr*. 2014;164(5):1085–90.e1.

111. Ekelund U, Anderssen S, Andersen LB, Riddoch CJ, Sardinha LB, Luan J, et al. Prevalence and correlates of the metabolic syndrome in a population-based sample of European youth. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(1):90–6.
112. Khuc K, Blanco E, Burrows R, Reyes M, Castillo M, Lozoff B, et al. Adolescent metabolic syndrome risk is increased with higher infancy weight gain and decreased with longer breastfeeding. *Int J Pediatr Obes.* 2012;7(2):e1–9.
113. Desai M, Jellyman J, Ross M. Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(4):633–41.
114. Andrawus M, Sharvit L, Atzmon G. Epigenetics and pregnancy: conditional snapshot or rolling event. *Int J Mol Sci.* 2022;23(20):12698.
115. Plagemann A. Grundlagen perinataler Prägung und Programmierung. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2016;164(2):91–8.
116. Ensenauer R, Stupin JH. Fetale Programmierung und Diabetesprävention. *Diabetol.* 2023;19(6):727–9.
117. Barker D. Developmental origins of adult health and disease. *J Epidemiol Community Health.* 2004;58(2):114.
118. Ensenauer R, Hucklenbruch-Rother E, Brüll V, Dötsch J. Perinatale Programmierung des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie.* 2016;12(6):437–49.
119. Hogg K, Price E, Hanna C, Robinson W. Prenatal and perinatal environmental influences on the human fetal and placental epigenome. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(6):716–26.
120. Salmeri N, Carbone IF, Cavoretto PI, Farina A, Morano D. Epigenetics beyond fetal growth restriction: a comprehensive overview. *Mol Diagn Ther.* 2022;26(6):607–26.
121. Plagemann A, Harder T, Rodekamp E. Prävention der kindlichen Adipositas während der Schwangerschaft. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2010;158(6):542–52.
122. Dörner G. Perinatal hormone levels and brain organization. In: Pecile A, Müller EE, editors. *Anatomical neuroendocrinology.* Basel: Karger; 1975. p. 245–52.
123. Barker DJ, Osmond C, Winter P, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989;334(8663):577–80.
124. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992;35(7):595–601.
125. Barker DJ, Hales CN, Fall C, Osmond C, Phipps K, Clark P. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993;36(1):62–7.
126. Aguayo-Guerrero JA, León-Cabrera S, Escobedo G. Molecular mechanisms involved in fetal programming and disease origin in adulthood. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2023;36(7):615–27.
127. De Rooij SR, Painter RC, Phillips DI, Osmond C, Michels RP, Godsland IF, et al. Impaired insulin secretion after prenatal exposure to the Dutch famine. *Diabetes Care.* 2006;29(8):1897–901.
128. Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels R, Osmond C, Barker DJ, Hales C, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet.* 1998;351(9097):173–7.
129. Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev.* 2006;82(8):485–91.
130. Mingrone G, Manco M, Mora MEV, Guidone C, Iaconelli A, Gniuli D, et al. Influence of maternal obesity on insulin sensitivity and secretion in offspring. *Diabetes Care.* 2008;31(9):1872–6.
131. Langley-Evans SC. Early life programming of health and disease: the long-term consequences of obesity in pregnancy. *J Hum Nutr Diet.* 2022;35(5):816–32.
132. Nicholas L, Morrison J, Rattanatravay L, Zhang S, Ozanne S, McMillen I. The early origins of obesity and insulin resistance: timing, programming and mechanisms. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(2):229–38.

133. Friedman JE. Developmental programming of obesity and diabetes in mouse, monkey, and man in 2018: where are we headed? *Diabetes*. 2018;67(11):2137–51.
134. Samuelsson A-M, Matthews PA, Argenton M, Christie MR, McConnell JM, Jansen EH, et al. Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. *Hypertension*. 2008;51(2):383–92.
135. Samuelsson A-M, Clark J, Rudyk O, Shattock MJ, Bae SE, South T, et al. Experimental hyperleptinemia in neonatal rats leads to selective leptin responsiveness, hypertension, and altered myocardial function. *Hypertension*. 2013;62(3):627–33.
136. Ceasrine AM, Devlin BA, Bolton JL, Green LA, Jo YC, Huynh C, et al. Maternal diet disrupts the placenta–brain axis in a sex-specific manner. *Nat Metab*. 2022;4(12):1732–45.
137. Wentzel P, Eriksson UJ, Herrera E. High-fat diet in pregnant rats and adverse fetal outcome. *Ups J Med Sci*. 2019;124(2):125–34.
138. Nivoit P, Morens C, Van Assche F, Jansen E, Poston L, Remacle C, et al. Established diet-induced obesity in female rats leads to offspring hyperphagia, adiposity and insulin resistance. *Diabetologia*. 2009;52(6):1133–42.
139. Moreno-Fernández S, Garcés-Rimón M, Vera G, Astier J, Landrier JF, Miguel M. High fat/high glucose diet induces metabolic syndrome in an experimental rat model. *Nutrients*. 2018;10(10):1502
140. Smith J, Cianflone K, Biron S, Hould F, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of maternal surgical weight loss in mothers on intergenerational transmission of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4275–83.
141. Kral JG, Biron S, Simard S, Hould F-S, Lebel S, Marceau S, et al. Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics*. 2006;118(6):e1644–e1649.
142. Guénard F, Deshaies Y, Cianflone K, Kral JG, Marceau P, Vohl M-C. Differential methylation in glucoregulatory genes of offspring born before vs. after maternal gastrointestinal bypass surgery. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(28):11439–44.
143. Heslehurst N, Vieira R, Akhter Z, Bailey H, Slack E, Ngongalah L, et al. The association between maternal body mass index and child obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2019;16(6):e1002817.
144. Voerman E, Santos S, Patro Golab B, Amiano P, Ballester F, Barros H, et al. Maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of overweight and obesity across childhood: an individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2019;16(2):e1002744.
145. Aris IM, Bernard JY, Chen LW, Tint MT, Pang WW, Soh S-E, et al. Modifiable risk factors in the first 1000 days for subsequent risk of childhood overweight in an Asian cohort: significance of parental overweight status. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(1):44–51.
146. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ*. 2005;330(7504):1357.
147. Whitaker RC. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. *Pediatrics*. 2004;114(1):e29–e36.
148. Eriksson JG, Sandboge S, Salonen M, Kajantie E, Osmond C. Maternal weight in pregnancy and offspring body composition in late adulthood: findings from the Helsinki Birth Cohort Study (HBCS). *Annals of medicine*. 2015;47(2):94-9.
149. Kaseva N, Väärasmäki M, Matinolla H, Sipola-Leppänen M, Tikanmäki M, Heinonen K, et al. Pre-pregnancy overweight or obesity and gestational diabetes as predictors of body composition in offspring twenty years later: evidence from two birth cohort studies. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(4):872–9.
150. Pirkola J, Pouta A, Bloigu A, Hartikainen A-L, Laitinen J, Järvelin M-R, et al. Risks of overweight and abdominal obesity at age 16 years associated with prenatal exposures to maternal prepregnancy overweight and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1115–21.

