

**Aus dem
Katholischen Kinderkrankenhaus Wilhelmstift
Abteilung Pädiatrie
Lehrkrankenhaus der Medizinischen Universität Lübeck**

Chefarzt: Prof. Dr. P. Höger

**Assoziation zwischen Körperfettverteilung, Insulinresistenz und der
Aktivierung der Stressachsen bei Kindern und Jugendlichen mit
Übergewicht und Adipositas**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Andrea Bielstein

aus Hamburg

Hamburg 2014

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 20.08.2014

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. J.-C. Commentz

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. J. Aberle

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: Prof. Dr. R. Santer

Inhaltsverzeichnis

1	Arbeitshypothese und Fragestellung	4
2	Einleitung	5
2.1	Übergewicht und Adipositas	5
2.1.1	Definition.....	5
2.1.2	Prävalenz	6
2.1.3	Gesundheitliche Auswirkungen der Adipositas	6
2.2	Insulinresistenz	8
2.2.1	Definition und Ätiologie.....	8
2.3	Aktivierung der Stressachsen	10
2.3.1	Definition und Wirkmechanismus.....	10
2.3.2	Gesundheitliche Auswirkungen der Stressachsen - Aktivierung	11
3	Studienpopulation und Methoden.....	13
3.1.	Studienpopulation.....	13
3.1.1	Rekrutierung	13
3.1.2	Einschlusskriterien	13
3.1.3	Ausschlusskriterien.....	13
3.1.4	Probanden	13
3.2.	Methoden.....	15
3.2.1	Anthropometrische Daten.....	15
3.2.2	Parameter der Körperkomposition und Körperfettverteilung.....	17
3.2.4	Laborparameter.....	22
3.3	Statistik	25
3.4.	Studienablauf	26
4	Ergebnisse.....	27
4.1	Charakterisierung der Studienpopulation	27

4.1.1 Anthropometrische Daten.....	27
4.1.2 Parameter der Körperkomposition und Körperfettverteilung.....	30
4.1.3 Korrelation der anthropometrischen Parameter, Körperkompositions- und Körperfettverteilungsparameter untereinander.....	32
4.2. Parameter der Insulinresistenz und deren Korrelation zur Pubertät und den Parametern der Körperkomposition und -fettverteilung.....	33
4.2.1 Korrelation zur Pubertät	34
4.2.2 Korrelation zu den Parametern der Körperkomposition und -fettverteilung	35
4.2.3 Zusammenfassung:	37
4.3 Parameter der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse und dessen Korrelation zur Pubertät und den Parametern der Körperkomposition und Körperfettverteilung	38
4.3.1 Korrelation zur Pubertät	38
4.3.2 Korrelation zu den Parametern der Körperkomposition und -fettverteilung	38
4.3.3 Zusammenfassung	38
4.4 Parameter des sympathischen Nervensystems und deren Korrelation zur Pubertät und den Parametern der Körperkomposition und Körperfettverteilung.....	39
4.4.1 Korrelation zur Pubertät	39
4.4.2 Korrelation zu den Parametern der Körperkomposition und -fettverteilung	40
4.4.3 Zusammenfassung	41
4.5 Korrelation der Parameter der Insulinresistenz zu den Parametern der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse und des sympathischen Nervensystems	42
5 Diskussion	43
5.1 Korrelation der Insulinresistenz zur Pubertät und Parametern der Körperkomposition und Körperfettverteilung.....	43
5.1.1 Insulinresistenz und Pubertät.....	43
5.1.2 Insulinresistenz und Körperkomposition sowie Körperfettverteilung.....	45

5.2	Korrelation der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse mit der Pubertät und den Parametern der Körperkomposition und Körperfettverteilung.....	48
5.2.1	Kortisol und Pubertät.....	48
5.2.2	Kortisol und Körperkomposition sowie Körperfettverteilung	49
5.3	Korrelation des sympathischen Nervensystems mit der Pubertät und den Parametern der Körperkomposition und Körperfettverteilung.....	51
5.3.1	Katecholamine und Pubertät.....	51
5.3.2	Katecholamine und Körperkomposition sowie Körperfettverteilung	52
5.4	Korrelation zwischen Insulinresistenz und der Aktivierung der Stressachsen....	53
5.4.1	Insulinresistenz und HHA-Achse	53
5.4.2	Insulinresistenz und sympathisches Nervensystem.....	54
6	Zusammenfassung	56
7	Verzeichnisse.....	57
7.1	Tabellenverzeichnis	57
7.2	Abbildungsverzeichnis	58
7.3	Formelverzeichnis	58
7.5	Literaturverzeichnis	59
8	Anhang	65
8.1	Tabellen	65
8.2	Danksagung	67
8.3	Lebenslauf	68
8.4	Eidesstattliche Versicherung	69

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Adipositasprävalenz und damit auch die Rate an adipositasassoziierten Komorbiditäten bei Kindern und Jugendlichen steigen weltweit an. Nach derzeitigem Wissensstand nimmt die Insulinresistenz bei Erwachsenen eine zentrale Stellung in der Entwicklung adipositasassoziiierter Erkrankungen ein und wird mit der Ausprägung des viszeralen Fettdepots in Verbindung gebracht. Die Datenlage bei Kindern und Jugendlichen, bei denen eine physiologische Zunahme der Insulinresistenz in der Pubertät angenommen wird, ist hierzu noch widersprüchlich.

Stress wird in der aktuellen Forschung als ein umweltbedingter Faktor für die Entstehung der stammbetonten Adipositas und vice versa diskutiert. Diesbezüglich ist für Kinder und Jugendliche, auch im Hinblick auf mögliche Veränderungen in der Pubertät, noch wenig bekannt. Im Kontext der vorliegenden Arbeit ist ferner die physiologisch auftretende Insulinresistenz bei einer akuten Aktivierung des Stresssystems interessant. Sie wirft die Frage auf, ob auch bei einer chronischen Aktivierung der Stressachsen, unabhängig von einer Adipositas, eine Insulinresistenz vorliegt.

Daraus ergaben sich folgende Arbeitshypothesen und Fragestellungen:

Hypothesen:

1. Die Insulinresistenz nimmt a.) in der Pubertät und b.) mit steigender Adipositas und viszeraler Fettverteilung zu.
2. Eine Aktivierung der Stressachsen führt zu Übergewicht und Adipositas.
3. Eine Aktivierung der Stressachsen führt zu einer Insulinresistenz, auch unabhängig von einer Adipositas.

Fragestellungen:

1. Hat die Pubertätsentwicklung einen Einfluss auf die Insulinresistenz?
2. Haben Übergewicht bzw. Adipositas und die Körperkomposition und -fettverteilung einen Einfluss auf die Insulinresistenz?
3. Hat die Pubertät einen Einfluss auf die Aktivierung der Stressachsen?
4. Haben Übergewicht bzw. Adipositas und die Körperkomposition und -fettverteilung einen Einfluss auf die Aktivierung der Stressachsen und vice versa?
5. Besteht ein Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und der Aktivierung der Stressachsen auch unabhängig von Übergewicht und Adipositas?

2 Einleitung

2.1 Übergewicht und Adipositas

2.1.1 Definition

Übergewicht und Adipositas (Fettleibigkeit) sind von der WHO definiert als eine über die Norm hinausgehende oder exzessive Fettakkumulation, welche der Gesundheit schaden kann. Diese entsteht, wenn die Energieaufnahme des Organismus höher ist als sein Energieverbrauch (WHO 2013).

Nach heutigem Stand der Wissenschaft gilt der Body-Mass-Index (BMI) als geeignetes Mittel zur Einschätzung des Ausmaßes von Übergewicht und Adipositas. Er ist ein einfacher Parameter, welcher das Gewicht pro Quadratmeter Körperhöhe angibt (WHO 2013). Übergewicht liegt nach Definition der WHO bei Erwachsenen ab einem $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$, Adipositas ab einem $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ vor (WHO 2013).

Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen

In den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) wird unter Berufung auf die International Obesity Task Force (Bellizzi und Dietz 1999) und die European Childhood Obesity Group (Poskitt 1995) der BMI auch bei Kindern und Jugendlichen als Parameter zur Definition von Übergewicht und Adipositas empfohlen (Wabitsch et al. 2013).

Da der BMI, wie Länge und Gewicht, alters- und geschlechtsspezifischen Veränderungen unterliegt, kann die Definition der Adipositas des Erwachsenen für Kinder nicht übernommen werden.

Für Deutschland wurden daher Perzentilenkurven durch die Arbeitsgruppe *Kromeyer-Hauschild et al.* unter Einbeziehung von 17 regionalen Studien für Kinder und Jugendliche im Alter von 0-18 Jahren erstellt (Kromeyer-Hauschild et al. 2001) und zur Feststellung von Übergewicht ($\geq 90.$ Perzentile) bzw. Adipositas ($\geq 97.$ Perzentile) und extremer Adipositas ($\geq 99,5.$ Perzentile) von der Arbeitsgemeinschaft für Adipositas im Kindes- und Jugendalter empfohlen (Wabitsch et al. 2013).

2.1.2 Prävalenz

Das Auftreten von Übergewicht hat mittlerweile global epidemische Dimensionen angenommen. Die WHO berichtet in ihrem „Fact sheet 311“ zu Übergewicht und Adipositas von annähernd 1,4 Milliarden Erwachsenen mit Übergewicht, davon über 200 Millionen Männer und fast 300 Millionen Frauen mit Adipositas und wenigstens 40 Millionen Kindern unter 5 Jahren mit Übergewicht weltweit (WHO 2013).

Seit 30 Jahren sind wir auch in Deutschland Augenzeugen einer Pandemie der Adipositas (Mensink et al. 2005). In der neuesten Veröffentlichung „Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS)“ des Robert Koch Institutes von 2012 beschreibt Kurth vergleichend mit den Daten des Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (Bergmann und Mensink 1999): „Unter den 18- bis 79-Jährigen in der Bevölkerung sind 67,1% der Männer und 53,0% der Frauen übergewichtig. [...] Obwohl die Übergewichtsprävalenz insgesamt nicht zugenommen hat, ist ein deutlicher Anstieg der Adipositasprävalenz zu beobachten. Aktuell beträgt sie 23,3% bei Männern und 23,9% bei Frauen“ (Kurth 2012).

Bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland nimmt der Anteil der Übergewichtigen und Adipösen zu. Die neuesten Daten des Robert Koch Institutes stammen aus der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KIGGS), welche in der Zeit von Mai 2003 bis Mai 2006 Messwerte zum BMI von 14.747 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3-17 Jahren erheben konnte. Die Daten zeigen eine Verdoppelung der Adipositasraten im Kindes- und Jugendalter seit Mitte der 80‘er Jahre. Insgesamt waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung 15% der Kinder und Jugendlichen in Deutschland übergewichtig, 6,3% adipös. Der Anteil der extrem adipösen Patienten stieg seit Mitte der 80‘er Jahre anteilmäßig stark an (Kurth und Schaffrath Rosario 2007).

2.1.3 Gesundheitliche Auswirkungen der Adipositas

Der Anstieg der Adipositasrate und der zunehmende Anteil extrem adipöser Kinder und Jugendlicher hat bedeutende gesundheitspolitische Auswirkungen, da mit zunehmendem Ausmaß der Adipositas auch die Rate der Komorbiditäten zunimmt (Cali und Caprio 2009). Anerkannte Komorbiditäten der Adipositas wie Bluthochdruck, Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ 2 und Dyslipidämie (WHO 2000) stehen auch bei Kindern und Jugendlichen in engem Zusammenhang zu Übergewicht und

Adipositas (Weiss et al. 2004). Die gesundheitlichen Auswirkungen der Adipositas sind erheblich, so zeigen bereits mindestens 30% der Kinder und Jugendlichen mit Übergewicht eine oder mehrere Komorbiditäten (Reinehr 2005). Die Adipositas stellt damit bereits bei Kindern und Jugendlichen ein ernstzunehmendes gesundheitliches Risiko dar.

Auch führt das vermehrte Auftreten von Komorbiditäten bereits in jungen Jahren zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter (Berenson 2002), da adipöse Kinder und Jugendliche ein signifikant erhöhtes Risiko zeigen, zu adipösen Erwachsenen heranzuwachsen (Serdula et al. 1993). Es ist aus diesem Grund seit mehreren Jahrzehnten Ziel vieler Studien diejenigen Kinder und Jugendlichen zu identifizieren, bei denen das größte Risiko zur Entwicklung von Komorbiditäten besteht, um frühzeitig therapeutisch intervenieren zu können.

Auch wenn der BMI, wie bereits beschrieben, von den Fachgesellschaften zur Feststellung von Übergewicht und Adipositas empfohlen wird (Wabitsch et al. 2013) und damit Hinweise für eine Krankheitsgefährdung des Einzelnen liefern sollte, weist er Limitationen auf. Diese liegen vornehmlich darin, dass der BMI keine Aussagen über den Fettanteil eines Menschen treffen kann, da er zwischen Fett- und Magermasse nicht unterscheidet. Auch sind über den BMI keine Aussagen zum Fettverteilungsmuster zu treffen. Gerade dies hat aber, wie erstmalig 1947 von *Vague* beschrieben, einen Einfluss auf das metabolische Profil (Vague 1947). Die Fettverteilung wird, neben der Adipositas an sich, daher in der aktuellen Literatur weiter als wichtiger Faktor in der Entwicklung adipositasassoziierter Komorbiditäten diskutiert. Der häufig zitierte „Apfel-Fettverteilungstyp“ mit einer abdominellen, viszeralen, androiden Adipositas, gilt bei Erwachsenen nach dem heutigen Stand der Wissenschaft als Risikofaktor für erhöhte, insbesondere kardiovaskuläre, Morbidität und Mortalität (Despres 2006). Der sogenannte „Birnen-Fettverteilungstyp“, mit einer peripheren, gluteal-femorale, gynoiden Adipositas, ist im Vergleich mit metabolischer Gesundheit bei Erwachsenen assoziiert (Manolopoulos et al. 2010). Bei Kindern und Jugendlichen wird der Einfluss der Körperfettverteilung noch kontrovers diskutiert (Cali und Caprio 2009, Maffeis et al. 2008).

Nach den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für Adipositas im Kindes- und Jugendalter (Wabitsch et al. 2013) ermöglichen verschiedene apparative Methoden die Abbildung

der Körperzusammensetzung (Körperkomposition) und der Körperfettverteilung. Eine Methode zur Messung der Körperkomposition ist die Bioimpedanzanalyse (BIA). Die regionale Fettverteilung kann z.B. durch eine Magnetresonanztomographie (MRT) genauer bestimmt werden. Auch anthropometrische Parameter, wie der Bauchumfang, geben Hinweise auf das Fettverteilungsmuster eines Menschen.

2.2 Insulinresistenz

Eine zentrale Stellung in der Entwicklung adipositasassoziierter Erkrankungen nimmt nach den heutigen Erkenntnissen die Insulinresistenz ein (Reaven 2011). Reaven beschrieb erstmalig 1988 den Zusammenhang zwischen Insulinresistenz, Dyslipidämie, Hypertonus, Glukoseintoleranz und Adipositas in seiner „Banting lecture“ (Reaven 1988). Die Insulinresistenz steht seither im Fokus vieler Studien im Bereich der Adipositas.

2.2.1 Definition und Ätiologie

Die Insulinresistenz ist charakterisiert als eine Verminderung der insulinvermittelten Glukoseaufnahme und -verwertung in Muskel- und Fettgewebe, sowie einer fehlenden Suppression der hepatischen Glukoneogenese (Chiarelli und Marcovecchio 2008).

Pathophysiologisch beginnt die Insulinresistenz bei Adipositas nach *deFronzo* (DeFronzo 1992) mit einer deutlichen Reduktion der Insulinsensitivität (40-50%) im Rahmen der Gewichtszunahme. Diese führt zu einer vermehrten Insulinsekretion der β -Zellen des Pankreas um die Insulinresistenz zu kompensieren und den Blutzucker im Normalbereich zu halten. Es entsteht eine Hyperinsulinämie. Beim Fortschreiten der Insulinresistenz kann der Blutzucker, insbesondere bei raschen Anstiegen z.B. im Rahmen einer Mahlzeit, nicht mehr ausreichend reguliert werden. Es kommt zu einem erhöhten postprandialen Blutzucker, der sogenannten gestörten Glukosetoleranz. Bei weiterer Steigerung der Insulinresistenz entsteht ein manifester Diabetes mellitus Typ 2. Folge sind Hyperglykämien auch im Nüchternzustand. Bei langjährigem Krankheitsverlauf kann es zu einer Erschöpfung der β -Zellen des Pankreas mit rückläufiger Insulinproduktion bis hin zum absoluten Insulinmangel kommen (DeFronzo 1992). Als Surrogatparameter für die Insulinresistenz entwickelten *Matthews et al.* das Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR).

(Matthews et al. 1985). Die Validierung des HOMA-IR erfolgte an Erwachsenen sowie an Kindern und Jugendlichen (Heinze et al. 2002, Schwartz et al. 2008).

Nach aktuellem Wissensstand ist die Ätiologie der Insulinresistenz multifaktoriell. Übergewicht und Adipositas gelten bei Kindern und Jugendlichen als Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer pathologischen Insulinresistenz (Chiarelli und Marcovecchio 2008, Ruiz et al. 2007). Auch der Einfluss der Körperfettverteilung wird in der Genese der Insulinresistenz untersucht. Im Gegensatz zur Datenlage bei Erwachsenen, wo insbesondere ein vermehrter Anteil viszeralen Fettgewebes als Risikofaktor für die Entwicklung der Insulinresistenz gilt (Syme et al. 2008), werden die Zusammenhänge zwischen Körperkomposition bzw. -fettverteilung und Insulinresistenz bei Kindern und Jugendlichen in der Literatur noch kontrovers diskutiert (Maffeis et al. 2008, Taksali et al. 2008).

Die Beurteilung der Insulinresistenz bei Kindern und Jugendlichen wird durch Veränderungen der Insulinsensitivität im Laufe der Entwicklung erschwert. Es besteht eine physiologische Zunahme der Insulinresistenz während der Pubertät, welche postpubertär wieder rückläufig ist (Amiel, 1986). Viele publizierte Studien differenzieren bei der Untersuchung der Insulinresistenz von Kindern und Jugendlichen nicht zwischen den einzelnen Pubertätsstadien und haben daher nur eine eingeschränkte Aussagekraft.

Ein Ziel dieser Arbeit ist demgemäß die Untersuchung der Insulinresistenz bei Kindern und Jugendlichen bezogen auf das Pubertätsstadium und die Körperfettverteilung.

2.3 Aktivierung der Stressachsen

Die überproportionale Zunahme der Adipositas und ihrer Komorbiditäten, wie z.B. der Insulinresistenz, in den letzten Jahrzehnten legt nahe, dass neben den genetischen Faktoren auch umweltbedingte Faktoren bei dieser Zunahme Einfluss nehmen (Seematter et al. 2005). Der zunehmend bewegungsarme Alltag und die freie Verfügbarkeit von Lebensmitteln mit hoher Energiedichte sind bereits als Einflussfaktoren vorbeschrieben (WHO 2013). Stress wird bei Erwachsenen in der aktuellen Literatur als ein weiterer umweltbedingter Faktor für die Entstehung einer Adipositas und ihrer Komorbiditäten postuliert (Lee et al. 2001). Die Datenlage für Kinder ist hierzu noch sehr gering und hat zur Wahl dieses Themas für die Dissertation geführt.

2.3.1 Definition und Wirkmechanismus

Stress ist definiert als eine Herausforderung, die Homöostase des Organismus aufrecht zu erhalten oder wiederherzustellen (Peeke und Chrousos 1995). Die Antwort auf diese Herausforderung, die sogenannte Stressantwort, ist charakterisiert durch eine akute, zeitlich limitierte, Adaptation des Körpers und des Verhaltens. Diese beinhaltet u.a. eine gesteigerte Wahrnehmung, Analgesie, Glukoneogenese, Lipolyse und Hemmung der Reproduktion, Verdauung und Nahrungsaufnahme (Kyrou et al. 2006), sowie ein gesteigertes kardiales Output, erhöhten Blutdruck und Herzfrequenz, eine erhöhte Respirationsrate und damit eine vermehrte Durchblutung von Gehirn, Muskel und Herz (Kyrou und Tsigos 2007). Diese Stressantwort ermöglicht das Überleben des Organismus, indem sie endogene Substrate mobilisiert, einen Status von Insulinresistenz in Leber und Skelettmuskulatur induziert und damit sämtliche verfügbare Energie der Stressantwort zur Verfügung stellt (Tsatsoulis und Fountoulakis 2006).