151. Yu Z, Han S, Zhu J, Sun X, Ji C, Guo X. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(4):e61627.
152. Gomes D, Le L, Perschbacher S, Haas NA, Netz H, Hasbargen U, et al. Predicting the earliest deviation in weight gain in the course towards manifest overweight in offspring exposed to obesity in pregnancy: a longitudinal cohort study. *BMC Med*. 2022;20(1):156.
153. Gomes D, Von Kries R, Delius M, Mansmann U, Nast M, Stubert M, et al. Late-pregnancy dysglycemia in obese pregnancies after negative testing for gestational diabetes and risk of future childhood overweight: an interim analysis from a longitudinal mother–child cohort study. *PLoS Med*. 2018;15(10):e1002681.
154. Gaillard R, Steegers EA, Duijts L, Felix JF, Hofman A, Franco OH, et al. Childhood cardiometabolic outcomes of maternal obesity during pregnancy: the Generation R Study. *Hypertension*. 2014;63(4):683–91.
155. Hochner H, Friedlander Y, Calderon-Margalit R, Meiner V, Sagy Y, Avgil-Tsadok M, et al. Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with adult offspring cardiometabolic risk factors: the Jerusalem Perinatal Family Follow-up Study. *Circulation*. 2012;125(11):1381–9.
156. Fraser A, Tilling K, Macdonald-Wallis C, Sattar N, Brion M-J, Benfield L, et al. Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic and vascular traits in childhood. *Circulation*. 2010;121(23):2557.
157. Oostvogels AJ, Stronks K, Roseboom TJ, van der Post JA, van Eijnsden M, Vrijkotte TG. Maternal prepregnancy BMI, offspring's early postnatal growth, and metabolic profile at age 5–6 years: the ABCD Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3845–54.
158. Perng W, Gillman MW, Mantzoros CS, Oken E. A prospective study of maternal prenatal weight and offspring cardiometabolic health in midchildhood. *Ann Epidemiol*. 2014;24(11):793–800.e1.
159. Leary C, Leese HJ, Sturmeier RG. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. *Hum Reprod*. 2015;30(1):122–32.
160. Bundesministerium für Bildung und Forschung. Vorhabenbezeichnung: Kompetenzcluster in der Ernährungsforschung – enable 2: metabolischer Phänotyp von Kindern nach Exposition gegenüber maternalen Adipositas in einem kritischen frühen Zeitfenster der Entwicklung (PEACHES Mutter-Kind-Kohorte). 2020.
161. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2001;149(8):807–18.
162. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Rosario AS, Dortsch R, Kurth B-M. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). 2013.
163. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva: World Health Organization; 2008. p. 8–11.
164. Nagy P, Kovacs E, Moreno LA, Veidebaum T, Tornaritis M, Kourides Y, et al. Percentile reference values for anthropometric body composition indices in European children from the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(Suppl 2):S15–25.
165. McCarthy H, Jarrett K, Crawley H. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0–16.9 y. *Eur J Clin Nutr*. 2001;55(10):902–7.
166. Kromeyer-Hauschild K, Glässer N, Zellner K. Percentile curves for skinfold thickness in 7- to 14-year-old children and adolescents from Jena, Germany. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(5):613–21.
167. Stomfai S, Ahrens W, Bammann K, Kovacs E, Mårild S, Michels N, et al. Intra- and inter-observer reliability in anthropometric measurements in children. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(Suppl 1):S45–51.

168. Plachta-Danielzik S, Gehrke MI, Kehden B, Kromeyer-Hauschild K, Grillenberger M, Willhöft C, et al. Body fat percentiles for German children and adolescents. *Obes Facts*. 2012;5(1):77–90.
169. McCarthy H, Cole T, Fry T, Jebb S, Prentice A. Body fat reference curves for children. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(4):598–602
170. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10):1887–920.
171. von Meyer A, Cadamuro J, Streichert T, Gurr E, Fiedler GM, Leichtle A, et al. Standard-Arbeitsanleitung zur peripher venösen Blutentnahme für die labormedizinische Diagnostik. *J Lab Med*. 2017;41(6):333–40.
172. Howie SR. Blood sample volumes in child health research: review of safe limits. *Bull World Health Organ*. 2011;89:46–53.
173. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904.
174. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl 27):7.
175. Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology. Online tool to assist pediatricians when assessing the risk of metabolic syndrome in children aged 3–10 years [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 10]. Available from: <https://www.bips-institut.de/en/research/software/mets-score.html>
176. Falkner B, Daniels SR, Flynn JT, Gidding S, Green LA, Ingelfinger JR, et al. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl):555–76.
177. Barba G, Buck C, Bammann K, Hadjigeorgiou C, Hebestreit A, Mårild S, et al. Blood pressure reference values for European non-overweight school children: the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(Suppl 2):S48–56.
178. Peplies J, Jimenez-Pavon D, Savva SC, Buck C, Günther K, Fraterman A, et al. Percentiles of fasting serum insulin, glucose, HbA1c and HOMA-IR in pre-pubertal normal weight European children from the IDEFICS cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(Suppl 2):S39–47.
179. Mellerio H, Alberti C, Druet C, Capelier F, Mercat I, Josserand E, et al. Novel modeling of reference values of cardiovascular risk factors in children aged 7 to 20 years. *Pediatrics*. 2012;129(4):e1020–e1029.
180. Aradillas-García C, Rodríguez-Morán M, Garay-Sevilla ME, Malacara JM, Rascon-Pacheco RA, Guerrero-Romero F. Distribution of the homeostasis model assessment of insulin resistance in Mexican children and adolescents. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(2):301–6.
181. Barja S, Arnaiz P, Dominguez A, Villarroel L, Cassis B, Castillo O, et al. Normal plasma insulin and HOMA values among Chilean children and adolescents. *Rev Med Chil*. 2011;139(11):1435–43.
182. Wennlöf A, Yngve A, Nilsson TK, Sjöström M. Serum lipids, glucose and insulin levels in healthy schoolchildren aged 9 and 15 years from Central Sweden: reference values in relation to biological, social and lifestyle factors. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005;65(1):65–76.
183. Peña AS, Curran JA, Fuery M, George C, Jefferies CA, Lobley K, et al. Screening, assessment and management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: Australasian Paediatric Endocrine Group guidelines. *Med J Aust*. 2020;213(1):30–43.
184. Valerio G, Maffei C, Saggese G, Ambruzzi MA, Balsamo A, Bellone S, et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr*. 2024;44(1):1–21.
185. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. Summary report. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl 5):S213–56

186. National Cholesterol Education Program. Highlights of the report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. Washington (DC): US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 1991.
187. Nielsen TRH, Lausten-Thomsen U, Fonvig CE, Bøjsøe C, Pedersen L, Bratholm PS, et al. Dyslipidemia and reference values for fasting plasma lipid concentrations in Danish/North-European White children and adolescents. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):1–11.
188. WHO Multicentre Growth Reference Study Group, de Onis M. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;95:76–85.
189. Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS. IDEFICS-Score Calculator [Internet]. GitHub; 2023 [cited 2023 Feb 8]. Available from: https://github.com/bips-hb/IDEFICS-Score_Calculator/blob/main/IDEFICS_Score_Calculator.R
190. De Jesus J, Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. Summary report. *Pediatrics.* 2011;128(Suppl 5):S213–56.
191. Schwandt P, Kelishadi R, Haas G-M. First reference curves of waist circumference for German children in comparison to international values: the PEP Family Heart Study. *World J Pediatr.* 2008;4(4):259–66.
192. Aeberli I, Gut-Knabenhans M, Kusche-Ammann RS, Molinari L, Zimmermann MB. Waist circumference and waist-to-height ratio percentiles in a nationally representative sample of 6–13 year old children in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:w13227.
193. Freemark MS. *Pediatric obesity: etiology, pathogenesis and treatment.* Cham: Springer; 2018.
194. Wang X, Martinez MP, Chow T, Xiang AH. BMI growth trajectory from ages 2 to 6 years and its association with maternal obesity, diabetes during pregnancy, gestational weight gain, and breastfeeding. *Pediatr Obes.* 2020;15(2):e12579.
195. Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;345:e4759.
196. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzati M, et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet.* 2008;371(9608):243–60.
197. Schienkiewitz A, Damerow S, Schaffrath Rosario A, Kurth B. Body-Mass-Index von Kindern und Jugendlichen: Prävalenzen und Verteilung unter Berücksichtigung von Untergewicht und extremer Adipositas. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz.* 2019;62(10):1225–34.
198. Osborne JW, Overbay A. The power of outliers (and why researchers should always check for them). *Pract Assess Res Eval.* 2019;9(1):6.
199. Janssen I, Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, et al. Combined influence of body mass index and waist circumference on coronary artery disease risk factors among children and adolescents. *Pediatrics.* 2005;115(6):1623–30.
200. Messiah SE, Arheart KL, Lipshultz SE, Miller TL. Body mass index, waist circumference, and cardiovascular risk factors in adolescents. *J Pediatr.* 2008;153(6):845–50.e1.
201. Al-Domi H, Al-Shorman A. Increased waist circumference is associated with subclinical atherosclerosis in schoolchildren. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(1):264–9.
202. Sharman JE, Tan I, Stergiou GS, Lombardi C, Saladini F, Butlin M, et al. Automated 'oscillometric' blood pressure measuring devices: how they work and what they measure. *J Hum Hypertens.* 2023;37(2):93–100.
203. Flynn JT, Pierce CB, Miller ER 3rd, Charleston J, Samuels JA, Kupferman J, et al. Reliability of resting blood pressure measurement and classification using an oscillometric device in children with chronic kidney disease. *J Pediatr.* 2012;160(3):434–40.e1.