Der menschliche Körper verfügt über drei Reaktionsmöglichkeiten auf Stress: Angriff, Flucht oder Unterwerfung (Bjorntorp 2001).

Die hypothalamisch-hypophysär-adrenale-Achse (HHA-Achse) und das sympathische Nervensystem sind die beiden Hormonsysteme, welche maßgeblich an der Stressreaktion beteiligt sind. Die HHA-Achse wirkt über die Ausschüttung von Glukokortikoiden (Bose et al. 2009), hauptsächlich Kortisol, und vermittelt vorrangig die passive Stressantwort Unterwerfung (Bjorntorp 2001). Das sympathische

Nervensystem wird peripher über die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin vermittelt und ist hauptsächlich für die aktiven Stressreaktionen Flucht und Angriff entscheidend (Tsatsoulis und Fountoulakis 2006).

2.3.2 Gesundheitliche Auswirkungen der Stressachsen - Aktivierung

Erste Hinweise darauf, dass eine Aktivierung der HHA-Achse im Zusammenhang mit Adipositas und deren metabolischen Komplikationen stehen könnte, basierten auf den klinischen Beobachtungen beim Cushing-Syndrom (Bose et al. 2009). Der pathologische Hyperkortisolismus des Cushing-Syndroms führt zu einer viszeralen Adipositas mit Insulinresistenz, Hypertonus, Dyslipidämien und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Diese Symptomkonstellation findet sich auch als Komorbidität bei Adipösen ohne nachweisbares Cushing-Syndrom (Bose et al. 2009, Morton 2010). Passend zu den Beobachtungen fanden *Strain et al.* bereits 1980 Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Kortisolproduktion/-ausscheidung und dem Gewicht bei Patienten ohne Cushing-Syndrom (Strain et al. 1980).

Ebenso wie bei einer Aktivierung der HHA-Achse finden sich auch bei der Aktivierung des sympathischen Nervensystems typische Befunde adipositasassoziierter Komorbiditäten wie Bluthochdruck und Insulinresistenz (Mancia et al. 2007). Dies lässt eine Beteiligung des autonomen Nervensystems an der Entwicklung adipositasassoziierter Komorbiditäten vermuten.

Auch wenn in der heutigen modernen Gesellschaft häufig die akute Lebensbedrohung fehlt, kann eine Stressantwort durch externe Stressoren im sozialen, emotionalen und professionellen Bereich ausgelöst werden (Tsatsoulis und Fountoulakis 2006). Chronischer Stress am Arbeitsplatz (Chandola et al. 2006) und Stress in anderen Lebensbereichen (Raikkonen et al. 2007) sind bei Erwachsenen bereits als ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung adipositasassoziierter Komorbiditäten beschrieben (Tsatsoulis und Fountoulakis 2006).

Auch Kinder und Jugendliche sind in der heutigen Zeit einem erhöhten Stresspegel ausgesetzt. So stellte das Robert Koch Institut 2008 im Modul „Psychische Gesundheit“ der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KIGGS) eine erhöhte psychosoziale Belastungen bei Kindern und Jugendlichen fest (Wille et al. 2008).

Psychologischer Stress in der heutigen Gesellschaft kann langwierig und ohne Bezug zu einem erhöhten Energiebedarf sein. Somit wird die durch die Stressantwort mobilisierte Energie nicht verbraucht, sondern nach Auffassung von *Tsatsoulis et al.* in einer kombinierten Wirkung von Hyperkortisolismus und Hyperinsulinämie in den viszeralen Fettdepots gespeichert (Tsatsoulis und Fountoulakis 2006).

Es finden sich aber auch Hinweise, dass das Übergewicht selbst einen chronischen Stressor für unseren Organismus darstellt und damit eine Störung z.B. der HHA-Achse hervorruft (Drapeau et al. 2003, Kyrou et al. 2006).

Zum Zusammenhang zwischen einer Aktivierung der Stressachsen und der Körperfettverteilung liegen bisher nur wenige Studien bei Kindern und Jugendlichen vor. Ziel dieser Dissertation ist es daher, eine mögliche Korrelation der Körperkomposition und Körperfettverteilung mit der Aktivierung der Stressachsen bei Kindern und Jugendlichen, auch im Hinblick auf die Pubertät, zu untersuchen. Da die Aktivierung beider Stressachsen eine Insulinresistenz hervorruft, soll auch der Frage einer Korrelation der Insulinresistenz mit der Aktivierung der Stressachsen in dieser Studienpopulation, unabhängig von der Körperkomposition und -fettverteilung, nachgegangen werden.

3 Studienpopulation und Methoden

3.1. Studienpopulation

3.1.1 Rekrutierung

Die Patienten wurden in die Tagesklinik des Katholischen Kinderkrankenhauses Wilhelmstift zur Primärdiagnostik bei Übergewicht und Adipositas eingewiesen und in diesem Rahmen für die Studie rekrutiert. Die Rekrutierung erfolgte prospektiv und konsekutiv ohne Selektion.

3.1.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche beiderlei Geschlechts im Alter von 8-18 Jahren mit einem Body-Mass-Index oberhalb der altersentsprechenden 90. Perzentile nach *Kromeyer-Hauschild et al. (Kromeyer-Hauschild et al. 2001)*.

Die Eltern wurden in einem ärztlichen Aufklärungsgespräch ausführlich über den Studienablauf informiert. Zusätzlich wurde Eltern und Patienten ein umfangreiches Merkblatt ausgehändigt. Eine gute sprachliche Verständigung war Voraussetzung. Die Teilnahme erfolgte nach schriftlicher Einverständniserklärung durch den Erziehungsberechtigten und den Patienten selbst. MRT-Untersuchungen im Rahmen dieser Studie erfolgten nur, wenn die Untersuchung ohne Narkose möglich war.

Die Studie wurde 2007 und eine Studienerweiterung 2008 durch die Ethikkommission Hamburg genehmigt (Genehmigungs-Nr. 2743).

3.1.3 Ausschlusskriterien

Eine Einnahme von Medikamenten, welche das Gewicht, den Glukosestoffwechsel oder die neuroendokrine Regulation beeinflussen, führte zum Ausschluss aus der Studie. Ebenso ausgeschlossen wurden Patienten mit vorbestehenden syndromalen Erkrankungen oder Erkrankungen, welche nicht als Komorbidität der Adipositas anzusehen sind.

3.1.4 Probanden

Unter 340 Patienten mit Übergewicht und Adipositas im Alter von 8-18 Jahren, die in der Zeit vom 09.02.09 bis 15.10.10 in der Tagesklinik vorgestellt wurden, konnten insgesamt 87 Patienten für die Studie rekrutiert werden.

Bei 13 Patienten fehlten Laborwerte der Insulinresistenzparameter oder apparative Untersuchungen waren unvollständig. Eine Auswertung war nach Abschluss der Datenerhebung bei insgesamt 74 Patienten im Alter von 8 bis 17 Jahren möglich (**Abbildung 1**).

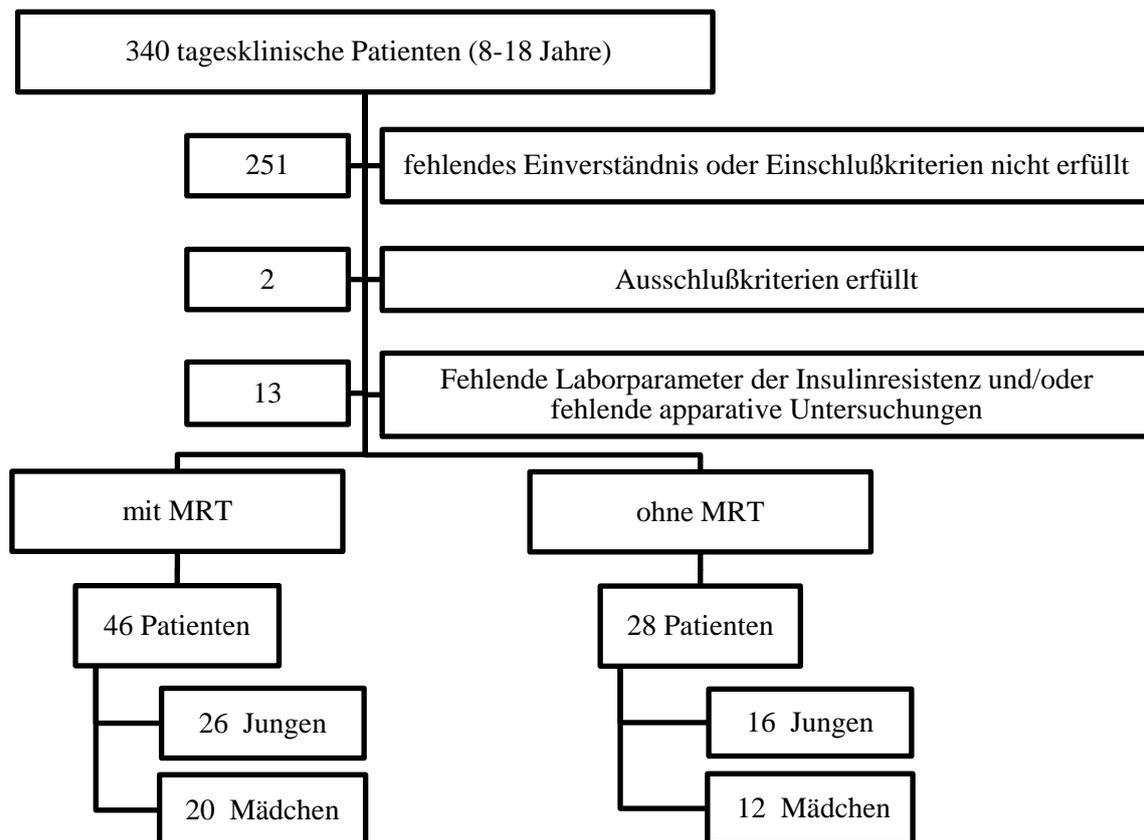


Abbildung 1 Auswahl der Studienpopulation

3.2. Methoden

3.2.1 Anthropometrische Daten

Messung von Körperhöhe und Gewicht

Die Messung des Gewichtes erfolgte nur mit Unterwäsche bekleidet auf einer geeichten Waage der Firma Seca mit einer Messgenauigkeit von $\pm 0,1\text{kg}$. Die Messung der Körperhöhe erfolgte mit einer an die Wand montierten Messlatte der Firma Seca mit einer Messgenauigkeit von $\pm 0,1\text{cm}$.

Berechnung des Body Mass Index und Body Mass Index-SDS_{LMS}

Der Body Mass Index (BMI) errechnet sich aus der Körperhöhe und dem Gewicht nach folgender Formel (WHO 2013):

$$\text{Body Mass Index (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{Gewicht (kg)}}{\text{Körperhöhe (m)} * \text{Körperhöhe (m)}}$$

Formel 1 Berechnung des Body Mass Index (BMI)

Als Referenz- und Normwerte des BMI bei Kindern und Jugendlichen wurden die Perzentilen der Arbeitsgruppe *Kromeyer-Hauschild et al.* für deutsche Kinder zugrundegelegt (Kromeyer-Hauschild et al. 2001). Eine tabellarische Darstellung der BMI-Referenzwerte zeigen **Tabelle 17** und **Tabelle 18** im Anhang.

Die Klassifikation von Unter-, Normal-, Übergewicht und Adipositas anhand der Perzentilen ist in **Tabelle 1** dargestellt.

Tabelle 1 Klassifikation des BMI bei Kindern und Jugendlichen (Kromeyer-Hauschild et al. 2001)

Untergewicht	< 10. Perzentile
Normalgewicht	10. Perzentile – 89,9. Perzentile
Übergewicht	90. Perzentile – 96,9. Perzentile
Adipositas	97. Perzentile - 99,4. Perzentile
Extreme Adipositas	$\geq 99,5$. Perzentile

Die Arbeitsgemeinschaft für Adipositas im Kindesalter (AGA) empfiehlt in der Leitlinie Adipositas (Wabitsch et al. 2013) zusätzlich zum BMI die Bestimmung des BMI-SDS_{LMS} nach *Cole* (Cole 1990). Er gibt die Standardabweichungen des BMI vom

altersentsprechenden Mittelwert an und ermöglicht insbesondere im Bereich der extremen Adipositas eine genauere Bewertung des Ausmaßes der Adipositas.

In der LMS-Methode wird eine Messgröße, in diesem Fall der BMI, durch die drei Parameter **L** (Box-Cow-Power-Transformationsparameter), **M** (Median) und **S** (Variationskoeffizient) charakterisiert. Auf Grundlage der LMS-Methodik können der Verlauf der Parameter L, M und S und somit auch die resultierende Kurve des BMI mathematisch geglättet werden (Schnabel 2009). Die Parameter L, M und S für die Berechnung des BMI-SDS_{LMS} finden sich in **Tabelle 17** und **Tabelle 18** im Anhang.

Der BMI-SDS_{LMS} errechnet sich für das entsprechende **Alter (t)** des Patienten wie folgt:

$$\text{BMI} - \text{SDS}_{\text{LMS}} = \frac{[\text{BMI}/M(t)]^{L(t)} - 1}{L(t) * S(t)}$$

Formel 2 Berechnung des BMI-SDS_{LMS} (Cole 1990)

M(t) bezeichnet die alters- und geschlechtsspezifische 50. Perzentile des BMI, L(t) und S(t) sind altersabhängige Konstanten (**Tabelle 17** und **Tabelle 18** im Anhang).

Bauchumfang

Der Bauchumfang wurde nach *Frederiks et al.* im Stehen mit unbedecktem Oberkörper bei ruhiger Atmung in leichter Expiration gemessen. Das flexible Maßband wurde mittig zwischen unterem Rippenbogen und Beckenkamm horizontal um den Bauch geführt (Fredriks et al. 2005).

Pubertätsstadium

Die Einteilung des Pubertätsstadiums (Stadium 1 bis 5) wurde im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung durch den aufnehmenden Arzt in der Tagesklinik vorgenommen. Die Stadieneinteilung erfolgte nach *Marshall* und *Tanner* (Marshall und Tanner 1969, Marshall und Tanner 1970).

3.2.2 Parameter der Körperkomposition und Körperfettverteilung

Bioelektrische Impedanz Analyse

Zur Messung der Körperkomposition wurden die Kompartimente Gesamtkörperfett, Gesamtkörperwasser und Magermasse mittels einer Bioelektrischen Impedanz Analyse (BIA) bestimmt. Die Analyse erfolgte mit dem BIA-Gerät und der Auswertungssoftware NutriPlus® der Firma Data Input GmbH, Darmstadt, Deutschland. Vor der Messung hielten die Probanden eine minimal 12 Stunden dauernde Nüchternperiode und Sportpause ein.

Zur Messung lag der Proband entspannt in Rückenlage mit gespreizten Beinen (ca. 45°) und Armen (ca. 30°), die Extremitäten lagen auf Körperhöhe, Hände und Füße waren unbedeckt und normaltemperiert. Die Umgebungstemperatur betrug $18 \pm 2^\circ\text{C}$.

Je ein Elektrodenpaar wurde am distalen und proximalen Ende der Mittelhand befestigt, während das zweite Elektrodenpaar am distalen Ende des Mittelfußes und zwischen dem medialen und lateralen Knöchel angebracht wurde. Die Elektroden wurden auf der dominanten (in der Regel rechten) Körperseite des Probanden fixiert (**Abbildung 2**).



Abbildung 2 Elektrodenpositionierung und Lagerung zur BIA-Messung (Quelle Data Input GmbH, (Dörhöfer und Pirlich 2005a))

Die Bestimmung der BIA-Parameter erfolgte nach folgendem Prinzip (Dörhöfer und Pirlich 2005b):

Mit einem Wechselstrom von 50Hz wird mittels zweier Klebeelektroden ein homogenes elektrisches Feld im Patienten erzeugt. Spannungsänderungen und

Phasenverschiebungen, welche aufgrund der unterschiedlichen Körperzusammensetzung entstehen, werden in einem parallel geschalteten Voltmeter über zwei weitere Elektroden gemessen.

Gemessen wird die Impedanz, definiert als Gesamtwiderstand eines biologischen Leiters gegen Wechselstrom. Die Impedanz setzt sich zusammen aus Ohm'sche Widerstand (Resistance R) des elektrolythaltigen Körperwassers und kapazitivem Widerstand (Reactance Xc), der durch die Kondensatoreigenschaften der Körperzellen entsteht.

Der menschlichen Körper wird im theoretischen Modell der BIA mit einem Zylinder gleichgesetzt. Bezieht man die gemessenen bioelektrischen Daten auf die Zylindergröße, d.h. die Körperhöhe, kann man das Zylindervolumen abschätzen. Das Zylindervolumen wird im theoretischen Modell der BIA dem Gesamtkörperwasser gleichgesetzt (Dörhöfer und Pirlich 2005b).

Aus den erhobenen Parametern erfolgt die Berechnung des Gesamtkörperwassers. In dieser Studie wurde die kinderspezifischen Formel von *Wabitsch et al.* (Wabitsch et al. 1996) verwendet.

$$\text{Gesamtkörperwasser(l)} = 0,35 * \left(\frac{(\text{Körperhöhe(m)})^2}{\text{Resistance R}} \right) + 0,27 * \text{Alter(Jahre)} + 0,14 * \text{Gewicht(kg)} - 0,12$$

Formel 3 Bestimmung des Gesamtkörperwassers

Die BIA beruht auf der Annahme, dass die Magermasse einen Wassergehalt von 73% enthält, daraus folgt folgende Formel zur Errechnung der Magermasse:

$$\text{Magermasse (kg)} = \text{Gesamtkörperwasser (l)} / 0,73$$

Formel 4 Errechnung der Magermasse

Die Fettmasse in Kilogramm errechnet sich aus der Differenz von Körpergewicht und Magermasse nach folgender Formel:

$$\text{Gesamtkörperfett (kg)} = \text{Gewicht (kg)} - \text{Magermasse (kg)}$$

Formel 5 Errechnung des Gesamtkörperfettes

Abdominelle Magnetresonanztomographie

Zur Messung der abdominalen Fettverteilung wurde nach schriftlicher Einwilligung eine Magnetresonanztomographie (MRT) mit Anfertigung mehrerer Schichtaufnahmen des Abdomens von 1cm Schichtdicke durchgeführt.

Die MRT-Untersuchung wurde in der radiologischen Abteilung des Katholischen Kinderkrankenhauses Wilhelmstift durchgeführt. Sie erfolgte mit einer Körperspule in Rückenlage mit einem Siemens Espree 1.5 T Kernspintomographen (Siemens Medizin Systeme, Erlangen, Deutschland).

Zur Anwendung kam eine T1-gewichtete Gradientenechosequenz in Atemanhaltetechnik (T1-fl2d) in transversaler Schichtorientierung mit den folgenden Parametern: TR 115 ms, TE 4.76 ms, Schichtdicke 10 mm, Flip-Winkel 70 Grad, Matrix 256 x 192, Pixelgröße 2.3 x 1.8 mm. Das „Field of view“ (FOV) betrug je nach Patient zwischen 360 und 450 mm (max. mögliche Bildbreite). Das gesamte Abdomen zwischen Zwerchfell und Symphyse wurde abgebildet und eine Schicht in Höhe des Diskus intervertebralis L4/5 für diese Untersuchung ausgewertet.

Alle auf dem Scanner akquirierten Bilder wurden nach dem DICOM-Protokoll (Digital Imaging and Communications in Medicine) zur weiteren Auswertung gespeichert.

Die Bestimmung der Fettkompartimente erfolgte nach der Nomenklatur von *Shen et al.* (Shen et al. 2003) und deren Analyse erfolgte mit Hilfe der Software Hippo-FatTM der Arbeitsgruppe *Positano et al.* (Positano et al. 2004). Sie basiert auf der IDL 6.1 Virtual Machine Software (ITT Visual Information Solutions, Boulder, USA) und ermöglicht eine automatisierte Quantifizierung der Fettkompartimente.