204. Chio SS, Urbina EM, LaPointe J, Tsai J, Berenson GS. Korotkoff sound versus oscillometric cuff sphygmomanometers: comparison between auscultatory and DynaPulse blood pressure measurements. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5(1):12–20.
205. Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, Pickoff AA, Arslanian SS, Daniels SR. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. *Pediatrics*. 2007;119(2):237–46.
206. Rosner B, Cook N, Portman R, Daniels S, Falkner B. Determination of blood pressure percentiles in normal-weight children: some methodological issues. *Am J Epidemiol*. 2008;167(6):653–66.
207. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension*. 2002;40(4):441–7.
208. Neuhauser HK, Thamm M, Ellert U, Hense HW, Rosario AS. Blood pressure percentiles by age and height from nonoverweight children and adolescents in Germany. *Pediatrics*. 2011;127(4):e978–88.
209. Liu J, Li Y, Zhang D, Stella SY, Liu J. Trends in prediabetes among youths in the US from 1999 through 2018. *JAMA Pediatr*. 2022;176(6):608–11.
210. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(20):2292–333.
211. Eisenmann JC, Welk GJ, Wickel EE, Blair SN. Stability of variables associated with the metabolic syndrome from adolescence to adulthood: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Am J Hum Biol*. 2004;16(6):690–6.
212. Camhi SM, Katzmarzyk PT. Tracking of cardiometabolic risk factor clustering from childhood to adulthood. *Int J Pediatr Obes*. 2010;5(2):122–9.
213. Bao W, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Persistence of multiple cardiovascular risk clustering related to syndrome X from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med*. 1994;154(16):1842–7.
214. Jacobs DR Jr, Woo JG, Sinaiko AR, Daniels SR, Ikonen J, Juonala M, et al. Childhood cardiovascular risk factors and adult cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2022;386(20):1877–88.
215. Andersen LB, Hasselstrøm H, Grønfeldt V, Hansen SE, Karsten F. The relationship between physical fitness and clustered risk, and tracking of clustered risk from adolescence to young adulthood: eight years follow-up in the Danish Youth and Sport Study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2004;1:1–4.
216. Sperling K. Die Bedeutung der Epigenese für das Verständnis der Pathogenese aus humangenetischer Sicht. *J Verbrauch Lebensm*. 2008;3(Suppl 1):9–17.
217. Reichetzer C, Hinney A. Fetale Programmierung durch maternale Adipositas. In: Strauß A, Strauß C, editors. *Praxisbuch Adipositas in der Geburtshilfe*. Berlin: Springer; 2021. p. 261–76.
218. Armstrong L. *Epigenetics*. New York: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC; 2013.
219. Sharp GC, Lawlor DA, Richmond RC, Fraser A, Simpkin A, Suderman M, et al. Maternal pre-pregnancy BMI and gestational weight gain, offspring DNA methylation and later offspring adiposity: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Int J Epidemiol*. 2015;44(4):1288–304.
220. Hieronimus B, Ensenauer R. Influence of maternal and paternal pre-conception overweight/obesity on offspring outcomes and strategies for prevention. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2021;75(12):1735–44.
221. Wankhade UD, Thakali KM, Shankar K. Persistent influence of maternal obesity on offspring health: mechanisms from animal models and clinical studies. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;435:7–19.

222. Reichetzeder C. Fetal programming – from epidemiology to epigenetics. *J Gynakol Endokrinol Österr.* 2018;28:40–7.
223. Yamada L, Chong S. Epigenetic studies in developmental origins of health and disease: pitfalls and key considerations for study design and interpretation. *J Dev Orig Health Dis.* 2017;8(1):30–43.
224. Stirm L, Huypens P, Sass S, Batra R, Fritsche L, Brucker S, et al. Maternal whole blood cell miRNA-340 is elevated in gestational diabetes and inversely regulated by glucose and insulin. *Sci Rep.* 2018;8(1):1366.
225. Challier J, Basu S, Bintein T, Minium J, Hotmire K, Catalano P, et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta.* 2008;29(3):274–81.
226. Kępczyńska M, Wargent E, Cawthorne M, Arch J, O'Dowd J, Stocker C. Circulating levels of the cytokines IL-10, IFN- γ and resistin in an obese mouse model of developmental programming. *J Dev Orig Health Dis.* 2013;4(6):491–8.
227. Dahlgren J, Nilsson C, Jennische E, Ho H-P, Eriksson E, Niklasson A, et al. Prenatal cytokine exposure results in obesity and gender-specific programming. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281(2):E326–34.
228. Long Y, Mao C, Liu S, Tao Y, Xiao D. Epigenetic modifications in obesity-associated diseases. *MedComm.* 2024;5(2):e496.
229. Louwen F, Kreis N-N, Ritter A, Yuan J. Maternal obesity and placental function: impaired maternal–fetal axis. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;309(6):2279–88.
230. Scheidl TB, Brightwell AL, Easson SH, Thompson JA. Maternal obesity and programming of metabolic syndrome in the offspring: searching for mechanisms in the adipocyte progenitor pool. *BMC medicine.* 2023;21(1):50.
231. Lomas-Soria C, Reyes-Castro LA, Rodríguez-González GL, Ibáñez CA, Bautista CJ, Cox LA, et al. Maternal obesity has sex-dependent effects on insulin, glucose and lipid metabolism and the liver transcriptome in young adult rat offspring. *J Physiol.* 2018;596(19):4611–28.
232. Scheidl TB, Brightwell AL, Easson SH, Thompson JA. Maternal obesity and programming of metabolic syndrome in the offspring: searching for mechanisms in the adipocyte progenitor pool. *BMC medicine.* 2023;21(1):50.
233. Bruce KD, Cagampang FR, Argenton M, Zhang J, Ethirajan PL, Burdge GC, et al. Maternal high-fat feeding primes steatohepatitis in adult mice offspring, involving mitochondrial dysfunction and altered lipogenesis gene expression. *Hepatology.* 2009;50(6):1796–808.
234. Ferretti G, Cester A, Bacchetti T, Raffaelli F, Vignini A, Orici F, et al. Leptin and paraoxonase activity in cord blood from obese mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(13):1353–6.
235. Karakosta P, Georgiou V, Fthenou E, Papadopoulou E, Roumeliotaki T, Margioris A, et al. Maternal weight status, cord blood leptin and fetal growth: a prospective mother–child cohort study (Rhea Study). *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013;27(5):461–71.
236. Nogues P, Dos Santos E, Jammes H, Berveiller P, Arnould L, Vialard F, et al. Maternal obesity influences expression and DNA methylation of the adiponectin and leptin systems in human third-trimester placenta. *Clin Epigenetics.* 2019;11:1–18.
237. Arroyo-Jousse V, Jaramillo A, Castaño-Moreno E, López M, Carrasco-Negüe K, Casanello P. Adipokines underlie the early origins of obesity and associated metabolic comorbidities in the offspring of women with pregestational obesity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(2):165558.
238. Samuelsson A-M, Morris A, Igosheva N, Kirk SL, Pombo JM, Coen CW, et al. Evidence for sympathetic origins of hypertension in juvenile offspring of obese rats. *Hypertension.* 2010;55(1):76–82.
239. Blackmore HL, Ozanne SE. Programming of cardiovascular disease across the life-course. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;83:122–30.

240. Doshani A, Konje JC. Placental dysfunction in obese women and antenatal surveillance. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2023;91:102407.
241. Vehaskari VM, Woods LL. Prenatal programming of hypertension: lessons from experimental models. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(9):2545–56.
242. Fernandez-Twinn DS, Blackmore HL, Siggins L, Giussani DA, Cross CM, Foo R, et al. The programming of cardiac hypertrophy in the offspring by maternal obesity is associated with hyperinsulinemia, AKT, ERK, and mTOR activation. *Endocrinology.* 2012;153(12):5961–71.
243. Prior LJ, Davern PJ, Burke SL, Lim K, Armitage JA, Head GA. Exposure to a high-fat diet during development alters leptin and ghrelin sensitivity and elevates renal sympathetic nerve activity and arterial pressure in rabbits. *Hypertension.* 2014;63(2):338–45.
244. Matuszak O, Banach W, Pogorzały B, Muszyński J, Mengesha SH, Bogdański P, et al. The long-term effect of maternal obesity on the cardiovascular health of the offspring – systematic review. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49(1):102062.
245. Park J-M, Park D-H, Song Y, Kim JO, Choi J-E, Kwon Y-J, et al. Understanding the genetic architecture of the metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese phenotypes in a Korean population. *Sci Rep.* 2021;11(1):2279.
246. Fan J, Song Y, Chen Y, Hui R, Zhang W. Combined effect of obesity and cardio-metabolic abnormality on the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol.* 2013;168(5):4761–8.
247. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(9):714–24.
248. Lassale C, Tzoulaki I, Moons KG, Sweeting M, Boer J, Johnson L, et al. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *Eur Heart J.* 2018;39(5):397–406.
249. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré J, Escalada J, Santos S, Millán D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond).* 2012;36(2):286–94.
250. Chen G-C, Arthur R, Iyengar NM, Kamensky V, Xue X, Wassertheil-Smoller S, et al. Association between regional body fat and cardiovascular disease risk among postmenopausal women with normal body mass index. *Eur Heart J.* 2019;40(34):2849–55.
251. Dencker M, Wollmer P, Karlsson MK, Lindén C, Andersen LB, Thorsson O. Body fat, abdominal fat and body fat distribution related to cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Acta Paediatr.* 2012;101(8):852–7.
252. Kelly AS, Dengel DR, Hodges J, Zhang L, Moran A, Chow L, et al. The relative contributions of the abdominal visceral and subcutaneous fat depots to cardiometabolic risk in youth. *Clin Obes.* 2014;4(2):101–7.
253. Daniels SR, Morrison JA, Sprecher DL, Khoury P, Kimball TR. Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Circulation.* 1999;99(4):541–5.
254. Staiano AE, Gupta AK, Katzmarzyk PT. Cardiometabolic risk factors and fat distribution in children and adolescents. *J Pediatr.* 2014;164(3):560–5.
255. Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue—link to whole-body phenotypes. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(2):90–100.
256. Stefan N. Causes, consequences, and treatment of metabolically unhealthy fat distribution. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(7):616–27.
257. Samsell L, Regier M, Walton C, Cottrell L. Importance of android/gynoid fat ratio in predicting metabolic and cardiovascular disease risk in normal weight as well as overweight and obese children. *J Obes.* 2014;2014:846578.
258. Aucouturier J, Meyer M, Thivel D, Taillardat M, Duché P. Effect of android to gynoid fat ratio on insulin resistance in obese youth. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(9):826–31.