Hippo-FatTM arbeitet nach einem Fuzzy-c-mean (FCM) Algorithmus (Pham und Prince 1999). Dieser Algorithmus ermöglicht die unüberwachte Einteilung der Bildpixel in drei Gruppen (Luft, Fett, Magermasse) und damit eine automatisierte Berechnung der Fettkompartimente.

Zunächst werden drei Konturlinien automatisch generiert:

- 1) externe Begrenzung des subkutanen Fettgewebes
- 2) internen Begrenzung des subkutanen Fettgewebes
- 3) kleinstmögliche Eingrenzung des viszeralen Fettgewebes.

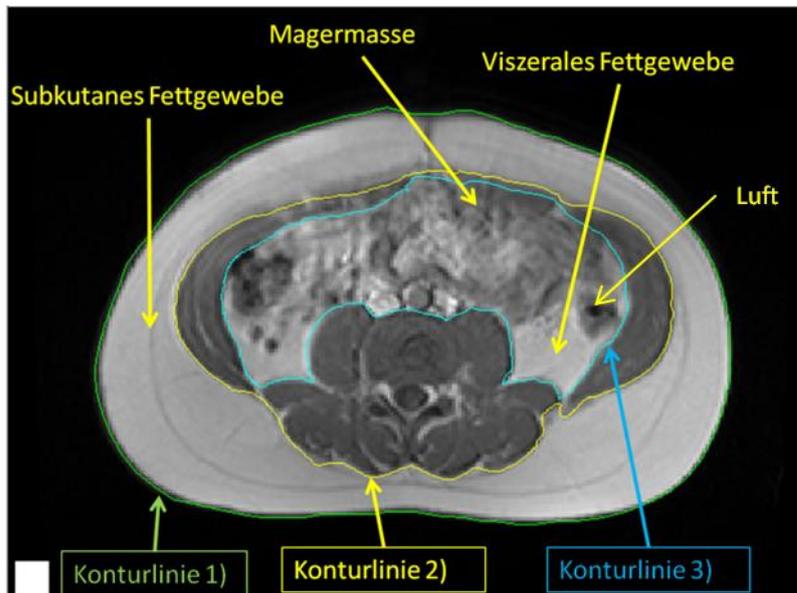


Abbildung 3 Konturlinien und Gewebeeinteilung mit Hippo-Fat™

Das subkutane Fettvolumen wird innerhalb der begrenzenden Konturlinien automatisch von Hippo-Fat™ errechnet.

In der viszeralen Region erfolgt eine automatisierte Analyse der Signalintensitäten mit Erstellung eines Histogramms. Aus dem FCM-Algorithmus resultiert eine annähernd zweigipflige Verteilung der Pixel-Intensitäten. Eine Gauß'sche Verteilungskurve (Mittelwert entspricht dem repräsentativen „Fettwert“, Höhe entspricht der Anzahl von Pixeln in diesem Bereich) wird generiert (**Abbildung 4**) und das viszerale Fettvolumen von Hippo-Fat™ errechnet.

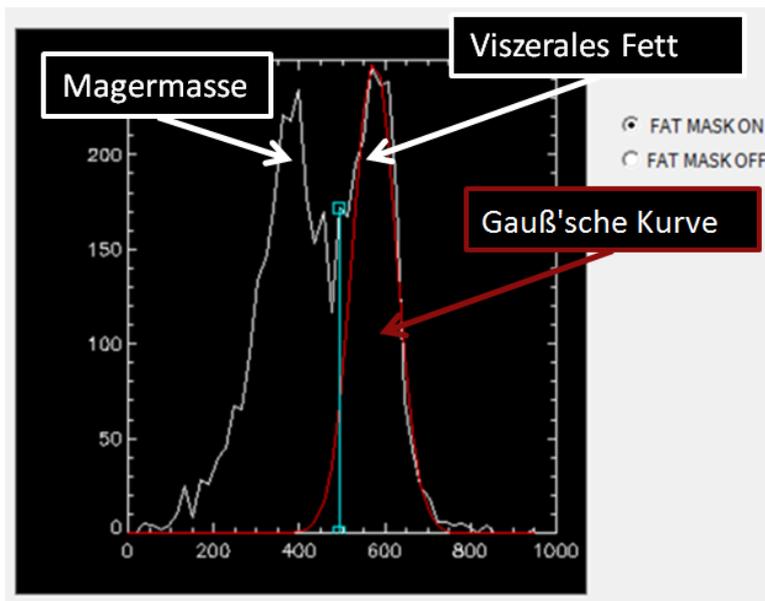


Abbildung 4 Histogramm in Hippo-FatTM

Die Konturlinien und Gauß'schen Verteilungskurven wurden, soweit notwendig, mit Hilfe der Software entsprechend der Veröffentlichung zur Validierung von Hippo FatTM durch *Demerath et al.* (Demerath et al. 2007) manuell adjustiert. Dies erfolgte über eine visuelle Kontrolle mittels der Fettmaske (**Abbildung 5**).

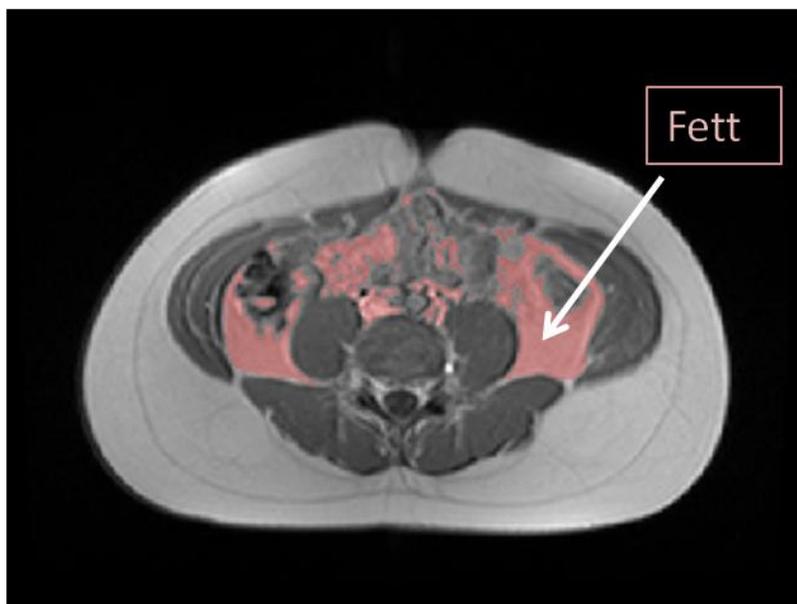


Abbildung 5 Fettmaske in Hippo-FatTM
(Fett rosa eingefärbt)

Aus technischen Gründen ist die Bildbreite des MRT-Gerätes auf 45cm begrenzt. Bei insgesamt 17 Probanden konnten daher kleine Bereiche des subkutanen Fettes nicht abgebildet werden. In diesen Fällen wurde eine Extrapolation durchgeführt. Bei 18 Probanden war eine Adjustierung der Gauß'schen Verteilungskurve (Demerath et al. 2007) notwendig.

Bei insgesamt 28 Probanden war das MRT nicht verwertbar, da entweder große Teile des subkutanen Fettgewebes nicht dargestellt wurden, das Bild sich unscharf darstellte oder das viszerale Fett mit Hilfe des Hippo-FatTM-Algorithmus nicht adäquat darstellbar war.

3.2.4 Laborparameter

Die laborchemische Bestimmung der Katecholamine im Urin erfolgte über das Labor Dr. von Foreich-Bioscientia in Hamburg, alle übrigen Parameter wurden über das Labor am Marienkrankenhaus Hamburg bestimmt.

Parameter der Insulinresistenz

Insulinmessung im Serum

Die Insulinkonzentration im Serum wurde mittels eines Chemilumineszenz-Immunoassays mit paramagnetischen Partikeln bestimmt (Access[®] Immunoassay Systems, Ultrasensitive Insulin, Referenznummer 33410, Firma Beckman Coulter Inc., Fullerton, USA).

Die pädiatrische Referenzwerte (Allard et al. 2003) sind in **Tabelle 2** dargestellt.

Tabelle 2 Pädiatrische Referenzwerte für Insulin ($\mu\text{U/ml}$) im Serum adaptiert nach Allard et al. (Allard et al. 2003)

Alter	Mädchen						Jungen					
	MW	P5	P25	P50	P75	P95	MW	P5	P25	P50	P75	P95
9	5,1	1,7	2,9	4,2	5,8	8,8	4,2	1,5	2,6	3,7	5,0	8,1
13	8,4	3,7	5,6	7,4	10,1	16,5	7,2	2,8	4,1	6,0	8,6	14,2
16	7,3	3,2	4,9	6,7	9,0	13,7	6,8	2,8	4,2	5,6	7,3	14,1

Alter in Jahren, MW= Mittelwert, P=Perzentile

HOMA-IR

Matthews et al. entwickelten das Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) als Surrogatparameter für die Insulinresistenz. Der HOMA-IR wird aus Nüchternblutglukose- und Nüchterninsulinkonzentration sowie zweier Konstanten berechnet (**Formel 6**) (*Matthews et al. 1985*).

Der HOMA-IR berechnet sich nach folgender Formel:

$$\text{HOMA - IR (mmol/l)} = \frac{\text{Insulin } (\mu\text{U/ml}) * \text{Blutzucker (mg/dl)} * 0,0555}{22,5}$$

Formel 6 Berechnung des HOMA-IR (*Matthews et al. 1985*)

Die Validierung des HOMA-IR erfolgte an Erwachsenen sowie an Kindern und Jugendlichen (*Heinze et al. 2002, Schwartz et al. 2008*). Der HOMA-IR zeigte eine gute Korrelation zu den Ergebnissen der als Goldstandard geltenden euglykämischen Clamptechnik und wird als geeigneter Surrogatparameter für Studien mit Kindern und Jugendlichen empfohlen (*Keskin et al. 2005*).

Allard et al. entwickelten 2003 pädiatrische Normwerte für den HOMA-IR (**Tabelle 3**) (*Allard et al. 2003*). Definitionsgemäß liegt bei einem HOMA-IR oberhalb der alters- und geschlechtsentsprechenden 95. Perzentile eine Insulinresistenz vor. Je höher der HOMA-IR Wert steigt, desto ausgeprägter ist die Insulinresistenz. Da nicht für jedes Alter entsprechende Referenzwerte vorlagen, wurden für diese Studie die Referenzwerte der 9-jährigen Kinder für die präpubertären Kinder, die Referenzwerte der 13-jährigen für die pubertierenden Jugendlichen und die Referenzwerte der 16-jährigen für die postpubertären Jugendlichen verwendet.

Tabelle 3 Pädiatrische Referenzwerte für den HOMA-IR (mmol/l) nach *Allard et al.* (*Allard et al. 2003*)

Alter	Mädchen						Jungen					
	MW	P5	P25	P50	P75	P95	MW	P5	P25	P50	P75	P95
9	1.13	0.34	0.63	0.90	1.29	2.07	0.95	0.33	0.55	0.83	1.15	1.88
13	1.90	0.79	1.25	1.62	2.27	3.86	1.66	0.58	0.91	1.40	2.04	3.28
16	1.60	0.68	1.03	1.42	2.01	3.10	1.55	0.61	0.94	1.28	1.69	3.31

Alter in Jahren, MW= Mittelwert, P=Perzentile

Glukosemessung

Die Glukose-Konzentration wurde mittels einer kinetischen Sauerstoffmethode unter Verwendung einer Sauerstoffelektrode von Beckman Coulter bestimmt (GLUCm, Referenznummer 472500, SYNCHRON®-Systeme, Beckman Coulter, Inc., 4300 N. Harbor Blvd., Fullerton, USA). Es erfolgte die Bestimmung aus venösem Vollblut, die gemessenen Werte wurden im Anschluss vom Labor in die venöse Glukose-Plasmakonzentration umgerechnet. Die Normwerte sind in **Tabelle 4** dargestellt.

Oraler Glukosetoleranztest

Testlösung: Accu-Chek® Dextrose-O.G-T der Firma Roche Pharma AG, Mannheim, Deutschland

Die Durchführung des oralen Glukosetoleranztestes fand nach einer mindestens 10-stündigen Nüchternperiode um 8 Uhr morgens statt. Die Patienten wurden angehalten drei Tage vor der Testdurchführung eine kohlehydratreiche Ernährung durchzuführen. Die Blutglukosemessung erfolgte venös (s.o.) vor und 120min nach Gabe von 1,75g Glukose/kg Körpergewicht (max. 75g) per os. Während des Testes hielten die Patienten körperliche Ruhe ein.

Tabelle 4 Bewertungskriterien des Blutzuckers nüchtern und im Rahmen des oralen Glukosetoleranztestes nach den Leitlinien der AGPD (Reinehr et al. 2005)

Beurteilung	Zeitpunkt	Blutzucker venöses Plasma
Normal	0 min	<100mg/dl
	2 Stunden	<140mg/dl
Gestörte Nüchternglykämie	0 min	100-125mg/dl
Gestörte Glukosetoleranz	2 Stunden	140-199mg/dl
Diabetes mellitus	0min	>125mg/dl
	2 Stunden	>199mg/dl

O min: nüchtern Blutzucker, 2 Stunden: Blutzucker 2 Stunden nach standardisierter Glukosegabe

HbA1c

Die HbA1c-Konzentration wurde mittels zweier Assays (Hb-Assay und A1c Assay, Kit Bestell Nr.650262, SYNCHRON®-Systeme, Beckman Coulter, Inc., 4300 N. Harbor Blvd., Fullerton, USA) unter Verwendung des UniCel® DxC 660i-Systems von Beckmann Coulter bestimmt. Das Hb-Reagenz dient zur kolorimetrischen Bestimmung der Gesamthämoglobin-Konzentration, mit dem A1c-Reagenz wird die HbA1c-Konzentration mittels einer turbimetrischen Immun-Inhibitions-Methode bestimmt.

Parameter der Stressachsen-Aktivierung

Kortisolmessung im Serum

Die Kortisolkonzentration im Serum wurde mittels eines Chemilumineszenz-Immunoassays mit paramagnetischen Partikeln gemessen (Access[®] Immunoassay Systems, Cortisol Referenznummer 33600, Firma Beckman Coulter Inc., Fullerton, USA). Die Blutentnahme erfolgte morgens um 8 Uhr venös. Einer möglichen Stressreaktion aufgrund der Blutentnahme wurde, z.B. durch Applikation von lokalanästhesierenden Pflastern (Emla[®]) und verbaler Beruhigung, bestmöglich entgegengewirkt.

Katecholaminmessung im 24-Stunden Sammelurin

Die Konzentration von Adrenalin und Noradrenalin im 24-Stunden Sammelurin (angesäuert mit 10 ml 25%ige HCl (Salzsäure)) wurde mittels einer Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl. high performance liquid chromatography, HPLC) mit elektrochemischem Detektor (ECD) bestimmt.

Adrenalinwerte unterhalb von 4µg/die konnten methodenbedingt nicht angegeben werden.

3.3 Statistik

Die statistische Auswertung der erhobenen Messwerte erfolgte für die gesamte Studienpopulation, sowie getrennt für Jungen und Mädchen. Weiter erfolgte eine Untersuchung der Messwerte in den einzelnen Pubertätsstadien. Errechnet wurden Mittelwerte und deren Standardabweichungen. Die Vergleiche der Mittelwerte einzelner Parameter erfolgten über einen t-Test für unabhängige Stichproben. Unterschiede zwischen den einzelnen Pubertätsstadien wurden ebenfalls mittels t-Tests für unabhängige Stichproben für die einzelnen Gruppen und Geschlechter untersucht.

Zur weiteren Differenzierung der Zusammenhänge von HOMA-IR, Insulin-, Katecholamin- und Kortisolkonzentration mit viszeralem und subkutanem Fett, Gesamtkörperfett, prozentualer Fettmasse, BMI, BMI-SDS_{LMS} und Bauchumfang sowie Alter, Geschlecht und Pubertätsstadium wurde eine linearere bivariate und partielle Korrelation nach Pearson durchgeführt und als Pearson-Korrelationskoeffizient (r) unter

Angabe der Signifikanz (p) genannt. Bei signifikanten Zusammenhängen einzelner Parameter wurden diese mittels uni- und multivariater linearer Regression weiter untersucht. Die Darstellung erfolgte mit Angabe der Signifikanz (p) und des Bestimmtheitsmaßes (r^2) als Beurteilung der Güte des Modells.

Als Niveau der statistischen Signifikanz wurde ein p -Wert $p \leq 0,05$ (*) als signifikant, $p \leq 0,01$ (**) und $p < 0,001$ (***) als hochsignifikant eingestuft. Der Grad der Korrelation verschiedener Parameter nach Pearson wurde wie folgt definiert: $r > 0-0,4$ entspricht einem geringen Zusammenhang, $r > 0,4-0,7$ einem mittleren Zusammenhang und $r > 0,7-1$ einem hohen Zusammenhang.

Alle Analysen erfolgen mit „SPSS for Windows, version 19.0 software“ (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Das Biometrischen Institut des Universitätsklinikums Eppendorf (Betreuerin Frau Herich) unterstützte in der statistischen Auswertung.

3.4. Studienablauf

Die Patienten stellten sich an zwei aufeinanderfolgenden Tagen morgens nüchtern in der Tagesklinik vor.

Tag 1: Am ersten Tag erfolgte nach ausführlicher Aufklärung über den Studienablauf und Einholung der Einwilligung der Patienten und ihrer Erziehungsberechtigten ein ärztliches Aufnahmegespräch mit Anamneseerhebung und körperlicher Untersuchung sowie Erhebung der anthropometrischen Parameter. Eine Bioimpedanzanalyse wurde durch die Ökotrophologin der Tagesklinik durchgeführt. Die erste Portion des 24-Stunden-Sammelurins wurde mit Salzsäure versetzt (um den Abbau der Katecholamine in der Probe zu verhindern) und der Behälter dann dem Patienten zur weiteren Befüllung mit einem entsprechendem Auffangbehälter mitgegeben.

Tag 2: Am Folgetag um 8 Uhr morgens erfolgte die Nüchtern-Blutentnahme sowie die Durchführung des oralen Glukosetoleranztests. Es erfolgte eine MRT-Untersuchung des Abdomens durch die radiologische Abteilung des Kinderkrankenhauses Wilhelmstift.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Studienpopulation

4.1.1 Anthropometrische Daten

Die anthropometrischen Daten für die gesamte Studienpopulation und für Jungen und Mädchen getrennt zeigt **Tabelle 5**. Neben den Mittel-, Minimal- und Maximalwerten sowie Standardabweichungen für Alter, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI) und Bauchumfang stellt die Tabelle für den BMI auch den SDS_{LMS} nach *Cole* (Cole 1990), als Maß für den Abstand zur altersentsprechenden 50. Perzentile der Parameter, dar.

Tabelle 5 Anthropometrische Daten der Studienpopulation				
	Gesamt (n=74)	Weiblich (n=32)	Männlich (n=42)	<i>p</i>
Alter (Jahre)	12,7±2,3 (8,3-17,9)	13,0±2,7 (8,3-17,9)	12,4±2,0 (8,4-15,5)	<i>ns</i>
Größe (cm)	159,1±12,3 (133,0-183,0)	158,5±11,9 (133,0-179,0)	159,5±12,7 (134,0-183,0)	<i>ns</i>
Gewicht (kg)	77,4±20,7 (42,5-127,8)	79,3±23,1 (42,5-124,0)	75,9±18,7 (43,6-127,8)	<i>ns</i>
BMI (kg/m ²)	30,0±4,5 (22,2-42,9)	30,8±5,3 (22,2-42,9)	29,3±3,7 (23,0-38,2)	<i>ns</i>
BMI- SDS_{LMS}	2,4±0,4 (1,4-3,5)	2,6±0,5 (1,8-3,5)	2,4±0,4 (1,4-3,0)	<i>ns</i>
Bauchumfang (cm)	102,3±13,2 (77,0-145,0)	103,2±14,0 (79,0-136,0)	101,7±12,7 (77,0-145,0)	<i>ns</i>
Darstellung der Mittelwerte mit Standardabweichung, Minimal- und Maximalwerten, p=Signifikanz des Geschlechtsunterschiedes im t-Test für unabhängige Stichproben, ns=nicht signifikant, BMI=Body Mass Index, SDS_{LMS}=Standardabweichung nach der LMS-Methode				

Die Unterschiede zwischen den Geschlechtern wurden mittels eines t-Tests für unabhängige Stichproben auf Signifikanz geprüft.