259. Schulze MB. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. *Diabetologia*. 2019;62(4):558–66.
260. Dathan-Stumpf A, Vogel M, Hiemisch A, Thiery J, Burkhardt R, Kratzsch J, et al. Pediatric reference data of serum lipids and prevalence of dyslipidemia: results from a population-based cohort in Germany. *Clin Biochem*. 2016;49(10–11):740–9.
261. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Definition von Leitlinien. 2024 [cited 2024 Jun 20]. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien..>
262. Reinehr T, de Sousa G, Toschke AM, Andler W. Comparison of metabolic syndrome prevalence using eight different definitions: a critical approach. *Arch Dis Child*. 2007;92(12):1067–72.
263. Agudelo GM, Bedoya G, Estrada A, Patino FA, Muñoz AM, Velasquez CM. Variations in the prevalence of metabolic syndrome in adolescents according to different criteria used for diagnosis: which definition should be chosen for this age group? *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12(4):202–9.
264. Golley RK, Magarey AM, Steinbeck KS, Baur LA, Daniels LA. Comparison of metabolic syndrome prevalence using six different definitions in overweight pre-pubertal children enrolled in a weight management study. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(5):853–60.
265. Reinehr T. Metabolic syndrome in children and adolescents: a critical approach considering the interaction between pubertal stage and insulin resistance. *Curr Diab Rep*. 2016;16(1):8.
266. Reinehr T, Wolters B, Knop C, Lass N, Holl RW. Strong effect of pubertal status on metabolic health in obese children: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):301–8
267. Boyne MS, Thame M, Osmond C, Fraser RA, Gabay L, Taylor-Bryan C, et al. The effect of earlier puberty on cardiometabolic risk factors in Afro-Caribbean children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(5–6):453–60.
268. Hanson M, Barker M, Dodd JM, Kumanyika S, Norris S, Steegers E, et al. Interventions to prevent maternal obesity before conception, during pregnancy, and post partum. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(1):65–76.
269. Oberhoffer-Fritz R. Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. AWMF online: Portal der wissenschaftlichen Medizin. 2023 [cited 2025 Jan 5]. Available from: <https://www.awmf.org>
270. Riedel C, von Kries R, Buyken AE, Diethelm K, Keil T, Grabenhenrich L, et al. Overweight in adolescence can be predicted at age 6 years: a CART analysis in German cohorts. *PLoS One*. 2014;9(3):e93581.
271. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2529–32.
272. De Henauw S, Michels N, Vyncke K, Hebestreit A, Russo P, Intemann T, et al. Blood lipids among young children in Europe: results from the European IDEFICS study. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(Suppl 2):S67–75.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammenhang zwischen einer ungünstigen Umgebung in utero und epigenetischen Veränderungen mit lebenslangen negativen gesundheitlichen Konsequenzen; modifiziert nach Andrawus et al. (114).....	25
Abbildung 2: Übersicht des PEACHES Studienverlaufs.....	33
Abbildung 3: Formel zur Berechnung des MetS-Score nach Ahrens et al. (58).....	51
Abbildung 4: Flussdiagramm der Studienpopulation des Follow-up mit 8 bis 9 Jahren	54
Abbildung 5: Differenzierung der Studienpopulation in Mütter mit präkonzeptioneller Adipositas und ohne präkonzeptionelle Adipositas	55
Abbildung 6: Subkohorte der Studienpopulation. Kinder mit BMI z-Score <+1SD.	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation des Gewichtsstatus nach dem BMI; WHO 2000 (2).....	11
Tabelle 2: Risikokomponenten und Diagnosekriterium des MetS (31)	14
Tabelle 3: “Überwachungsniveau und Aktionsniveau“ des MetS nach Ahrens et al. (58).....	19
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der PEACHES Kohorte.....	30
Tabelle 5: Studienpopulation der PEACHES-Studie	31
Tabelle 6: Übersicht der Methoden zur Blutanalyse	42
Tabelle 7: Genutzte kindliche Referenzwerte der kardiometabolischen Risikokomponenten.....	45
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation hinsichtlich präkonzeptionellem maternalem BMI sowie kindlichem Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht....	56
Tabelle 9: Verteilung der Studienpopulation in verschiedene kindliche Altersgruppen hinsichtlich des maternalen präkonzeptionellen BMI	56
Tabelle 10: Vergleich zur Verteilung kardiometabolischer Risikokomponenten bei Kindern von Müttern mit präkonzeptioneller Adipositas und ohne präkonzeptionelle Adipositas	57
Tabelle 11: Vergleich des MetS-Score und des IDEFICS “Überwachungsniveau und Aktionsniveau“ nach Ahrens et al. (58) von Kindern von Müttern mit und ohne präkonzeptioneller Adipositas	62
Tabelle 12: Charakterisierung der Subpopulation hinsichtlich präkonzeptionellem maternalem BMI sowie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht der Kinder	66
Tabelle 13: Vergleich kardiometabolischer Risikokomponenten von Kindern mit BMI z-Score <+1SD von Müttern mit und ohne präkonzeptionelle Adipositas.....	67
Tabelle 14: Vergleich des MetS-Score und des “Überwachungsniveau und Aktionsniveau“ nach Ahrens et al. (58) von Kindern mit einem BMI z-Score <+1SD von Müttern mit oder ohne präkonzeptionell bestehende Adipositas	71

Anhang A:

Anhang A1 Literaturübersicht zu kindlichen Referenzwerten von kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS	124
---	------------

Anhang A1 Literaturübersicht zu kindlichen Referenzwerten von kardiometabolischen Risikokomponenten des MetS

Name des Risikokomponenten	Autor/ Veröffentlichungsjahr	Name der Publikation/ Gesellschaft	Studienpopulation	Limitationen/ Kommentar
Taillenumfang	Nagy et al. (164)	“Percentile reference values for anthropometric body composition indices in European children from the IDEFICS study”	Populationsgröße: 18.745 Altersgruppe: 2 - 10.9 Jahre Jahr der Datenerhebung: 2014 Land: Europäische Kinder aus Deutschland, Ungarn, Italien, Zypern, Spanien, Estland, Schweden und Belgien	Nicht nur deutsche, sondern europäische Kinder
	McCarthy et al. (165)	“The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0–16.9 years”	Populationsgröße: 8355 Altersgruppe: 5 - 16.9 Jahre Jahr der Datenerhebung: 1988 Land: Großbritannien	Limitierte Studienpopulation, Alte Daten aus dem Jahr 1988, umfasst nur Kinder aus Großbritannien
	Schwandt et al. (191)	“First reference curves of waist circumference for German children in comparison to international values: the PEP Family Heart Study”	Populationsgröße: 3531 Altersgruppe: 3 - 11 Jahre Jahr der Datenerhebung: 1994-2004 Land: Deutschland	Kleine Studienpopulation, alte Daten aus dem Jahr 1994-2004, limitierte Anzahl an 9-jährigen Kindern (N=194)
	Aeberli et al. (192)	“Waist circumference and waist-to-height ratio percentiles in a nationally representative sample of 6-13 year old children in Switzerland”	Populationsgröße: 2303 Altersgruppe: 6 - 13 Jahre Jahr der Datenerhebung: 2000 Land: Schweiz	Kleine Studienpopulation, alte Daten aus dem Jahr 2000

Name des Risikokomponenten	Autor/ Veröffentlichungsjahr	Name der Publikation/ Gesellschaft	Studienpopulation	Limitationen/ Kommentar
Blutdruck	Flynn et al. (173)	“Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents” American Academy of Pediatrics	Populationsgröße: 49.967 Altersgruppe: 1 - 17 Jahre Jahr der Datenerhebung: 1976-2000 Land: USA	Amerikanische Referenzwerte, Daten aus 11 verschiedenen Blutdruckstudien, die unterschiedliche Messmethoden angewendet haben (alle auskultatorisch), Alte Daten aus den Jahren 1976-2000
	Dalla Pozza et al. (52)	“S2k Leitlinie Arterielle Hypertonie im Kindes- und Jugendalter”		Empfohlene Referenzwerte für eine manuelle/auskultatorische BD-Messung: Amerikanische Referenzwerte (Flynn et al. (173)) Empfohlene Referenzwerte für eine oszillometrische BD-Messung: KiGGS Studie (Neuhauser et al. (162))
	Lurbe et al. (170)	“European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents”		Empfohlene Referenzwerte für eine manuelle/auskultatorische Blutdruckmessung: Amerikanische Referenzwerte (Flynn et al. (173))

Name des Risikokomponenten	Autor/ Veröffentlichungsjahr	Name der Publikation/ Gesellschaft	Studienpopulation	Limitationen/ Kommentar
	Neuhauser et al. (162)	"Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland KiGGS"	Populationsgröße: 12.199 Altersgruppe: 3 - 18 Jahre Jahr der Datenerhebung: 2003-2006 Land: Deutschland	Oszillometrische Blutdruckmessung
	Barba et al. (177)	"Blood pressure reference values for European non-overweight school children: The IDEFICS Study"	Populationsgröße: 16.937 Altersgruppe: 3 – 10,9 Jahre Jahr der Datenerhebung: 2007-2010 Land: Europäische Kinder aus Deutschland, Ungarn, Italien, Zypern, Spanien, Estland, Schweden und Belgien	Oszillometrische Blutdruckmessung, einmalige Messung des Blutdrucks, die Referenzwerte der IDEFICS-Studie bieten keine Kriterien für die Diagnose von Bluthochdruck
Nüchtern glukose	Peplies et al. (178)	"Percentiles of fasting serum insulin, glucose, HbA1c and HOMA-IR in pre-pubertal normal weight European Children from the IDEFICS cohort"	Populationsgröße: 7.074 Altersgruppe: 3 – 10.9 Jahre Jahr der Datenerhebung: 2007 – 2010. Land: Europäische Kinder aus Deutschland, Ungarn, Italien, Zypern, Spanien, Estland, Schweden und Belgien	Nicht nur deutsche, sondern europäische Kinder

Name des Risikokomponenten	Autor/ Veröffentlichungsjahr	Name der Publikation/ Gesellschaft	Studienpopulation	Limitationen/ Kommentar
	Mayer – Davis et al. (174)	“ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents”	Die Referenzwerte für Nüchtern glukose stammen von der American Diabetes Association aus dem Jahr 2003	Übernahme der Referenzwerte von Erwachsenen für Nüchtern glukose
	Holder et al. (51)	„S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter der Deutschen Diabetes Gesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Diabetologie 2015”		Empfohlene Referenzwerte der Leitlinie: Amerikanische Referenzwerte (Mayer-Davis et al. (174)) und Australische Referenzwerte (Pena et al. (183))
	Valerio et al. (184)	“Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: Consensus position statement of the Italian society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics”		Übernahme der Referenzwerte von Erwachsenen der American Diabetes Association für Kinder

Name des Risikokomponenten	Autor/ Veröffentlichungsjahr	Name der Publikation/ Gesellschaft	Studienpopulation	Limitationen/ Kommentar
	Pena et al. (183)	"Screening, assessment and management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: Australian Pediatric Endocrine Group guidelines"	Referenzwerte basieren auf einem Literaturreview, der Artikel bis zum 19.02.2019 einschließt	Geben keine Grenzwerte für den Nüchtern glukosewert, sondern nur für den HbA1c-Wert von Kindern an. Es besteht lediglich die Empfehlung, den Nüchternblutzucker von Kindern mit erhöhtem Risiko für DM Typ II zwischen 4-6 mmol/L zu stabilisieren.
HDL-Cholesterin und Triglyceride	Chourdakis et al. (53)	"S2K-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen"		Empfohlene Referenzwerte der Leitlinie: Amerikanische Referenzwerte (De Jesus et al. (190))
	De Jesus et al. (190)	„Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents“	Die Referenzwerte für HDL-Cholesterin und Triglyceride stammen vom NCEP Expert Panel on Cholesterol Levels in Children aus dem Jahr 1991	Amerikanische Referenzwerte, die aus alten Daten des Jahres 1991 stammen. Übernahme der Referenzwerte von Erwachsenen für HDL-Cholesterin

Name des Risikokomponenten	Autor/ Veröffentlichungsjahr	Name der Publikation/ Gesellschaft	Studienpopulation	Limitationen/ Kommentar
	De Henauw et al. (272)	"Blood lipids among young children in Europe: results from the European IDEFICS study"	Populationsgröße: 13.579 Altersgruppe: 2 - 10.9 Jahre Jahr der Datenerhebung: 2007-2010 Land: Europäische Kinder aus Deutschland, Ungarn, Italien, Zypern, Spanien, Estland, Schweden und Belgien	Nicht nur deutsche, sondern europäische Kinder Triglyceride: Keine Kategorisierung nach Alter, sondern nur nach Geschlecht
	Dathan-Stumpf et al. (260)	„Pediatric reference data of serum lipids and prevalence of dyslipidemia: Results from a population-based cohort in Germany“	Populationsgröße: 2.571 Altersgruppe: 0,5 - 16 Jahre Jahr der Datenerhebung: 2011-2015 Land: Deutschland	Aus der Arbeit geht nicht hervor, wie viele Kinder in den verschiedenen Altersgruppen zwischen 0-16 Jahren eingeschlossen wurden. Somit kann nicht identifiziert werden, wie viele 8-10-jährige Kinder Teil der Studienpopulation sind.