Mädchen waren bei Studieneinschluss etwas älter und zeigten eine breitere Altersspanne als Jungen. Sie zeigten ein höheres Gewicht, einen höheren BMI, BMI- SDS_{LMS} und Bauchumfang als Jungen (**Tabelle 5**), die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Pubertätsentwicklung

Tabelle 6 stellt die Verteilung der Studienpopulation bezüglich der einzelnen Pubertätsstadien nach Tanner und Marshall (Marshall und Tanner 1969, Marshall und Tanner 1970) und die Eingruppierung der Population in eine präpubertäre (Tanner 1), pubertäre (Tanner 2-4) und postpubertäre (Tanner 5) Untergruppe dar.

Es fanden sich im Vergleich mehr Jungen in der präpubertären und mehr Mädchen in der postpubertären Untergruppe.

Tabelle 6 Aufteilung der Population nach Pubertätsstadium			
	Gesamt (n=74)	Weiblich (n=32)	Männlich (n=42)
Einteilung nach Tannerstadium			
1	23 (31,1 %)	5 (15,6 %)	18 (42,9 %)
2	10 (13,5 %)	4 (12,5 %)	6 (14,3 %)
3	18 (24,3 %)	10 (31,2 %)	8 (19,0 %)
4	8 (10,8 %)	2 (6,3 %)	6 (14,3 %)
5	15 (20,3 %)	11 (34,4 %)	4 (9,5 %)
Einteilung nach Pubertät			
Präpubertär	23 (31,1 %)	5 (15,6 %)	18 (42,9 %)
Pubertär	36 (48,6 %)	16 (50,0 %)	20 (47,6 %)
Postpubertär	15 (20,3 %)	11 (34,4 %)	4 (9,5 %)
Anzahl der Patienten, Angabe des prozentualen Anteils an der Gesamtzahl und von Mädchen und Jungen getrennt			

Für die weiteren Auswertungen wurden die präpubertären Kinder in einer Gruppe zusammengefasst, während die pubertäre und postpubertäre Altersgruppe nach Jungen und Mädchen getrennt untersucht wurde, um den hormonellen Einflussfaktoren Rechnung zu tragen.

Dementsprechend werden die anthropometrischen Parameter der **Tabelle 5** in **Tabelle 7** nochmals unter Berücksichtigung des Pubertätsstadiums dargestellt.

Der Vergleich der Geschlechter in den einzelnen Pubertätsstadien mittels t-Test ergab, dass Jungen im pubertären Entwicklungsstadium größer ($p < 0,01$)¹ waren als Mädchen, alle anderen Parameter unterschieden sich nicht signifikant. Im Pubertätsverlauf stieg bei Mädchen der Wert für den BMI-SDS_{LMS} ($p = 0,023$) signifikant und für Größe, Gewicht, BMI und Bauchumfang hochsignifikant ($p < 0,001$) an. Bei Jungen stieg der BMI ($p = 0,003$) und Größe, Gewicht sowie Bauchumfang ($p < 0,001$) hochsignifikant an.

¹ Signifikanzniveau im t-Test für unabhängige Stichproben

Tabelle 7 Anthropometrische Parameter unter Berücksichtigung des Pubertätsstadiums

	Präpubertär	Pubertär			Postpubertär		
	Alle (n=23)	Weiblich (n=15)	Männlich (n=20)	<i>P</i>	Weiblich (n=12)	Männlich (n=4)	<i>p</i>
Alter (Jahre)	10,6±1,4 (8,3-13,6)	12,3±1,9 (8,3-15)	13,2±1,6 (9,1-15)	<i>ns</i>	15,6±1,8 (12,6-17,9)	15,0±0,4 (14,4-15,5)	<i>ns</i>
Größe (cm)	148,0±8,1 (133-164)	155,7±9,9 (135-167,5)	165,7±9,1 (143,8-181)	0,003	169,0±6,2 (157,5-179)	176,1±5,0 (172-183)	<i>ns</i>
Gewicht (kg)	61,5±12,8 (43,6-91,9)	72,3±16,5 (42,5-105)	81,2±13,8 (58-105,8)	<i>ns</i>	100,6±18,5 (66,5-124)	105,7±16,9 (89-127,8)	<i>ns</i>
BMI (kg/m ²)	27,8±3,4 (22,2-34,2)	29,4±3,9 (23,3-37,4)	29,4±3,3 (25,5-37,3)	<i>ns</i>	35,0±5,1 (26,8-42,9)	33,9±3,5 (30,1-38,2)	<i>ns</i>
BMI-SDS _{LMS}	2,4±0,4 (1,4-3)	2,4±0,4 (2-3,2)	2,3±0,4 (1,6-3)	<i>ns</i>	2,8±0,5 (2-3,5)	2,7±0,3 (2,3-3)	<i>ns</i>
Bauchumfang (cm)	93,1±9,5 (77-111)	99,6±10,4 (79-112,2)	105,3±12,1 (93,5-145)	<i>ns</i>	115,4±11,3 (97,5-136)	115,9±8,1 (106,5-126)	<i>ns</i>

Darstellung der Mittelwerte mit Standardabweichung, Minimal- und Maximalwerten, BMI=Body Mass Index, SDS_{LMS}=Standardabweichung nach der LMS-Methode, p=Signifikanz des Geschlechterunterschiedes im t-Test für unabhängige Stichproben, ns= nicht signifikant

In der Studienpopulation fanden sich je ein Mädchen und ein Jungen mit frühnormaler Pubertät, ebenso fand sich ein Mädchen mit sehr frühem Erreichen des postpubertären Entwicklungsstadiums.

Grad der Adipositas

Tabelle 8 unterteilt die Studienpopulation in Bezug auf den Schweregrad der Adipositas nach den Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft für Adipositas im Kindes- und Jugendalter (Wabitsch et al. 2013).

Tabelle 8 Aufteilung der Population nach Pubertätsstadium und Grad der Adipositas (Wabitsch et al. 2013)

	Übergewicht		Adipositas		Extreme Adipositas	
	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich
Präpubertär	1		2	8	2	10
Pubertär		2	11	12	5	6
Postpubertär		2	8	2	3	
Gesamt	1	4	21	22	10	16

Anzahl Patienten

4.1.2 Parameter der Körperkomposition und Körperfettverteilung

Bioelektrische Impedanz-Analyse

In der Bioelektrischen Impedanz-Analyse (BIA) fanden sich keine signifikanten Geschlechterunterschiede der Parameter Gesamtkörperfett und prozentualen Anteil des Körperfettes am Gewicht (**Tabelle 9**).

Tabelle 9 Bioelektrische Impedanz-Analyse der Studienpopulation				
	Gesamt (n=74)	Weiblich (n=32)	Männlich (n=42)	<i>P</i>
Gesamtkörperfett (kg)	36,0±11,4 (16,7-67,3)	37,8±13,4 (16,9-67,3)	34,7±9,7 (16,7-63,4)	<i>ns</i>
Fettmassenanteil (% des Gewichtes)	46,1±3,5 (38,3-54,3)	46,9±3,8 (38,4-54,3)	45,5±3,2 (38,3-50,8)	<i>ns</i>
Darstellung der Mittelwerte mit Standardabweichung, Minimal-und Maximalwerten, p=Signifikanz des Geschlechterunterschiedes im t-Test für unabhängige Stichproben, ns= nicht signifikant				

Die Daten für die **BIA**-Parameter im Pubertätsverlauf zeigt **Tabelle 10**.

Tabelle 10 Bioelektrische Impedanz-Analyse unter Berücksichtigung des Pubertätsstadiums							
	Präpubertär	Pubertär			Postpubertär		
	Alle (n=23)	Weiblich (n=15)	Männlich (n=20)	<i>p</i>	Weiblich (n=12)	Männlich (n=4)	<i>p</i>
Gesamt- körperfett (kg)	28,5±7,2 (16,7-32,6)	33,2±9,9 (16,9-54,8)	36,8±7,4 (26,0-50,8)	<i>ns</i>	49,7±11,7 (30,4-67,3)	48,6±11,6 (37,2-63,4)	<i>ns</i>
Fettmassenanteil (% des Gewichtes)	46,0±3,5 (38,3-50,9)	45,3±3,9 (38,4-53,5)	45,3±2,8 (38,3-50,1)	<i>ns</i>	49,0±3,2 (44,4-54,3)	45,6±3,7 (41,8-49,6)	<i>ns</i>
Darstellung der Mittelwerte mit Standardabweichung, Minimal-und Maximalwerten, p=Signifikanz des Geschlechtsunterschiedes im t-Test für unabhängige Stichproben, ns= nicht signifikant							

Vergleicht man die Daten im Pubertätsverlauf mit Hilfe des t-Testes, so nahm das **Gesamtkörperfett** mit zunehmendem Pubertätsstadium bei Jungen ($p < 0,05$) und Mädchen signifikant ($p < 0,01$) zu. Es zeigten sich keine signifikanten Geschlechtsunterschiede.

Der **prozentuale Anteil des Fettes am Körpergewicht** zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern oder im Pubertätsverlauf der Jungen. Mädchen zeigten einen signifikanten Anstieg mit zunehmendem Pubertätsstadium ($p < 0,05$).

Magnetresonanztomographie

In der Magnetresonanztomographie (MRT) zeigten die Parameter **VAT** (viszerales Fett) und **SCAT** (subkutanes Fett) keinen signifikanten Geschlechterunterschied für die gesamte Studienpopulation (**Tabelle 9**). Es fand sich bei den Jungen der Stichprobe ein signifikant höherer **VAT/SCAT-Quotienten**, im Sinne einer im Verhältnis höheren Fetteinlagerung im viszeralen als im subkutanen Fettgewebe, als bei den Mädchen ($p=0,045$).

Tabelle 11 Magnetresonanztomographie der Studienpopulation

	Gesamt (n=46)	Weiblich (n=20)	Männlich (n=26)	P
SCAT (cm ³)	395,5±96,8 (186,8-591,5)	403,2±107,6 (186,8-591,5)	389,6±89,3 (233,9-551,1)	ns
VAT (cm ³)	33,5±14,4 (7,8-67,7)	29,5±15,2 (7,8-67,7)	36,6±13,2 (11,7-67,0)	ns
Quotient VAT/SCAT (%)	8,7±3,7 (1,9-17,5)	7,5±3,5 (1,9-15,0)	9,7±3,5 (2,9-17,5)	0,045

Darstellung der Mittelwerte mit Standardabweichung, Minimal- und Maximalwerten, p=Signifikanz des Geschlechtsunterschiedes im t-Test für unabhängige Stichproben,, MRT= Magnetresonanztomographie, SCAT= Subkutanes Fett, VAT= Viszerales Fett, ns=nicht signifikant

Die MRT-Parameter zeigten eine Zunahme des **SCAT** mit Durchlaufen der Pubertät, die Unterschiede waren aber lediglich im Vergleich der präpubertären Gruppe mit den postpubertären Mädchen signifikant. Signifikante Geschlechtsunterschiede in den einzelnen Pubertätsstadien zeigten sich nicht. Das **VAT** und der **Quotient aus VAT/SCAT** zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Pubertätsstadien oder Geschlechtern in den einzelnen Pubertätsstadien (**Tabelle 12**).

Tabelle 12 Magnetresonanztomographie unter Berücksichtigung des Pubertätsstadiums

	Präpubertär	Pubertär			Postpubertär		
	Alle (n=17)	Weiblich (n=11)	Männlich (n=12)	p	Weiblich (n=5)	Männlich (n=1)	p
SCAT (cm ³)	349,2±90,2 (186,8-501,6)	405,2±108,1 (239,3-591,5)	415,5±80,0 (301,5-551,1)	ns	467,5±85,7 (377,0-561,4)	476,5	ns
VAT (cm ³)	31,6±10,6 (13,1-58,9)	30,5±11,6 (7,8-47,1)	38,5±17,2 (11,7-67,0)	ns	35,1±24,5 (11,6-67,7)	33,3	ns
Quotient VAT/ SCAT (%)	9,4±2,9 (3,6-15,4)	7,9±3,5 (1,9-15,0)	9,5±4,6 (2,9-17,5)	ns	7,2±4,5 (3,1-12,3)	7,0	ns

Darstellung der Mittelwerte mit Standardabweichung, Minimal- und Maximalwerten, SCAT= Subkutanes Fett, VAT= Viszerales Fett, p=Signifikanz des Geschlechtsunterschiedes im t-Test für unabhängige Stichproben, ns= nicht signifikant

4.1.3 Korrelation der anthropometrischen Parameter, Körperkompositions- und Körperfettverteilungsparameter untereinander

Die Parameter zeigen eine hohe Korrelation (Pearson) untereinander (Tabelle 13).

Tabelle 13 Korrelation (Pearson) der anthropometrischen Parameter, Körperkompositions- und Körperfettverteilungsparameter untereinander

	Körperhöhe (cm)	Gewicht	BMI	BMI-SDS _{LMS}	Bauchumfang	Gesamtkörperfett	Fettanteil	SCAT	VAT
Alter (Jahre)	0,861 **	0,845 **	0,655 **	0,21	0,744 **	0,788 **	0,307 **	0,589 **	0,15
Gewicht (kg)	0,872 **								
BMI (kg/m ²)	0,580 **	0,897 **							
BMI-SDS _{LMS}	0,17	0,594 **	0,854 **						
Bauchumfang (cm)	0,742 **	0,878 **	0,822 **	0,593 **					
Gesamtkörperfett (kg)	0,791 **	0,978 **	0,933 **	0,675 **	0,878 **				
Fettanteil (%)	0,264 *	0,539 **	0,697 **	0,685 **	0,587 **	0,692 **			
SCAT (cm ³)	0,568 **	0,809 **	0,888 **	0,693 **	0,824 **	0,866 **	0,627 **		
VAT (cm ³)	0,13	0,26	0,321 *	0,307 *	0,372 *	0,308 *	0,27	0,291 *	
VAT/ SCAT Quotient (%)	-0,27	-0,26	-0,22	-0,09	-0,14	-0,24	-0,12	-0,304 *	0,800 **

Darstellung des Pearson-Korrelationskoeffizienten, *=Korrelation signifikant mit p<0,05, **=Korrelation signifikant mit p<0,01, BMI=Body Mass Index, SDS_{LMS}=Standardabweichung nach der LMS-Methode, SCAT= Subkutanes Fett, VAT= Viszerales Fett

4.2. Parameter der Insulinresistenz und deren Korrelation zur Pubertät und den Parametern der Körperkomposition und -fettverteilung

Soweit nicht anders vermerkt, beziehen sich die Bezeichnungen Insulin und Blutzucker auf die nüchtern gemessenen Parameter.

In der Studienpopulation ließen sich keine signifikanten Geschlechterunterschiede hinsichtlich des Insulins und Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) erkennen (**Tabelle 14**).

Tabelle 14 Parameter der Insulinresistenz der Studienpopulation				
	Gesamt (n=74)	Weiblich (n=32)	Männlich (n=42)	<i>P</i>
Blutzucker (mg/dl)	86±18 (42-189)	85±21 (61-189)	88±14 (42-129)	<i>ns</i>
Insulin (µU/ml)	13,8±7,8 (1,0-62,1)	14,8±5,8 (5,5-27,8)	12,9±9,1 (1,0-62,1)	<i>ns</i>
HOMA-IR (mmol/l)	3,0±2,2 (0,2-17,9)	3,1±1,5 (1,1-6,4)	2,9±2,6 (0,2-17,9)	<i>ns</i>
Darstellung der Mittelwerte mit Standardabweichung, Minimal-und Maximalwerten, p=Signifikanz des Geschlechtsunterschiedes im t-Test für unabhängige Stichproben, ns= nicht signifikant				

Pathologische Befunde

Bei 38 Patienten (51%) der Studienpopulation fand sich ein Insulinwert und bei 31 Patienten (41,9%) ein HOMA-IR oberhalb der 95. Perzentile (Allard et al. 2003) als Zeichen einer Insulinresistenz.

Zur weiteren Untersuchung und Identifizierung von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 führten wir bei allen Patienten einen oralen Glukosetoleranztest und eine Bestimmung des HbA1c durch (**Tabelle 19** im Anhang). In der Studienpopulation fanden sich sieben Patienten (9,5%) mit pathologischen Werten im oralen Glukosetoleranztest. Nach den Richtlinien der AGPD (Reinehr et al. 2005) erfüllten davon drei Patienten die Diagnosekriterien eines Diabetes mellitus Typ 2 (HbA1c max. 6,4%), zwei Patienten zeigten einen erhöhten Nüchternblutzucker und zwei zeigten eine gestörte Glukosetoleranz. Die genannten Patienten wurden zur Auswertung der Daten weiter herangezogen, um die Varianz der Insulinresistenzparameter möglichst breit zu halten.

4.2.1 Korrelation zur Pubertät

Betrachtet man die Parameter des Zuckerstoffwechsels in Abhängigkeit vom Pubertätsstadium, so zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Pubertätsstadien (

Abbildung 6).

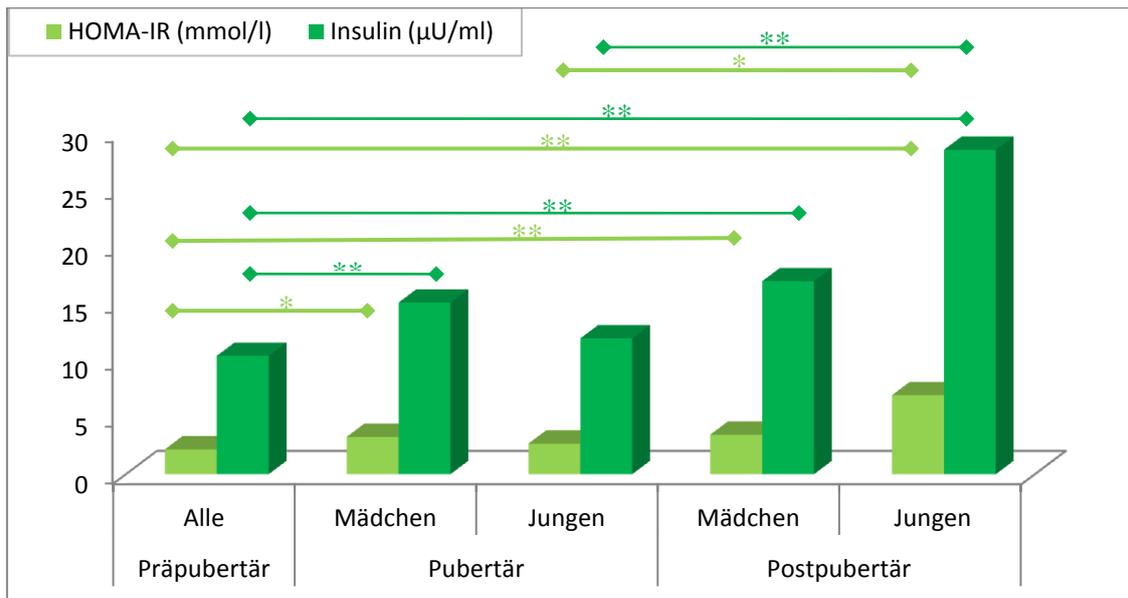


Abbildung 6 Insulinresistenzparameter unter Berücksichtigung des Pubertätsstadiums

(t-Test für unabhängige Stichproben $*=p<0,05$, $**=p<0,01$)

Bei beiden Geschlechtern zeigten sich signifikant steigende Insulin- und HOMA-IR-Werte im Pubertätsverlauf, signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern in den einzelnen Pubertätsstadien fanden sich nicht.