Erklärung zur Verwendung von künstlicher Intelligenz

In dieser Arbeit wurde das KI-gestützte Sprachmodell ChatGPT (OpenAI, GPT-4o und o3, Version vom 06.05.2025) in begrenztem Umfang eingesetzt. Die Nutzung erfolgte unterstützend zu folgenden Zwecken:

- Unterstützung bei der Überprüfung von Rechtschreibung, Grammatik und Tippfehlern
- Unterstützung bei der sprachlichen und inhaltlichen Überarbeitung einzelner Textpassagen
- Unterstützung bei der Erläuterung von Ergebnissen einzelner wissenschaftlicher Studien
- Unterstützung bei der Vereinheitlichung von Formatierungen und Gliederungen

Alle Inhalte wurden sorgfältig geprüft und persönlich überarbeitet. Die wissenschaftliche und inhaltliche Verantwortung liegt vollständig bei der Verfasserin.

In der nachstehenden Übersicht sind die Abschnitte aufgeführt, bei denen ChatGPT insbesondere zur sprachlichen Optimierung, Strukturierung oder Klärung von Inhalten verwendet wurde.

Abschnitt im Text	Beschreibung der Verwendungsweise von
Englische Zusammenfassung (Summary)	Übersetzung ins Englische, Überprüfung auf Stil und Klarheit
Einleitung Abschnitt 1.3.3: Kontinuierlicher Metabolic Syndrome Score (MetS-Score)	Formulierungsüberarbeitung auf Stil und Klarheit
Material und Methoden Abschnitt 2.6.2.6 MetS-Score des Kindes	Formulierungsüberarbeitung auf Stil und Klarheit
Diskussion 4.1.4 Mechanismen der fetalen Programmierung im Zusammenhang mit dem kindlichen BMI, Taillenumfang und systolischen Blutdruck	Unterstützung bei der Zusammenfassung von einzelnen wissenschaftlichen Arbeiten und Ergebnissen zur Konzeption des Abschnittes, Vorschläge für Formulierungshilfen, Übernahme von einzelnen Textpassagen mit Umformulierung und Prüfung der wissenschaftlichen Korrektheit. Prüfung auf Stil und Klarheit.
Literaturverzeichnis	Unterstützung bei der Überprüfung einer einheitlichen Formatierung

Danksagung

Herzlichen Dank an Frau Prof. Dr. Regina Ensenaer, die nicht nur die PEACHES-Kohorte etabliert hat, sondern durch ihr kontinuierliches Engagement und ihre hilfreichen Kommentare diese Arbeit möglich machte.

Ein großer Dank gilt allen Mutter-Kind-Paaren der PEACHES-Kohorte. Ihre Teilnahme leistet einen unverzichtbaren Beitrag zu wissenschaftlichen Erkenntnissen für künftige Generationen. Ebenso danke ich dem gesamten PEACHES- Studienteam sowie meinen wunderbaren Kolleginnen und Kollegen während der Promotionszeit.

Ein besonderer Dank geht auch an Frau Zhang für die Unterstützung bei statistischen Fragen und an Frau Dr. Damms für die hilfreichen Anmerkungen zu dieser Arbeit.

Meiner Familie, besonders meinen wundervollen Eltern, danke ich von Herzen für die unermüdliche Unterstützung, grenzenlose Geduld und ihren Humor, der selbst in stressigen Phasen für ein Lachen gesorgt hat. Kein Traum war zu groß und kein Ziel zu weit entfernt.

Meinen lieben Freunden gilt ebenfalls mein tiefer Dank – allen voran Nisi, für die mentale Unterstützung aus der Ferne und dein immer offenes Ohr.

Abschließend möchte ich Herr “Dr.” Michaelis meinen ganz besonderen Dank aussprechen. Die bedingungslose Unterstützung über all die Jahre, und besonders in dieser intensiven Phase, war mein Anker. Es gibt keinen besseren persönlichen Supporter und Comedian.

Ich danke Euch von Herzen.

Eidesstattliche Versicherung



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Wunderlin, Geraldine Chiara Gertrud Jasmin

Name, Vorname

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

Kardiometabolische Risikokomponenten einer "high-risk" Population von Grundschulkindern nach adipogener Prägung in utero - Ergebnisse der Mutter-Kind-Kohorte PEACHES (Programming of Enhanced Adiposity Risk in Childhood – Early Screening)

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

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

München, 21.02.2026

Ort, Datum

Geraldine Chiara Gertrud Jasmin Wunderlin

Unterschrift Geraldine Chiara Gertrud Jasmin Wunderlin

Publikationsliste

Gehrmann, J., Hahn, F., Stephan, J., Steger, A., Rattka, M., Rudolph, I., Federle, M. Heller, J. **Wunderlin, G.** Laugwitz, K., Barthel, P., Veith, S., Martens, E. Current Use, Challenges, Barriers, and Chances of Telemedicine in the Ambulatory Sector in Germany—A Survey Study Among Practicing Cardiologists, Internists, and General Practitioners. *Telemed J E Health*. 2025. doi: 10.1089/tmj.2024.0528.