4.2.2 Korrelation zu den Parametern der Körperkomposition und -fettverteilung

Es bestehen signifikante Korrelationen zwischen den Parametern der Insulinresistenz und den anthropometrischen Parametern sowie den Körperkompositions- und Körperfettverteilungsparametern. Diese sind in **Abbildung 7** für das Insulin und in **Abbildung 8** für den HOMA-IR dargestellt. Nicht dargestellt ist die Korrelation des Pubertätsstadiums mit Insulin bzw. HOMA-IR ($r=0,420^{**}$ bzw. $r=0,348^{**}$)².

Zusätzlich zeigen Insulin und HOMA-IR eine hohe Korrelation untereinander ($r=0,951^{**}$).

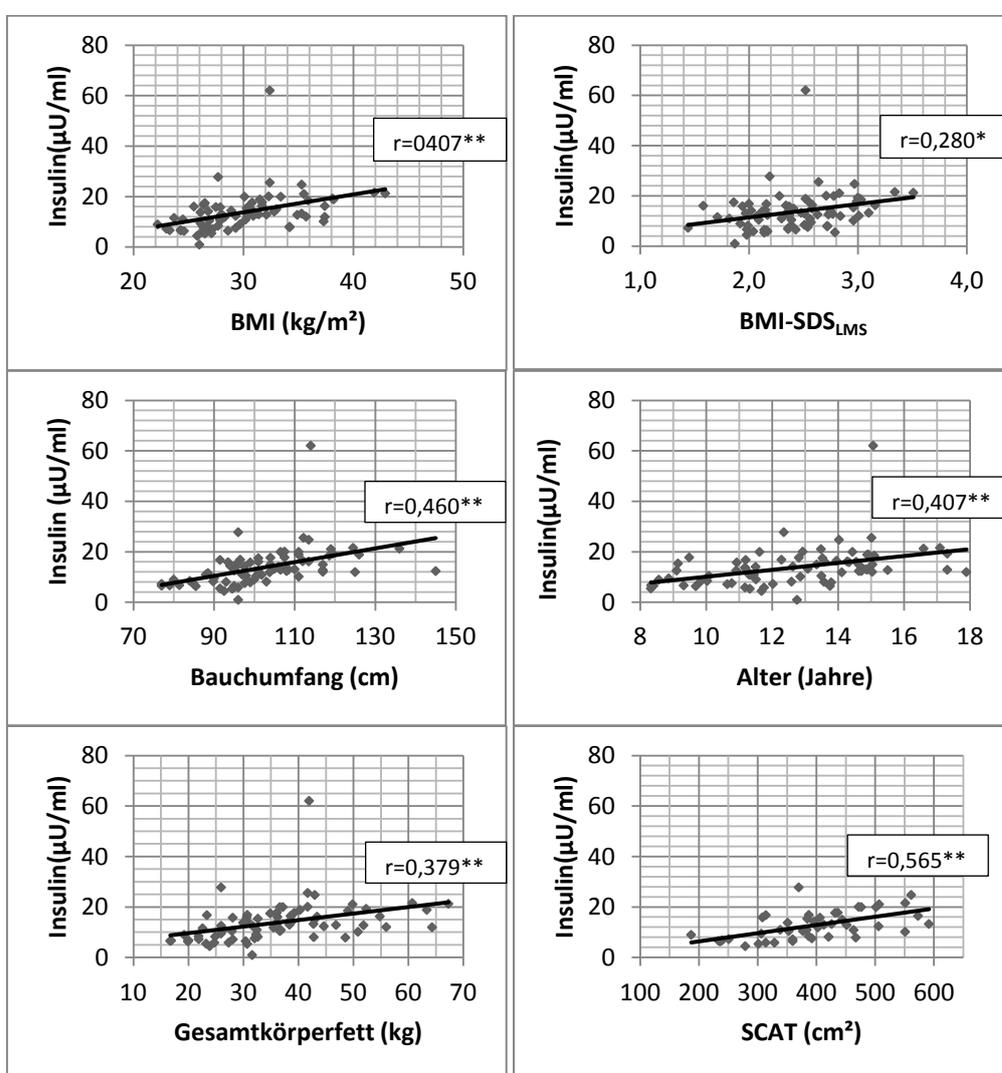


Abbildung 7 Korrelation des Insulin mit anthropometrischen Parametern und Parametern der Körperkomposition und -fettverteilung

(r =Pearson-Korrelationskoeffizient, *signifikant $p<0,05$, **signifikant $p<0,01$).

² r =Pearson-Korrelationskoeffizient, *signifikant $p<0,05$, **signifikant $p<0,01$

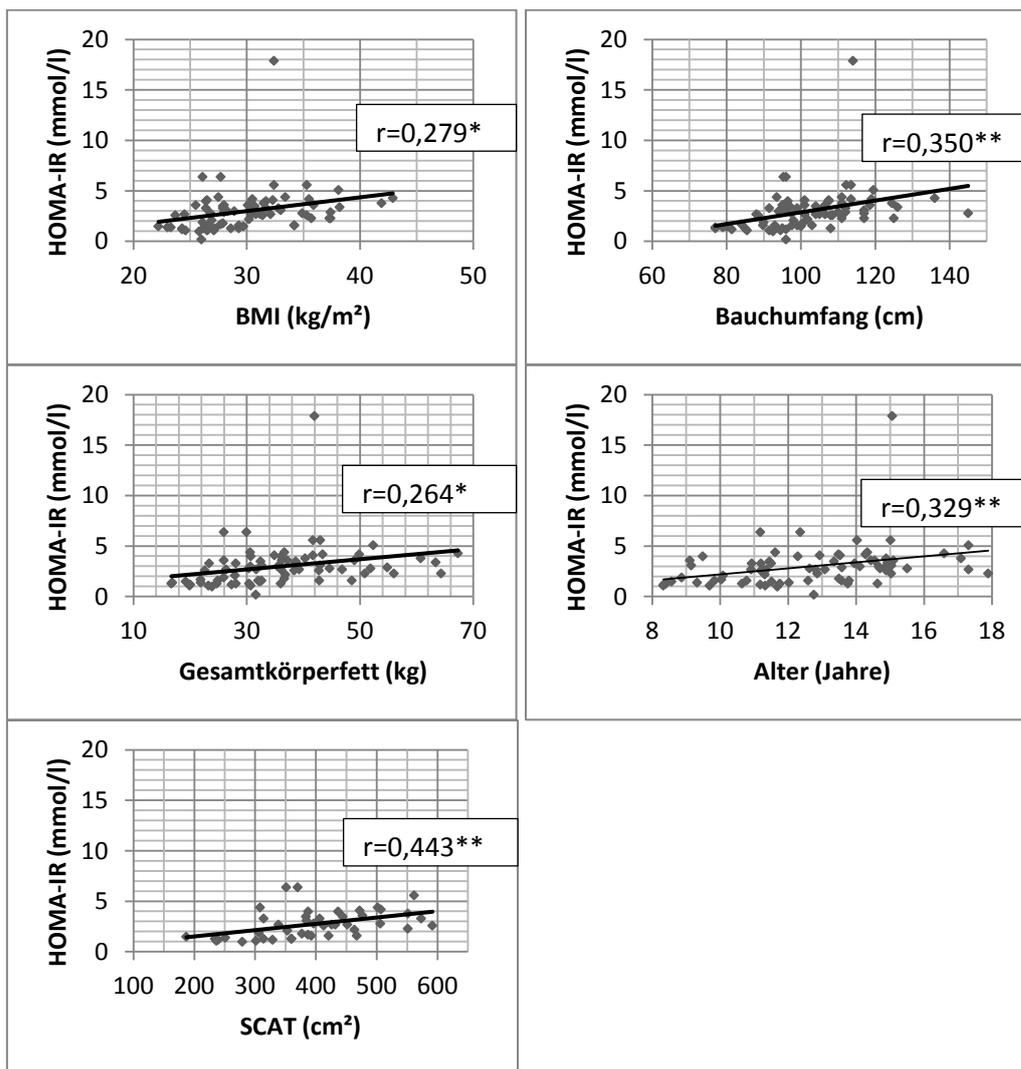


Abbildung 8 Korrelation HOMA-IR mit anthropometrischen Parametern und Parametern der Körperkomposition und -fettverteilung

(r =Pearson-Korrelationskoeffizient, *signifikant $p<0,05$, **signifikant $p<0,01$)

Um den Einfluss der Parameter der Körperfettverteilung auf die Parameter der Insulinresistenz noch genauer untersuchen zu können, wurde zunächst eine univariate, dann eine schrittweise multivariate Regressionsanalyse mit den Parametern der Insulinresistenz, d.h. Insulin und HOMA-IR, als abhängige Variable und Alter, Pubertätsstadium, Geschlecht, BMI, BMI-SDS_{LMS}, Bauchumfang, absolute Fettmasse und SCAT als unabhängige Variablen durchgeführt.

Den besten Zusammenhang zu den Insulinresistenzparametern zeigten folgende Parameter:

Die Parametern **SCAT und Geschlecht** zusammen erklärten **40,1% der Unterschiede (Varianz) in den Insulinwerten** ($p < 0,001$, $r^2 0,401$)³, das **SCAT** alleine erklärte **31,9% der Varianz des Insulins**. Untersucht man nur die anthropometrischen Parameter, erklärte der **Bauchumfang die Insulinvarianz zu 21,1%** ($p < 0,001$, $r^2 0,211$).

Die **Varianz des HOMA-IR wurde zu 19,6%** durch das **SCAT** ($p = 0,002$, $r^2 0,196$) erklärt. Untersucht man nur die anthropometrischen Parameter, erklärte auch hier der **Bauchumfang die Varianz des HOMA-IR am besten mit 12,2%** ($p = 0,002$, $r^2 0,122$).

Die **Pubertät** erklärte in der univariaten Regressionsanalyse **17,6% der Insulinvarianz** ($r^2 = 0,176$, $p < 0,001$) und **12,1% der HOMA-IR-Varianz** ($r^2 = 0,121$, $p < 0,01$). Sie verbesserte nicht die Aussagekraft in der multivariaten Regressionsanalyse.

4.2.3 Zusammenfassung:

Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Pubertät auf das Ausmaß der Insulinresistenz. Weiter zeigte sich ein signifikanter Einfluss mehrerer Parameter der Körperkomposition und -fettverteilung auf die Insulinresistenz, sowie eine hohe Korrelation der Insulinresistenzparameter untereinander. Der beste Prädiktor für die Insulinresistenz war das SCAT.

³ p=Signifikanz der Regressionsgleichung, r²= Bestimmtheitsmaßes als Beurteilung der Güte des Modells

4.3 Parameter der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse und dessen Korrelation zur Pubertät und den Parametern der Körperkomposition und Körperfettverteilung

Die Kortisolwerte als Parameter der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse zeigt **Tabelle 15**. Mädchen zeigten signifikant höhere Kortisolwerte.

Tabelle 15 Kortisolwerte der Studienpopulation

	Gesamt (n=68)	Weiblich (n=29)	Männlich (n=39)	<i>P</i>
Kortisol (µg/dl)	9,9±4,0 (3,4-22,2)	11,1±4,2 (4,8-22,2)	9,0±3,6 (3,4-20,5)	0,033

Darstellung der Mittelwerte mit Standardabweichung, Minimal-und Maximalwerten, *p*=Signifikanz des Geschlechtsunterschiedes im t-Test für unabhängige Stichproben

4.3.1 Korrelation zur Pubertät

Es konnte statistisch kein Einfluss der Pubertät auf die Kortisolwerte nachgewiesen werden.

4.3.2 Korrelation zu den Parametern der Körperkomposition und -fettverteilung

Zusammenhänge zu den Parametern der Körperkomposition und -fettverteilung konnten nicht hergestellt werden, eine Regressionsanalyse wurde daher nicht durchgeführt.

Das Kortisol zeigte eine signifikante Korrelation nach Pearson zum Geschlecht ($r=0,259^*$).

4.3.3 Zusammenfassung

Das Kortisol als Parameter der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHA-Achse) zeigte keine signifikanten Assoziationen zur Pubertät oder der Körperkomposition und -fettverteilung.

4.4 Parameter des sympathischen Nervensystems und deren Korrelation zur Pubertät und den Parametern der Körperkomposition und Körperfettverteilung

Die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin im 24-Sammelurin sind in **Tabelle 16** dargestellt. Signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern fanden sich nicht.

Tabelle 16 Katecholaminwerte der Studienpopulation im 24-Stunden Sammelurin

	Gesamt (n=73)	Weiblich (n=32)	Männlich (n=41)	<i>p</i>
Noradrenalin (µg/die)	31,5±14,0 (11-85)	29,1±14,7 (12-83)	33,5±13,2 (11-85)	<i>ns</i>
	Alle (n=42)	Weiblich (n=13)	Männlich (n=29)	
Adrenalin (µg/die)	7,6±3,3 (4-18)	6,8±3,0 (4-15)	8,0±3,4 (5-18)	<i>ns</i>

Darstellung der Mittelwerte mit Standardabweichung, Minimal- und Maximalwerten, *p*=Signifikanzniveau im t-Test für unabhängige Stichproben für den Vergleich der Geschlechter, *ns*=nicht signifikant

4.4.1 Korrelation zur Pubertät

Betrachtet man die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin in Abhängigkeit vom Pubertätsstadium, so zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Pubertätsstadien und den Geschlechtern in den jeweiligen Stadien (**Abbildung 9**).

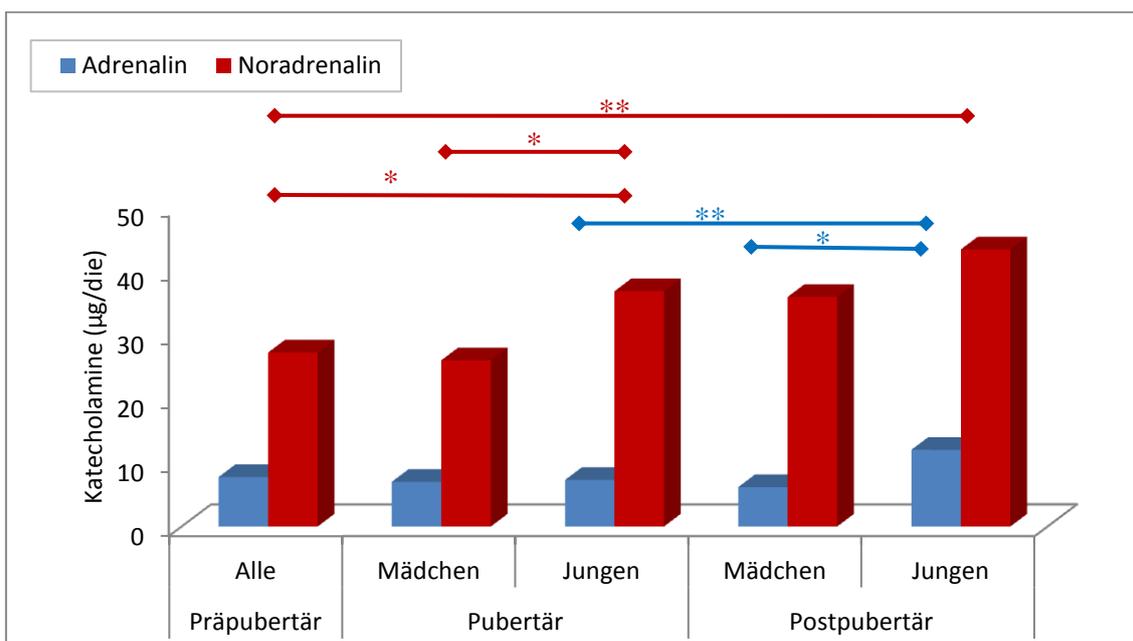


Abbildung 9 Katecholamine unter Berücksichtigung des Pubertätsstadium (t-Test für unabhängige Stichproben, *= $p < 0,05$, **= $p < 0,01$)

In der Korrelation nach Pearson zeigte sich ein geringer Zusammenhang zwischen der Pubertät und Noradrenalin ($r=0,258^*$). Passend zur signifikanten Korrelation nach Pearson zeigten Noradrenalin und Pubertät auch in der univariaten Regressionsanalyse einen gering signifikanten Zusammenhang ($r^2=0,066$, $p<0,05$). In der multivariaten Regressionsanalyse (weitere Variablen Alter, Geschlecht) zeigte die Pubertät keinen eigenständigen Einfluss mehr auf das Noradrenalin.

Das Adrenalin zeigte keine signifikante Korrelation zur Pubertät.

4.4.2 Korrelation zu den Parametern der Körperkomposition und -fettverteilung

Das Noradrenalin zeigte einen signifikanten Zusammenhang zu Bauchumfang, absoluter Fettmasse (**Abbildung 10**) und zum Alter. Das Adrenalin zeigte keine signifikanten Korrelationen.

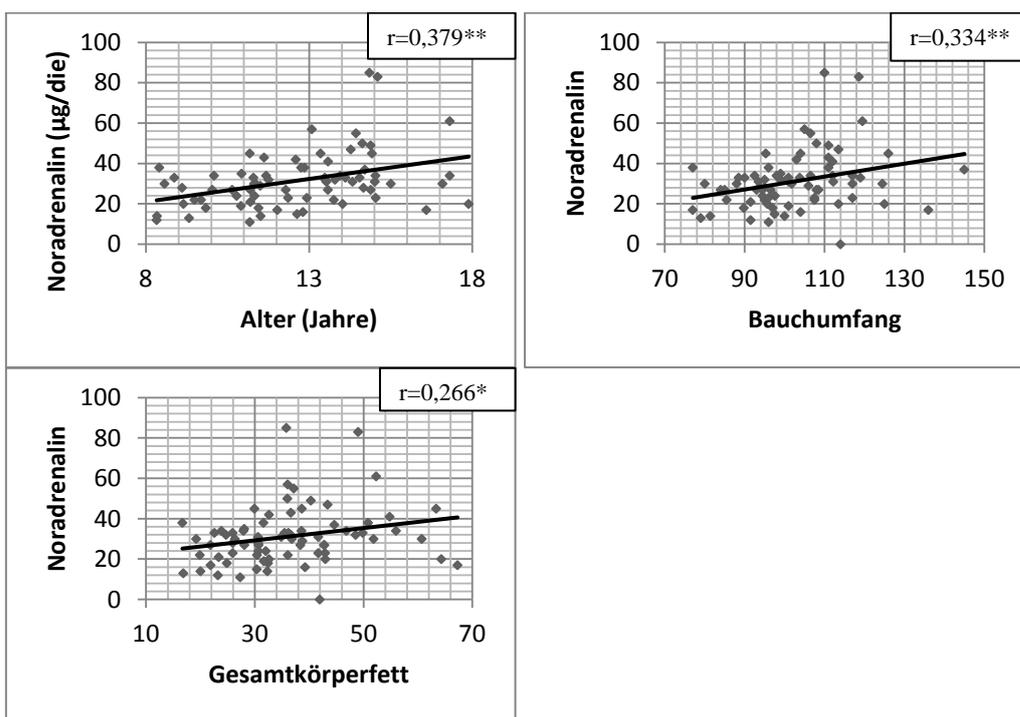


Abbildung 10 Korrelation (Pearson) von Noradrenalin mit den Parametern der Körperfettverteilung und dem Alter

(r =Korrelationskoeffizient, *signifikant $p<0,05$, **signifikant $p<0,001$)

Die multivariate schrittweise Regressionsanalyse wurde mit zwei Schwerpunkten durchgeführt. Es wurde 1. der Einfluss der Parameter der Körperkomposition und -fettverteilung auf Noradrenalin und Adrenalin und 2. vice versa geprüft.

1. In der multivariaten schrittweisen Regressionsanalyse mit Bauchumfang und Gesamtkörperfett als abhängiger Variable und Alter, Geschlecht, Pubertätsstadium, Noradrenalin als unabhängige Variablen, zeigten sich keine signifikanten Gleichungen mit Noradrenalin. Die beste Vorhersagekraft zeigte das Alter, es erklärte **54,9% der Varianz des Bauchumfanges** ($p < 0,001$, $r^2 0,549$) und **62,1% der Varianz des Gesamtkörperfettes** ($p < 0,001$, $r^2 0,621$).
2. In der multivariaten schrittweisen Regressionsanalyse mit Noradrenalin als abhängiger Variable und Alter, Geschlecht, Pubertätsstadium, Bauchumfang und Gesamtkörperfett als unabhängige Variablen, zeigte sich für das Noradrenalin folgende signifikante Gleichung: Die beste Vorhersagekraft zeigten das **Alter** und **Geschlecht**, sie erklärten **19% der Varianz des Noradrenalins** ($p = 0,001$, $r^2 0,129$). Parameter der Körperkomposition oder -fettverteilung zeigten keine signifikanten Zusammenhänge zum Noradrenalin in der Regressionsanalyse.

4.4.3 Zusammenfassung

Die Pubertät zeigte in dieser Studienpopulation einen signifikanten Einfluss auf das Noradrenalin in der Korrelation nach Pearson. Weiter fanden sich Hinweise für einen Zusammenhang zwischen dem Bauchumfang bzw. Gesamtkörperfett und Noradrenalin. Die Hypothese, dass eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems zu einer Adipositas führt bzw. die Adipositas zu einer Aktivierung dieser führt, konnte in der Regressionsanalyse aber nicht bestätigt werden. Lediglich das Alter und Geschlecht zeigten einen signifikanten Zusammenhang zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems.

4.5 Korrelation der Parameter der Insulinresistenz zu den Parametern der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse und des sympathischen Nervensystems

Es fand sich keine signifikante Korrelation zwischen Noradrenalin oder Kortisol mit den Parametern der Insulinresistenz (Insulin, HOMA-IR) in der bivariaten Korrelation nach Pearson. Korrigiert man jedoch in der partiellen Korrelation für das Pubertätsstadium und Geschlecht, zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen Kortisol und Insulin ($r=0,345^*$) bzw. HOMA-IR ($r=0,444^{**}$).

Weiter zeigte sich eine signifikante positive bivariate Korrelation (Pearson) zwischen HOMA-IR und Adrenalin ($r=0,310^*$).

In der multivariaten Regressionsanalyse mit Adrenalin oder Kortisol als abhängige Variablen und Alter, Geschlecht, Pubertätsstadien, Insulin und HOMA-IR als unabhängige Variablen war der Einfluss nicht mehr nachweisbar.

5 Diskussion

5.1 Korrelation der Insulinresistenz zur Pubertät und Parametern der Körperkomposition und Körperfettverteilung

Die Insulinresistenz ist eine bekannte Komorbidität bei Übergewichtigen und Adipositas. Sie nimmt nach heutigem Wissensstand eine zentrale Rolle in der Entwicklung weiterer adipositasassoziierter Komorbiditäten ein (Reaven 2011).

In der vorliegenden Studie fand sich ein hoher Anteil von Patienten mit erhöhtem Insulin (51%) und Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) (41,9%). Die Insulinresistenz (HOMA-IR > 95er Perzentile (Allard et al. 2003)) zeigte sich bei Jungen und Mädchen gleichermaßen. Sie trat in allen Pubertätsstadien, sowie bei übergewichtigen, adipösen und extrem adipösen Probanden auf. Im Vergleich zu den hier erhobenen Daten fanden *Von Berghes et al.* in einer deutschen Studie sogar bei 54% ihrer Patienten eine Insulinresistenz (von Berghes et al. 2011).

Die Insulinresistenz ist damit eine häufige Komorbidität bei übergewichtigen und adipösen Kinder und Jugendlichen. Sie findet sich bereits bei Übergewicht und im präpubertären Status.

5.1.1 Insulinresistenz und Pubertät

Ein Einfluss der Pubertät auf die Insulinresistenz ist bereits in der Literatur mehrfach sowohl für normalgewichtige, wie auch für adipöse Kinder und Jugendliche vorbeschrieben (Allard et al. 2003, Amiel et al. 1986).

In der Analyse der vorliegenden Daten zeigten präpubertäre Kinder die niedrigsten Insulin- und HOMA-IR-Werte. Die Werte im pubertären Stadium waren vergleichsweise höher und stiegen in der Gruppe der postpubertären Probanden nochmals an. In der univariaten Regressionsanalyse stellte sich passend hierzu die Pubertät als signifikanter Vorhersageparameter ($p=0,002$) für die Insulinresistenz dar. Es fanden sich Patienten mit Insulinresistenz, d.h. mit erhöhtem HOMA-IR (Allard et al. 2003), in allen Pubertätsstadien.

Abweichend von den Ergebnissen dieser Studie berichten andere Autoren von einem Absinken der Insulinresistenz postpubertär. Als Erstbeschreiber wiesen *Amiel et al.*

bereits 1986 erstmalig eine Insulinresistenz bei pubertären Jugendlichen im Vergleich zu präpubertären und postpubertären Probanden nach (Amiel et al. 1986). Diese Ergebnisse wurden in weiteren Studien bestätigt (Allard et al. 2003, Pilia et al. 2009). *Pilia et al.* konnten zusätzlich zeigen, dass der HOMA-IR bei adipösen Kindern während der Pubertät stärker als bei normalgewichtigen Kindern ansteigt und am Ende der Pubertät nicht auf das präpubertäre Niveau zurückfällt (Pilia et al. 2009).

Die Abweichung der vorliegenden Ergebnisse von denen anderer Autoren kann z.B. durch die Vorselektierung der Studienpopulation (BMI >90'er Perzentile) bedingt sein, da somit keine Normalverteilung abgebildet werden kann. Zum anderen sind die vorliegenden Studiendaten einer Querschnittuntersuchung entnommen. Die Beurteilung entwicklungsbedingter Phänomene wie der Pubertät ist dadurch, insbesondere bei einer relativ kleinen Studienpopulation, erschwert. Aus dieser Untersuchung können daher nur Hinweise für mögliche Kausalzusammenhänge gewonnen werden. Hinzu kommt, dass die Probanden der kleineren postpubertären Gruppe im Schnitt einen höheren BMI-SDS_{LMS}, höheres Gesamtkörperfett und subkutanes Fettgewebe (SCAT) aufweisen. Zusätzlich zeigte ein postpubertärer Junge eine sehr ausgeprägte Insulinresistenz (HOMA-IR 17,9mmol/l). Diese Gründe könnten die höhere Insulinresistenz der postpubertären Gruppe erklären (siehe folgendes Kapitel).

Zusätzlich zu o.g. Abweichungen von der Literatur sollte kritisch angemerkt werden, dass in der vorliegenden Analyse mindestens 82,4% der Insulinvarianz und 87,9% des HOMA-IR durch andere Parameter als dem Pubertätsstadium beeinflusst wurden. Die Pubertät zeigte eine hohe Korrelation zu den Körperkompositionsparametern und, im Vergleich mit diesen, nur einen geringen eigenen Prädiktionswert. Die Pubertät stellt damit einen signifikanten, aber bei Weitem nicht ausschließlichen Einflussfaktor für die Insulinresistenz dar. Bei der Untersuchung übergewichtiger und adipöser Kinder und Jugendlicher kann und sollte daher der Pubertätsstatus bei der Abschätzung des Risikos möglicher Komorbiditäten mit einbezogen werden. Der physiologischen Insulinresistenz in der Pubertät muss dabei Rechnung getragen werden. Weiter sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass bereits Kinder mit präpubertärem Entwicklungsstatus eine Insulinresistenz aufweisen können und damit ein hohes Risiko tragen, an weiteren Komorbiditäten zu erkranken.

5.1.2 Insulinresistenz und Körperkomposition sowie Körperfettverteilung

Eine weitere Fragestellung dieser Studie beschäftigt sich mit dem Einfluss der Körperkomposition und – fettverteilung auf die Insulinresistenz.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der beste Vorhersageparameter sowohl für das Insulin, wie auch für den HOMA-IR, das auf Höhe von L4/L5 per MRT gemessene subkutane Fettgewebe (SCAT) ist. Der beste anthropometrische Prädiktor für Insulin und HOMA-IR ist der Bauchumfang, er zeigt aber einen deutlich schlechteren Prädiktionswert. Nach den Ergebnissen dieser Studie sollte der Bauchumfang, als einfacher und überall verfügbarer Parameter, bei der Vorstellung eines übergewichtigen oder adipösen Kindes gemessen werden. Trotz der besseren Vorhersagekraft der aufwendigen MRT-Untersuchung für die Insulinresistenz ist diese nicht ubiquitär verfügbar und damit als Screeningparameter nicht geeignet. Für wissenschaftliche Untersuchungen ist aber nach den hier erhobenen Daten die Messung von SCAT und VAT weiter sinnvoll.

Die Ergebnisse anderer Publikationen sind mit dieser Studie nur eingeschränkt vergleichbar, da sie sich unterschiedlicher Methoden zur Messung der Körperkomposition (z.B. Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) und Computertomographie (CT)) sowie verschiedener Messorte (z.B. gesamtes Abdomen, Einzelschicht am Umbilikus) für das viszerale (VAT) und subkutane Fett (SCAT) bedienen, zusätzlich werden unterschiedliche Altersgruppen und Pubertätsstadien untersucht. Daher überrascht es nicht, dass die publizierten Studien keine Kongruenz zeigen. Analog zu den dargestellten Ergebnissen kommen *Maffeis et al.* zu dem Ergebnis, dass bei präpubertären Kindern die Insulinresistenz positiv mit dem **SCAT** (gemessen per MRT an L4/L5) korrelierte, nicht aber mit dem VAT (*Maffeis et al.* 2008). Die vorliegende Studie erweiterte das Altersspektrum um pubertäre und postpubertäre Jugendliche, korrigierte die Ergebnisse für das Pubertätsstadium und fand vergleichbare Ergebnisse. *Kim et al.* fanden hingegen eine signifikante Korrelation von **SCAT und VAT** zum HOMA-IR (*Kim und Park* 2008), während andere Autoren einen signifikanten Zusammenhang von Insulinkonzentration (*Cruz et al.* 2002) und HOMA-IR (*Taksali et al.* 2008) zum VAT, aber nicht zum SCAT fanden.

Im Gegensatz zur Datenlage bei Erwachsenen, welche einen Zusammenhang zwischen viszeralem Fett und Insulinresistenz propagiert (*McLaughlin et al.* 2011), ist dies bei

Kindern und Jugendlichen nicht eindeutig belegt, auch wenn viele Studien das VAT hervorheben. Die mehrdeutige Datenlage könnte dadurch entstehen, dass sich das VAT erst im Laufe der Kindheit entwickelt bzw. erst im Laufe der Kindheit und Adoleszenz Einfluss auf den Insulinstoffwechsel nimmt. In der vorliegenden Studie zeigte die Ausprägung des VAT keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Pubertätsstadien, was einer Zunahme des VAT im Laufe der Kindheit und Adoleszenz entgegen spricht. Das SCAT nahm im Trend mit dem Pubertätsstadium zu, die Unterschiede waren aber bei der untersuchten Anzahl Probanden nicht signifikant. Beide Fettkompartimente zeigten keinen signifikanten Geschlechterunterschied. Die Literatur zu diesem Thema ist widersprüchlich und es wurden bisher lediglich zwei prospektive Longitudinalstudien publiziert. In einer der Studien wird ein unverändertes VAT bei einer signifikanten Zunahme des SCAT beschrieben (Brambilla et al. 1999), die zweite Studie berichtet über eine Zunahme beider Fettkompartimente, konnte aber zeigen, dass Jungen im Vergleich deutlich mehr VAT, Mädchen aber deutlich mehr SCAT, zunahmen (Fox et al. 2000). Beide Studien untersuchten nur eine kleine Studienpopulation von max. 42 Probanden. Weitere Longitudinalstudien mit einer größeren Studienpopulation wären sinnvoll, um die Fragestellung weiter zu untersuchen. Eine Kenntnis über den Entwicklungsprozess des VAT und SCAT vom Kindes- bis ins Erwachsenenalter könnte es ermöglichen, die für Komorbiditäten gefährdeten Kinder frühzeitig zu identifizieren bzw. Aufschluss über den bestmöglichen Zeitpunkt einer therapeutischen Intervention zu geben.

Betrachtet man den Zusammenhang **anthropometrischer Parameter** mit Parametern der Insulinresistenz besteht auch hier Uneinigkeit über die beste Vorhersagekraft einzelner Parameter. Zusätzlich erschweren verschiedene Messorte des Bauchumfanges (z.B. Höhe der größten Einziehung oder der Mitte zwischen Rippenbogen und Darmbeinkamm, am Umbilikus) den Vergleich der Studien. Die Mehrzahl der Publikationen berichten über ein steigendes Risiko für eine Insulinresistenz bei zunehmendem Bauchumfang (Bassali et al. 2010, Krekoukia et al. 2007). *Maffeis et al.* fanden, im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, eine signifikante Korrelation zwischen Bauchumfang und Insulin nach Korrektur für Alter und Pubertätsstadium (Maffeis et al. 2003). *Watts et al.* postulierten, dass im Vergleich mit anderen anthropometrischen Parametern der Bauchumfang besser zur Identifizierung insulinresistenzgefährdeter Kinder geeignet sei als der BMI-SDS_{LMS} (Watts et al. 2008).

Passend dazu fanden *Lee et al.*, dass der Bauchumfang auch bei Korrektur für die BMI-Perzentile signifikant mit der Insulinresistenz und dem gesamten und abdominellen Fett korreliert (*Lee et al. 2006*). Es finden sich aber auch Publikationen in denen der Bauchumfang keinen Vorteil gegenüber der Vorhersagekraft des BMI für eine Insulinresistenz zeigte (*Kotlyarevska et al. 2011*).

Auffällig ist in der vorliegenden Studie die im Vergleich stärkere Korrelation von Bauchumfang und SCAT zur Insulinresistenz, während das Gesamtkörperfett nur einen geringeren und das VAT keinen signifikanten Einfluss hatte. Dies könnte darauf hinweisen, dass evtl. bei Kindern und Jugendlichen nicht relevant ist, ob die Fettdepots subkutan oder viszeral liegen, sondern dass, wie von *Barat et al.* postuliert, ein erhöhter Fettanteil am Körperstamm entscheidend ist (*Barat et al. 2007*).

Auch sollte bei sämtlichen Diskussionen über die beste Vorhersagekraft eines einzelnen Körperkompositionsparameters für die Insulinresistenz die hohe Korrelation der Parameter untereinander nicht außer Acht gelassen werden. Diese erschwert die Identifizierung eines einzigen, unabhängig signifikanten Prädiktionsparameters deutlich. Übereinstimmend mit dieser These zeigten alle anthropometrischen Parameter dieser Studie eine positive Korrelation zur Insulinresistenz. Es ist daher sinnvoll, sich nicht allein auf den Bauchumfang zur Risikoabschätzung zu beschränken, sondern auch weiter andere anthropometrische Parameter zu nutzen.

Aufgrund der zentralen Rolle der Insulinresistenz in der Entwicklung adipositasassoziierter Komorbiditäten sind weitere Studien mit größerem Patientenkollektiv sinnvoll, um die Rolle der Körperfettverteilung zu klären. Die MRT-Untersuchung bleibt weiter spezialisierten Zentren vorbehalten. Einfache anthropometrische Parameter zeigen nach den hier erhobenen Daten und den Ergebnissen weiterer Studien (*Maffeis et al. 2003*) ein deutlich geringeres Vorhersagepotential für die Insulinresistenz, sollten aber aufgrund der unproblematischen Verfügbarkeit weiter im Fokus künftiger Untersuchungen stehen. Die Fragestellung der vorliegenden Studie beschränkte sich in Bezug auf die Insulinresistenz auf die Körperkomposition und -fettverteilung sowie die Pubertät als mögliche Einflussfaktoren. Zusätzliche Konfounder (z.B. chronische Inflammation, Steatosis hepatis) sollten mit in weitere, idealerweise longitudinal angelegte Studien einbezogen werden. Dies könnte die Identifikation von Risikogruppen erleichtern und

eine frühzeitige therapeutische Intervention, z.B. in Form einer Teilnahme an einem Gewichtsabnahmeprogramm, bei gefährdeten Kindern und Jugendlichen ermöglichen.

5.2 Korrelation der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse mit der Pubertät und den Parametern der Körperkomposition und Körperfettverteilung

5.2.1 Kortisol und Pubertät

Das morgendliche Serum-Kortisol als Parameter der Aktivierung der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse (HHA-Achse) zeigte in dieser Studie keine Korrelation zum Pubertätsstadium. Es ließ sich aber ein Geschlechterunterschied mit höheren Kortisolwerten bei den Mädchen ($p < 0,05$) erkennen.

Ein Vergleich der vorliegenden Daten mit anderen Studien ist durch unterschiedliche Untersuchungsmethoden der HHA-Achse (z.B. Speichel-Kortisol) erschwert. Die Ergebnisse dieser Studie stimmen für die pubertierende Untergruppe mit den Daten von *Netherton et al.* für das dort untersuchte Speichel-Kortisol überein (*Netherton et al.* 2004). Die übrige Datenlage ist auf dem untersuchten Gebiet mehrdeutig. Es finden sich Publikationen, die über Hinweise für einen signifikanten Einfluss der Pubertät (*Kiess et al.* 1995) auf das Speichel-Kortisol berichten, aber auch solche, die den Einfluss von Pubertät und Geschlecht auf das Kortisol (Serum) negieren (*Knutsson et al.* 1997). Alle zitierten Studien, inklusive der hier Diskutierten, sind Querschnittstudien mit einer Probandenzahl von max. 235 Kindern und Jugendlichen. Eine Aussage über pubertätsbedingte Veränderung ist damit nur bedingt zu treffen. Einzig *Knutsson et al.* untersuchten bei einer Subgruppe von 28 Kindern in einer Longitudinalstudie die Serum-Kortisolwerte (2-7 Bestimmungen/Proband) in verschiedenen Pubertätsstadien und konnten keinen Einfluss der Pubertät feststellen (*Knutsson et al.* 1997).

Aufgrund der uneinheitlichen Datenlage wären weitere Longitudinalstudien mit großer Patientenzahl und einheitlichen Messmethoden des Kortisols sinnvoll, um die Frage nach dem Einfluss der Pubertät und des Geschlechtes auf die HHA-Achsen-Aktivität zu klären.

5.2.2 Kortisol und Körperkomposition sowie Körperfettverteilung

In der Literatur finden sich Hinweise für einen Zusammenhang zwischen der Körperkomposition und –fettverteilung mit der Aktivierung der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse (Bose et al. 2009).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten keine Korrelation zwischen dem morgendlichen Serum-Kortisol und den Parametern der Körperkomposition und Körperfettverteilung. Auch korrigiert für Pubertät, Alter und Geschlecht fanden sich keine Zusammenhänge.

Die Hypothese, dass eine Aktivierung der HHA-Achse zur Adipositas führen kann, konnte mit den angewandten Messmethoden damit nicht bestätigt werden. Auch konnte umgekehrt kein Einfluss der Adipositas auf die HHA-Achse nachgewiesen werden. Wenn man davon absieht, dass die Hypothese unzutreffend sein kann, könnte z.B. ein unterschiedlich hoher Stresspegel der Probanden bei der Blutentnahme ursächlich für die fehlende Korrelation sein, auch wenn dieser möglichst minimal gehalten wurde. Ferner könnte die Varianz des Kortisol so gering sein, dass sie mit der Anzahl der Probanden dieser Studie keine Signifikanz ergab.

Die Datenlage zur Korrelation von Körperkompositionsparametern und der Aktivierung der HHA-Achse bei Kindern und Jugendlichen ist widersprüchlich und dünn. Die Studien bedienen sich unterschiedlicher Messmethoden für die Körperkomposition (z.B. DEXA, CT, MRT) und die HHA-Achse (Speichel, Serum, Urin) mit Bestimmung der Kortisolwerte über unterschiedliche Messzeiträume und zu verschiedenen Tageszeiten. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist damit deutlich erschwert. Auch könnten die unterschiedlichen Messmethoden Ursache für die diskrepanten Ergebnisse der Studien sein. So fanden *Misra et al.* einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen **SCAT** und nächtlicher Serum-Kortisolkonzentration (Misra et al. 2008). *Kiess et al.* fanden einen Anstieg der morgendlichen Speichel-Kortisolwerte mit **Gewicht** und **BMI** (Kiess et al. 1995). *Knutsson et al.* hingegen fanden **keinen Einfluss** der Körperkomposition auf das Serumkortisol (Knutsson et al. 1997), während *Soriano-Rodriguez et al.* über einen **negativen Zusammenhang** zwischen **BMI-SDS** und dem morgendlichen Serum-Kortisol berichten (Soriano-Rodriguez et al. 2010). Interessant sind die Ergebnisse der kleinen Longitudinalstudie von *Knutsson et al.*, welche eine hohe interindividuelle Streuung der Kortisolwerte bei innerindividueller Stabilität

zeigten, unabhängig von Pubertätsstadium, Geschlecht und Körperkomposition (Knutsson et al. 1997). Diese Ergebnisse, zusammen mit der o.g. differierenden Studienlage, werfen die Frage nach weiteren Konfoundern der HHA-Achsen-Aktivität auf.

Da die Körperkompositions- und Körperfettverteilungsparameter keine reproduzierbare Korrelation mit dem Kortisol zeigen, wird im Erwachsenenbereich in neuen Studien postuliert, dass nicht ein verändertes zirkulierendes Kortisol, sondern zellspezifische Veränderungen im Kortisol-Metabolismus ursächlich für den Zusammenhang zwischen Adipositas und HHA-Achsen-Aktivierung sind. Ein besonderes Augenmerk liegt zurzeit auf der vermehrten interzellulären Glukokortikoid-Reaktivierung, katalysiert durch das Enzym 11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Typ 1 (HSD1) im Fettgewebe (De Sousa Peixoto et al. 2008, Morton 2010, Wamil et al. 2011). Ebenfalls vermutet wird eine gesteigerte Sensitivität auf Glukokortikoide bei viszeraler Adipositas (Andrews et al. 2002). Untersuchungen wie oben genannt bleiben aber zurzeit noch spezialisierten Zentren vorbehalten.

Da die Datenlage zur Korrelation von HHA-Achse und Körperkomposition bzw. Körperfettverteilung keine Kongruenz zeigt, wären weitere Studien zu diesem Thema sinnvoll. Idealerweise sollten diese als Longitudinalstudien mit größerem Patientenkollektiv und einheitlichen Messmethoden des Kortisols, z.B. mittels stressfreier Speichelbestimmung, erfolgen. Diese Studien könnten zu einer frühzeitigen Identifizierung gefährdeter Patienten beitragen und damit eine gezielte Therapie, z.B. in Form von stressreduzierenden Programmen, ermöglichen.

5.3 Korrelation des sympathischen Nervensystems mit der Pubertät und den Parametern der Körperkomposition und Körperfettverteilung

Zusammenhang zwischen sympathischem Nervensystem der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse und deren Korrelation zur Pubertät und den Parametern der Körperkomposition und Körperfettverteilung

5.3.1 Katecholamine und Pubertät

Als Parameter der Aktivität des sympathischen Nervensystems wurden Noradrenalin und Adrenalin für diese Studie untersucht und auf eine Korrelation mit der Pubertät geprüft.

In der Auswertung der Daten zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Noradrenalinausscheidung über die Pubertätsstadien und mit zunehmendem Alter bei beiden Geschlechtern. Mädchen wiesen eine signifikant niedrigere Noradrenalinausscheidung auf als Jungen. In der Regressionsanalyse bestätigten sich die Hinweise für einen Einfluss der Pubertät auf das Noradrenalin nicht. Signifikant blieb jedoch der Einfluss von Alter und Geschlecht. Aufgrund der hohen Korrelation von Pubertät und Alter wäre eine erneute Untersuchung der Fragestellung mit einer größeren Studienpopulation sinnvoll, um für die Korrelationseffekte besser korrigieren zu können. Die Adrenalinausscheidung zeigte keine Korrelation zu Alter, Geschlecht oder Pubertätsstadium.

Die in dieser Studie gefundene altersabhängige Ausscheidung von Katecholaminen ist von mehreren Autoren vorbeschrieben (Abeling et al. 1984, Moyer et al. 1979, Premel-Cabic et al. 1986), es fanden sich dort aber keine Geschlechterunterschiede. Eine Publikation, welche auch die Pubertätsentwicklung in die Untersuchung der 24h-Katecholaminausscheidung im Urin einbezieht, fand sich nicht. *Weise et al.* untersuchten aber den Einfluss der Pubertät auf die Serum-Katecholaminen bei 80 gesunden Kindern und Jugendlichen (5-17 Jahre). Sie fanden einen deutlich abfallenden Serumspiegel des Adrenalins mit zunehmendem Alter und Pubertätsstadium, während die Serumspiegel des Noradrenalins mit zunehmendem Alter und Pubertät anstiegen (*Weise et al.* 2002). Die Arbeitsgruppe fand keinen Geschlechterunterschied beim Noradrenalin. Beim Adrenalin zeigten die Mädchen deutlich niedrigere Werte im Vergleich zu den Jungen. Daher postulierten *Weise et al.*, dass die Katecholamine eine Rolle im komplexen Prozess der Pubertät spielen. Inwieweit diese Ergebnisse

reproduzierbar sind, müssen weitere Studien klären. Diese sollten bevorzugt als Longitudinalstudien angelegt werden, um den möglichen Einfluss der Pubertät auf die Aktivität des sympathischen Nervensystems zu klären. Auch könnte eine begleitende psychologische Diagnostik (z.B. validierte Fragebögen) nützlich sein.

5.3.2 Katecholamine und Körperkomposition sowie Körperfettverteilung

Bei Erwachsenen wird Stress, und damit die Aktivierung des sympathischen Nervensystems, mit der Entstehung einer betont viszeralen Adipositas in Verbindung gebracht (Leonetti et al. 1991).

In der vorliegenden Analyse stieg die Noradrenalinausscheidung mit zunehmender Fettmasse und Bauchumfang, sowie Alter und Pubertätsstadium signifikant an. In der Regressionsanalyse ist ein Einfluss von Fettmasse und Bauchumfang nicht mehr nachweisbar, es bestätigt sich aber der Zusammenhang (siehe auch 5.3.1) von Noradrenalin zu Alter und Geschlecht. Die Pubertät zeigte keinen signifikanten Einfluss. Ein Zusammenhang zwischen der Adrenalinausscheidung und den Parametern der Körperkomposition konnte nicht hergestellt werden.

Die vorliegenden Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Noradrenalinausscheidung unabhängig von der Fettmasse mit dem Alter zunimmt. Ob dies ein alleiniges Phänomen der physiologischen Entwicklung oder ein Zeichen für ansteigenden Stress, z.B. in Schule oder Peer Group, mit zunehmendem Alter darstellt, kann in dieser Studie nicht geklärt werden. Fettmasse, Bauchumfang und Alter zeigten eine hohe Korrelation untereinander. Dies kann die Identifizierung einer dieser Parameter als eigenständigen Vorhersageparameter erschweren. Da sich aus den vorliegenden Daten zunächst Hinweise für einen Zusammenhang zwischen der Adipositas und der Aktivierung des sympathischen Nervensystems ergaben, wäre es sinnvoll dieser Fragestellung mit größerem Patientenkollektiv nochmals nachzugehen.

Vergleichbare Studien, die den Zusammenhang zwischen Körperkomposition bzw. Körperfettverteilung und Katecholaminausscheidung bei Kindern und Jugendlichen untersuchen, sind nicht bekannt. Die bereits im vorigen Kapitel erwähnte Studie von *Weise et al.* untersuchte die Plasma-Katecholaminkonzentrationen und fand eine Assoziation von hohem BMI-SDS und niedrigen Adrenalin-Spiegeln. Eine Korrelation

von Noradrenalin zur Körperkomposition fand sich nicht. Die Autoren postulieren, dass „Katecholamine eine Rolle im komplexen Prozess der Pubertätsentwicklung spielen können“ und eine Verbindung zwischen Pubertät, Körperfettanteil und sympathischer Aktivität bestehe (Weise et al. 2002).

Die Literatur bei Erwachsenen bietet Hinweise für eine Assoziation zwischen der Katecholaminausscheidung und viszeraler Adipositas (Leonetti et al. 1991) bzw. Bauchumfang und BMI (De Pergola et al. 2008, Lee et al. 2001). Einige Autoren gehen, neben interindividuellen Unterschieden in der Stressantwort, von geschlechtsspezifischen Unterschieden im Anstieg von Katecholaminen nach Stress aus (Seematter et al. 2005).

Weitere Studien mit einem größeren Studienkollektiv, auch hier ggf. in Verbindung mit psychologischer Diagnostik, sind sinnvoll, um die Zusammenhänge zwischen Adipositas und der aktiven Stressantwort bei Kindern und Jugendlichen zu untersuchen. Denn nur die Kenntnis der Genese adipositasassoziiierter Komorbiditäten ermöglicht eine Entwicklung neuer präventiver und therapeutische Ansätze.

5.4 Korrelation zwischen Insulinresistenz und der Aktivierung der Stressachsen

Bei einer akuten Aktivierung der Stressachsen entsteht eine physiologische Insulinresistenz. Im Hinblick auf den zunehmenden chronischen Stress in der heutigen Gesellschaft (Chandola et al. 2006, Raikkonen et al. 2007) wird die Frage aufgeworfen, ob auch bei einer chronischen Aktivierung der Stressachsen, unabhängig von einer Adipositas, einer Insulinresistenz entsteht.

5.4.1 Insulinresistenz und HHA-Achse

Unter Einbeziehung von Alter und Geschlecht zeigte sich eine signifikante Korrelation (Pearson) zwischen Kortisol und Insulin bzw. HOMA-IR. In der Regressionsanalyse konnte, am ehesten aufgrund der zu geringen Probandenzahl, dieser Zusammenhang nicht mehr dargestellt werden. Auch könnte eine geringe Kortisolvarianz oder eine

stressbedingte Erhöhung des Kortisols bei der Blutentnahme ursächlich für die fehlende Signifikanz in der Regressionsanalyse sein.

Eine positive Korrelation von Kortisol und Insulinresistenzparametern bei übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen ist von anderen Autoren vorbeschrieben (Adam et al. 2010, Reinehr und Andler 2004). Die Autoren propagieren, dass Kortisol bereits in jungen Jahren zu einer Reduktion der Insulin-Sensitivität bei Adipösen beiträgt.

Insgesamt ist die Datenlage zu dieser Fragestellung ungenügend. Größere Studien sollten erfolgen um den Zusammenhang zwischen Kortisol und Insulinresistenz bei adipösen Kindern und Jugendlichen zu untersuchen. Ein longitudinal angelegtes Studiendesign hätte den zusätzlichen Vorteil, für die von *Knutsson et al.* postulierte mögliche innerindividuelle Stabilität bei interindividueller Schwankung der Kortisolwerte (Knutsson et al. 1997) korrigieren zu können (siehe 5.2.2) und sollte daher präferiert werden.

5.4.2 Insulinresistenz und sympathisches Nervensystem

In der Analyse der Daten fand sich keine Korrelationen vom HOMA-IR oder Insulin zum Noradrenalin. Es fand sich aber eine signifikante Korrelation ($p < 0,05$) zwischen Adrenalin und HOMA-IR, diese ließ sich in der Regressionsanalyse aber nicht als signifikant bestätigen. Korrelationen zwischen Adrenalin und Insulin fanden sich nicht. Da die Adrenalinausscheidungen aufgrund von Limitationen der laborchemischen Nachweisbarkeit erst ab einem Wert von $4\mu\text{g}/\text{die}$ in diese Studie eingeflossen sind, kann dieses Ergebnis nur bedingt gewertet werden. Eine weitere Studie mit größerer Probandenzahl und ggf. verfeinerter Messtechnik wäre sinnvoll, um die Reproduzierbarkeit des Ergebnisses zu überprüfen.

Vergleichbare Studien mit Kindern und Jugendlichen finden sich nicht. Bei Erwachsenen beschäftigen sich mehrere Autoren mit der Fragestellung einer Korrelation sympathischer Aktivität und der Insulinresistenz. Es wird eine signifikante Korrelation zwischen Noradrenalin- bzw. Adrenalinausscheidung und dem Nüchtern-Insulin beschrieben (De Pergola et al. 2008). Weiter wird postuliert, dass eine bestehende Insulinresistenz die sympathische Aktivität stimuliert (Landsberg 2005) und

dass diese Insulineffekte bei Hormonwerten im physiologischen Bereich aufträten (Hausberg et al. 1995).

Laut *Lee et al.* besteht eine komplexe Interaktion zwischen Insulin und dem sympathoadrenalen System bei Erwachsenen, welche zu weiteren Komorbiditäten führen könne (Lee et al. 2001). Aufgrund des zunehmenden Stresses im Kindes- und Jugendalter (Wille et al. 2008) wären weitere größere Studien sinnvoll, um den Einfluss auch in dieser Altersgruppe zu klären und ggf. geeignete Präventivmaßnahmen zu ergreifen. Präventivmaßnahmen könnten z.B. Schulungsprogramme oder gezielte psychosoziale Unterstützung gefährdeter Kinder sein.

6 Zusammenfassung

Es zeigt sich in der täglichen Arbeit mit adipösen Kindern und Jugendlichen, dass ein Verständnis der Genese von Komorbiditäten wichtig ist, um gefährdete Patienten frühzeitig zu identifizieren und gezielt Interventionen anbieten zu können.

In dieser Studie konnte dargestellt werden, dass sowohl der Pubertätsstatus als auch die Parameter der Körperfettverteilung (v.a. SCAT und Bauchumfang) eine signifikante positive Korrelation zur Insulinresistenz zeigten. Zusätzlich konnte bereits bei präpubertären wie auch bei „nur“ übergewichtigen Probanden ein hoher Anteil von Patienten mit Insulinresistenz identifiziert werden. Aufgrund der zentralen Rolle der Insulinresistenz in der Entwicklung weiterer adipositasassoziierter Komorbiditäten sollte bei Kindern und Jugendlichen daher bereits frühzeitig, insbesondere bei hohem SCAT-Depot und großem Bauchumfang, an eine mögliche Insulinresistenz gedacht werden. Dies ermöglicht eine frühzeitige therapeutische Intervention bei gefährdeten Kindern und, im Idealfall, die Verhinderung weiterer Komorbiditäten.

Entgegen der Studienhypothese konnte kein eindeutiger Einfluss der Adipositas auf die Aktivierung der Stressachsen nachgewiesen werden. Es zeigten sich aber Hinweise für einen positiven Zusammenhang zwischen der Aktivierung der HHA-Achse und der Insulinresistenz, und damit indirekt auch zur Adipositas. Ein nachweisbarer Zusammenhang zwischen der Aktivierung der HHA-Achse und der Pubertät oder Körperfettverteilung fand sich aber in dieser Studienpopulation nicht.

Im Bereich der sympathischen Stressachse zeigte das Noradrenalin signifikante Korrelationen zu Alter und Geschlecht, sowie Hinweise für einen positiven Zusammenhang zwischen Noradrenalin und Pubertät, Fettmasse sowie Bauchumfang. Ob dieses Phänomen der physiologischen Entwicklung entspricht, adipositasassoziiert ist oder auf vermehrten Stress, z.B. in Schule, Freizeit oder Peer-Group, zurückzuführen ist, sollte in weiteren Studien näher untersucht werden. Aufgrund der möglichen Relevanz für eine Gesellschaft, in der der umweltbedingte Stress kontinuierlich zunimmt, sollten weitere, größere Studien zu diesem Thema erfolgen. Diese Studien könnten insbesondere durch zusätzlichen Einsatz psychologischer Testmethoden (z.B. evaluierter Fragebögen) an Aussagekraft gewinnen.

7 Verzeichnisse

7.1 Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle 1</u> Klassifikation des BMI bei Kindern und Jugendlichen (Kromeyer-Hauschild et al. 2001)	15
<u>Tabelle 2</u> Pädiatrische Referenzwerte für Insulin ($\mu\text{U/ml}$) im Serum adaptiert nach <i>Allard et al.</i> (Allard et al. 2003)	22
<u>Tabelle 3</u> Pädiatrische Referenzwerte für den HOMA-IR (mmol/l) nach <i>Allard et al.</i> (Allard et al. 2003)	23
<u>Tabelle 4</u> Bewertungskriterien des Blutzuckers nüchtern und im Rahmen des oralen Glukosetoleranztestes nach den Leitlinien der AGPD (Reinehr et al. 2005)	24
<u>Tabelle 5</u> Anthropometrische Daten der Studienpopulation	27
<u>Tabelle 6</u> Aufteilung der Population nach Pubertätsstadium	28
<u>Tabelle 7</u> Anthropometrische Parameter unter Berücksichtigung des Pubertätsstadiums	29
<u>Tabelle 8</u> Aufteilung der Population nach Pubertätsstadium und Grad der Adipositas (Wabitsch et al. 2013).....	29
<u>Tabelle 9</u> Bioelektrische Impedanz-Analyse der Studienpopulation	30
<u>Tabelle 10</u> Bioelektrische Impedanz-Analyse unter Berücksichtigung des Pubertätsstadiums	30
<u>Tabelle 11</u> Magnetresonanztomographie der Studienpopulation	31
<u>Tabelle 12</u> Magnetresonanztomographie unter Berücksichtigung des Pubertätsstadiums	31
<u>Tabelle 13</u> Korrelation (Pearson) der anthropometrischen Parameter, Körperkompositions- und Körperfettverteilungsparameter untereinander	32
<u>Tabelle 14</u> Parameter der Insulinresistenz der Studienpopulation	33
<u>Tabelle 15</u> Kortisolwerte der Studienpopulation.....	38
<u>Tabelle 16</u> Katecholaminwerte der Studienpopulation im 24-Stunden Sammelurin	39
<u>Tabelle 17</u> BMI-Perzentilen für Jungen mit Auflistung der Faktoren „L“ und „S“ zur Berechnung des BMI- SDS_{LMS} nach <i>Cole et al.</i> (Cole 1990), sowie der Perzentilen 50, 90, 97 und 99,5 nach <i>Kromeyer-Hauschild et al.</i> (Kromeyer-Hauschild et al. 2001)....	65
<u>Tabelle 18</u> BMI-Perzentilen für Mädchen mit Auflistung der Faktoren „L“ und „S“ zur Berechnung des BMI- SDS_{LMS} nach <i>Cole et al.</i> (Cole 1990), sowie der Perzentilen 50, 90, 97 und 99,5 nach <i>Kromeyer-Hauschild et al.</i> (Kromeyer-Hauschild et al. 2001)....	66

<u>Tabelle 19</u> Parameter des oralen Glukosetoleranztestes und des HbA1c für die Studienpopulation.....	66
---	----

7.2 Abbildungsverzeichnis

<u>Abbildung 1</u> Auswahl der Studienpopulation	14
<u>Abbildung 2</u> Elektrodenpositionierung und Lagerung zur BIA-Messung	17
<u>Abbildung 3</u> Konturlinien und Gewebeeinteilung mit Hippo-Fat TM	20
<u>Abbildung 4</u> Histogramm in Hippo-Fat TM	21
<u>Abbildung 5</u> Fettmaske in Hippo-Fat TM	21
<u>Abbildung 6</u> Insulinresistenzparameter unter Berücksichtigung des Pubertätsstadiums	34
<u>Abbildung 7</u> Korrelation des Insulin mit anthropometrischen Parametern und Parametern der Körperkomposition und -fettverteilung.....	35
<u>Abbildung 8</u> Korrelation HOMA-IR mit anthropometrischen Parametern und Parametern der Körperkomposition und -fettverteilung.....	36
<u>Abbildung 9</u> Katecholamine unter Berücksichtigung des Pubertätsstadium	39
<u>Abbildung 10</u> Korrelation (Pearson) von Noradrenalin mit den Parametern der Körperfettverteilung und dem Alter	40

7.3 Formelverzeichnis

<u>Formel 1</u> Berechnung des Body Mass Index (BMI).....	15
<u>Formel 2</u> Berechnung des BMI-SDS _{LMS} (Cole 1990)	16
<u>Formel 3</u> Bestimmung des Gesamtkörperwassers.....	18
<u>Formel 4</u> Errechnung der Magermasse.....	18
<u>Formel 5</u> Errechnung des Gesamtkörperfettes	18
<u>Formel 6</u> Berechnung des HOMA-IR (Matthews et al. 1985)	23

7.5 Literaturverzeichnis

- Abeling, N. G., van Gennip, A. H., Overmars, H., Voute, P. A. (1984) Simultaneous determination of catecholamines and metanephrines in urine by HPLC with fluorometric detection. *Clin Chim Acta* 137(2): 211-226.
- Adam, T. C., Hasson, R. E., Ventura, E. E., Toledo-Corral, C., Le, K. A., Mahurkar, S., Lane, C. J., Weigensberg, M. J., Goran, M. I. (2010) Cortisol is negatively associated with insulin sensitivity in overweight Latino youth. *J Clin Endocrinol Metab* 95(10): 4729-4735.
- Allard, P., Delvin, E. E., Paradis, G., Hanley, J. A., O'Loughlin, J., Lavallee, C., Levy, E., Lambert, M. (2003) Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents. *Clin Chem* 49(4): 644-649.
- Amiel, S. A., Sherwin, R. S., Simonson, D. C., Lauritano, A. A., Tamborlane, W. V. (1986) Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 315(4): 215-219.
- Andrews, R. C., Herlihy, O., Livingstone, D. E., Andrew, R., Walker, B. R. (2002) Abnormal cortisol metabolism and tissue sensitivity to cortisol in patients with glucose intolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 87(12): 5587-5593.
- Barat, P., Gayard-Cros, M., Andrew, R., Corcuff, J. B., Jouret, B., Barthe, N., Perez, P., Germain, C., Tauber, M., Walker, B. R., Mormede, P., Duclos, M. (2007) Truncal distribution of fat mass, metabolic profile and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in prepubertal obese children. *J Pediatr* 150(5): 535-539, 539 e531.
- Bassali, R., Waller, J. L., Gower, B., Allison, J., Davis, C. L. (2010) Utility of waist circumference percentile for risk evaluation in obese children. *Int J Pediatr Obes* 5(1): 97-101.
- Bellizzi, M. C., Dietz, W. H. (1999) Workshop on childhood obesity: summary of the discussion. *Am J Clin Nutr* 70(1 Part 2): 173-175.
- Berenson, G. S. (2002) Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease. The Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol* 90(10C): 3L-7L.
- Bergmann, K. E., Mensink, G. B. (1999) Körpermaße und Übergewicht. *Gesundheitswesen*: S115-120.
- Bjorntorp, P. (2001) Heart and soul: stress and the metabolic syndrome. *Scand Cardiovasc J* 35(3): 172-177.
- Bose, M., Olivan, B., Laferrere, B. (2009) Stress and obesity: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in metabolic disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 16(5): 340-346.
- Brambilla, P., Manzoni, P., Agostini, G., Beccaria, L., Ruotolo, G., Sironi, S., Del Maschio, A., Chiumello, G. (1999) Persisting obesity starting before puberty is associated with stable intraabdominal fat during adolescence. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23(3): 299-303.
- Cali, A. M., Caprio, S. (2009) Ectopic fat deposition and the metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Horm Res* 71 Suppl 1: 2-7.
- Chandola, T., Brunner, E., Marmot, M. (2006) Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *BMJ* 332(7540): 521-525.
- Chiarelli, F., Marcovecchio, M. L. (2008) Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol* 159 Suppl 1: S67-74.

- Cole, T. J. (1990) The LMS method for constructing normalized growth standards. *Eur J Clin Nutr* 44(1): 45-60.
- Cruz, M. L., Bergman, R. N., Goran, M. I. (2002) Unique effect of visceral fat on insulin sensitivity in obese Hispanic children with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25(9): 1631-1636.
- De Pergola, G., Giorgino, F., Benigno, R., Guida, P., Giorgino, R. (2008) Independent influence of insulin, catecholamines, and thyroid hormones on metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 16(11): 2405-2411.
- De Sousa Peixoto, R. A., Turban, S., Battle, J. H., Chapman, K. E., Seckl, J. R., Morton, N. M. (2008) Preadipocyte 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is a keto-reductase and contributes to diet-induced visceral obesity in vivo. *Endocrinology* 149(4): 1861-1868.
- DeFronzo, R. A. (1992) Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia* 35(4): 389-397.
- Demerath, E. W., Ritter, K. J., Couch, W. A., Rogers, N. L., Moreno, G. M., Choh, A., Lee, M., Remsberg, K., Czerwinski, S. A., Chumlea, W. C., Siervogel, R. M., Towne, B. (2007) Validity of a new automated software program for visceral adipose tissue estimation. *Int J Obes (Lond)* 31(2): 285-291.
- Despres, J. P. (2006) Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med* 38(1): 52-63.
- Dörhöfer, R., Pirlich, M. (2005a) Messtechnik. In: *Das B.I.A.-Kompendium. Data Input GmbH (Hrg.), 2. Aufl., Digitaldruck Darmstadt GmbH&Co.KG, Darmstadt, 44-46.*
- Dörhöfer, R., Pirlich, M. (2005b) Physikalische Grundlagen der B.I.A. In: *Das B.I.A.-Kompendium. Data Input GmbH (Hrg.), 2. Aufl., Digitaldruck Darmstadt GmbH&Co.KG, Darmstadt, 5-16.*
- Drapeau, V., Therrien, F., Richard, D., Tremblay, A. (2003) Is visceral obesity a physiological adaptation to stress? *Panminerva Med* 45(3): 189-195.
- Fox, K. R., Peters, D. M., Sharpe, P., Bell, M. (2000) Assessment of abdominal fat development in young adolescents using magnetic resonance imaging. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24(12): 1653-1659.
- Fredriks, A. M., van Buuren, S., Fekkes, M., Verloove-Vanhorick, S. P., Wit, J. M. (2005) Are age references for waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio in Dutch children useful in clinical practice? *Eur J Pediatr* 164(4): 216-222.
- Hausberg, M., Mark, A. L., Hoffman, R. P., Sinkey, C. A., Anderson, E. A. (1995) Dissociation of sympathoexcitatory and vasodilator actions of modestly elevated plasma insulin levels. *J Hypertens* 13(9): 1015-1021.
- Heinze, E., Horn, T., Wabitsch, M., Wudy, S., Sorgo, W., Homoki, J. (2002) Bestimmung von Insulinresistenz und Insulinsensitivität bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 150(9): 1095-1100.
- Keskin, M., Kurtoglu, S., Kendirci, M., Atabek, M. E., Yazici, C. (2005) Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *Pediatrics* 115(4): e500-503.
- Kiess, W., Meidert, A., Dressendorfer, R. A., Schriever, K., Kessler, U., König, A., Schwarz, H. P., Strasburger, C. J. (1995) Salivary cortisol levels throughout childhood and adolescence: relation with age, pubertal stage, and weight. *Pediatr Res* 37(4 Pt 1): 502-506.

- Kim, J. A., Park, H. S. (2008) Association of abdominal fat distribution and cardiometabolic risk factors among obese Korean adolescents. *Diabetes Metab* 34(2): 126-130.
- Knutsson, U., Dahlgren, J., Marcus, C., Rosberg, S., Bronnegard, M., Stiern, P., Albertsson-Wikland, K. (1997) Circadian cortisol rhythms in healthy boys and girls: relationship with age, growth, body composition, and pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab* 82(2): 536-540.
- Kotlyarevska, K., Wolfgram, P., Lee, J. M. (2011) Is waist circumference a better predictor of insulin resistance than body mass index in U.S. adolescents? *J Adolesc Health* 49(3): 330-333.
- Krekoukia, M., Nassis, G. P., Psarra, G., Skenderi, K., Chrousos, G. P., Sidossis, L. S. (2007) Elevated total and central adiposity and low physical activity are associated with insulin resistance in children. *Metabolism* 56(2): 206-213.
- Kromeyer-Hauschild, K., Wabitsch, M., Kunze, D. (2001) Perzentile für den Body Mass Index für Kinder im Alter von 0 bis 18 Jahren. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 149: 807-818.
- Kurth, B. (2012) Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS). *Bundesgesundheitsblatt*(55): 980-990.
- Kurth, B. M., Schaffrath Rosario, A. (2007) Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt* 50(5-6): 736-743.
- Kyrou, I., Chrousos, G. P., Tsigos, C. (2006) Stress, visceral obesity, and metabolic complications. *Ann N Y Acad Sci* 1083: 77-110.
- Kyrou, I., Tsigos, C. (2007) Stress mechanisms and metabolic complications. *Horm Metab Res* 39(6): 430-438.
- Landsberg, L. (2005) Insulin resistance and the metabolic syndrome. *Diabetologia* 48(7): 1244-1246.
- Lee, S., Bacha, F., Gungor, N., Arslanian, S. A. (2006) Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J Pediatr* 148(2): 188-194.
- Lee, Z. S., Critchley, J. A., Tomlinson, B., Young, R. P., Thomas, G. N., Cockram, C. S., Chan, T. Y., Chan, J. C. (2001) Urinary epinephrine and norepinephrine interrelations with obesity, insulin, and the metabolic syndrome in Hong Kong Chinese. *Metabolism* 50(2): 135-143.
- Leonetti, D. L., Bergstrom, R. W., Shuman, W. P., Wahl, P. W., Jenner, D. A., Harrison, G. A., Fujimoto, W. Y. (1991) Urinary catecholamines, plasma insulin and environmental factors in relation to body fat distribution. *Int J Obes* 15(5): 345-357.
- Maffeis, C., Corciulo, N., Livieri, C., Rabbone, I., Trifiro, G., Falorni, A., Guerraggio, L., Peverelli, P., Cuccarolo, G., Bergamaschi, G., Di Pietro, M., Grezzani, A. (2003) Waist circumference as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls. *Eur J Clin Nutr* 57(4): 566-572.
- Maffeis, C., Manfredi, R., Trombetta, M., Sordelli, S., Storti, M., Benuzzi, T., Bonadonna, R. C. (2008) Insulin sensitivity is correlated with subcutaneous but not visceral body fat in overweight and obese prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 93(6): 2122-2128.
- Mancia, G., Bousquet, P., Elghozi, J. L., Esler, M., Grassi, G., Julius, S., Reid, J., Van Zwieten, P. A. (2007) The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 25(5): 909-920.

- Manolopoulos, K. N., Karpe, F., Frayn, K. N. (2010) Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes* 34(6): 949-959.
- Marshall, W. A., Tanner, J. M. (1969) Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 44(235): 291-303.
- Marshall, W. A., Tanner, J. M. (1970) Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 45(239): 13-23.
- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., Turner, R. C. (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28(7): 412-419.
- McLaughlin, T., Lamendola, C., Liu, A., Abbasi, F. (2011) Preferential fat deposition in subcutaneous versus visceral depots is associated with insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 96(11): 2011-0615.
- Mensink, G. B. M., Lampert, T., Bergmann, E. (2005) Übergewicht und Adipositas in Deutschland 1984–2003. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 48(12): 1348-1356.
- Misra, M., Bredella, M. A., Tsai, P., Mendes, N., Miller, K. K., Klibanski, A. (2008) Lower growth hormone and higher cortisol are associated with greater visceral adiposity, intramyocellular lipids, and insulin resistance in overweight girls. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295(2): E385-392.
- Morton, N. M. (2010) Obesity and corticosteroids: 11beta-hydroxysteroid type 1 as a cause and therapeutic target in metabolic disease. *Mol Cell Endocrinol* 316(2): 154-164.
- Moyer, T. P., Jiang, N. S., Tyce, G. M., Sheps, S. G. (1979) Analysis for urinary catecholamines by liquid chromatography with amperometric detection: methodology and clinical interpretation of results. *Clin Chem* 25(2): 256-263.
- Netherton, C., Goodyer, I., Tamplin, A., Herbert, J. (2004) Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone in relation to puberty and gender. *Psychoneuroendocrinology* 29(2): 125-140.
- Peeke, P. M., Chrousos, G. P. (1995) Hypercortisolism and obesity. *Ann N Y Acad Sci* 771: 665-676.
- Pham, D. L., Prince, J. L. (1999) Adaptive fuzzy segmentation of magnetic resonance images. *IEEE Trans Med Imaging* 18(9): 737-752.
- Pilia, S., Casini, M. R., Foschini, M. L., Minerba, L., Musiu, M. C., Marras, V., Civolani, P., Loche, S. (2009) The effect of puberty on insulin resistance in obese children. *J Endocrinol Invest* 32(5): 401-405.
- Positano, V., Gastaldelli, A., Sironi, A. M., Santarelli, M. F., Lombardi, M., Landini, L. (2004) An accurate and robust method for unsupervised assessment of abdominal fat by MRI. *J Magn Reson Imaging* 20(4): 684-689.
- Poskitt, E. M. (1995) Defining childhood obesity: the relative body mass index (BMI). European Childhood Obesity group. *Acta Paediatr* 84(8): 961-963.
- Premel-Cabic, A., Turcant, A., Allain, P. (1986) Normal reference intervals for free catecholamines and their acid metabolites in 24-h urines from children, as determined by liquid chromatography with amperometric detection. *Clin Chem* 32(8): 1585-1587.
- Raikkonen, K., Matthews, K. A., Kuller, L. H. (2007) Depressive symptoms and stressful life events predict metabolic syndrome among middle-aged women: a comparison of World Health Organization, Adult Treatment Panel III, and International Diabetes Foundation definitions. *Diabetes Care* 30(4): 872-877.

- Reaven, G. M. (1988) Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37(12): 1595-1607.
- Reaven, G. M. (2011) Insulin resistance: from bit player to centre stage. *Canadian Medical Association Journal* 183(5): 536-537.
- Reinehr, T. (2005) Folgeerkrankungen der Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Witten/Herdecke [Online im Internet], URL: <http://www.aga.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=321>. [Stand: 25.11.2013, 16:45]
- Reinehr, T., Andler, W. (2004) Cortisol and its relation to insulin resistance before and after weight loss in obese children. *Horm Res* 62(3): 107-112.
- Reinehr, T., Widhalm, K., Tiedjen, U., van Egmond-Fröhlich, A., Kromeyer-Hauschild, K., Warschburger, P., Jaeschke, R., Wabitsch, M., Danne, T., Holterhus, P.-M., Lepler, R., Marg, W., Näke, A., Neu, A., Petersen, M. (2005) Statement der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter und der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie bezüglich Glukosetoleranzstörungen und Diabetes mellitus Typ 2 im Kindes- und Jugendalter. [Online im Internet], URL: http://www.diabetes-kinder.de/modularx/include/module/dateimanager/data/glukostoleranzstoerungen_und_diabetes_mellitus_typ_2_im_kindес-_und_jugendalter.pdf. [Stand: 25.11.2013, 17:00]
- Ruiz, J. R., Rizzo, N. S., Ortega, F. B., Loit, H. M., Veidebaum, T., Sjostrom, M. (2007) Markers of insulin resistance are associated with fatness and fitness in school-aged children: the European Youth Heart Study. *Diabetologia* 50(7): 1401-1408.
- Schnabel, O. (2009) Berliner Längsschnittstudie zum Wachstumsverlauf 0- bis 5-jähriger Kinder. Med. Dissertation, Medizinischen Fakultät der Charité, Universitätsmedizin Berlin
- Schwartz, B., Jacobs, D. R., Jr., Moran, A., Steinberger, J., Hong, C. P., Sinaiko, A. R. (2008) Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures. *Diabetes Care* 31(4): 783-788.
- Seematter, G., Binnert, C., Tappy, L. (2005) Stress and metabolism. *Metab Syndr Relat Disord* 3(1): 8-13.
- Serdula, M. K., Ivery, D., Coates, R. J., Freedman, D. S., Williamson, D. F., Byers, T. (1993) Do obese children become obese adults? A review of the literature. *Prev Med* 22(2): 167-177.
- Shen, W., Wang, Z., Punyanita, M., Lei, J., Sinav, A., Kral, J. G., Imielinska, C., Ross, R., Heymsfield, S. B. (2003) Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obes Res* 11(1): 5-16.
- Soriano-Rodriguez, P., Osiniri, I., Grau-Cabrera, P., Riera-Perez, E., Prats-Puig, A., Carbonell-Alferez, M., Schneider, S., Mora-Maruny, C., De Zegher, F., Ibanez, L., Bassols, J., Lopez-Bermejo, A. (2010) Physiological concentrations of serum cortisol are related to vascular risk markers in prepubertal children. *Pediatr Res* 68(5): 452-455.
- Strain, G. W., Zumoff, B., Strain, J. J., Levin, J., Fukushima, D. K. (1980) Cortisol production in obesity. *Metabolism* 29(10): 980-985.
- Syme, C., Abrahamowicz, M., Leonard, G. T., Perron, M., Pitiot, A., Qiu, X., Richer, L., Totman, J., Veillette, S., Xiao, Y., Gaudet, D., Paus, T., Pausova, Z. (2008) Intra-abdominal adiposity and individual components of the metabolic syndrome in adolescence: sex differences and underlying mechanisms. *Arch Pediatr Adolesc Med* 162(5): 453-461.

- Taksali, S. E., Caprio, S., Dziura, J., Dufour, S., Cali, A. M., Goodman, T. R., Papademetris, X., Burgert, T. S., Pierpont, B. M., Savoye, M., Shaw, M., Seyal, A. A., Weiss, R. (2008) High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype. *Diabetes* 57(2): 367-371.
- Tsatsoulis, A., Fountoulakis, S. (2006) The Protective Role of Exercise on Stress System Dysregulation and Comorbidities. *Ann N Y Acad Sci* 1083(1): 196-213.
- Vague, J. (1947) La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med* 55(30): 339.
- von Berghes, C., Brabant, G., Biebermann, H., Krude, H., Wiegand, S. (2011) Proinsulin and the proinsulin/insulin ratio in overweight and obese children and adolescents: relation to clinical parameters, insulin resistance, and impaired glucose regulation. *Pediatr Diabetes* 12(3 Pt 2): 242-249.
- Wabitsch, M., Braun, U., Heinze, E., Mucbe, R., Mayer, H., Teller, W., Fusch, C. (1996) Body composition in 5-18-y-old obese children and adolescents before and after weight reduction as assessed by deuterium dilution and bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 64(1): 1-6.
- Wabitsch, M., Kunze, D., AGA, f. f. d. (2013) Konsensbasierte (S2) Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Prävention von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter, Version 03.10.2013. [Online im Internet], URL: http://www.aga.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/AGA_S2_Leitlinie.pdf. [Stand: 25.11.2013, 16:30]
- Wamil, M., Battle, J. H., Turban, S., Kipari, T., Seguret, D., de, S. P. R., Nelson, Y. B., Nowakowska, D., Ferenbach, D., Ramage, L., Chapman, K. E., Hughes, J., Dunbar, D. R., Seckl, J. R., Morton, N. M. (2011) Novel fat depot-specific mechanisms underlie resistance to visceral obesity and inflammation in 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1-deficient mice. *Diabetes* 60(4): 1158-1167.
- Watts, K., Bell, L. M., Byrne, S. M., Jones, T. W., Davis, E. A. (2008) Waist circumference predicts cardiovascular risk in young Australian children. *J Paediatr Child Health* 44(12): 709-715.
- Weise, M., Eisenhofer, G., Merke, D. P. (2002) Pubertal and gender-related changes in the sympathoadrenal system in healthy children. *J Clin Endocrinol Metab* 87(11): 5038-5043.
- Weiss, R., Dziura, J., Burgert, T. S., Tamborlane, W. V., Taksali, S. E., Yeckel, C. W., Allen, K., Lopes, M., Savoye, M., Morrison, J., Sherwin, R. S., Caprio, S. (2004) Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 350(23): 2362-2374.
- WHO (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 894: 1-253.
- WHO (2013) Obesity and Overweight. Fact sheet N°311, Updated March 2013. [Online im Internet], URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. [Stand: 25.11.2013, 16:00]
- Wille, N., Bettge, S., Ravens-Sieberer, U. (2008) Risk and protective factors for children's and adolescents' mental health: results of the BELLA study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 17 Suppl 1: 133-147.

8 Anhang

8.1 Tabellen

Tabelle 17 BMI-Perzentilen für Jungen mit Auflistung der Faktoren „L“ und „S“ zur Berechnung des BMI-SDS_{LMS} nach *Cole et al.* (Cole 1990), sowie der Perzentilen 50, 90, 97 und 99,5 nach *Kromeyer-Hauschild et al.* (Kromeyer-Hauschild et al. 2001)

Alter (Jahre)	L	S	P50 (M)	P90	P97	P99,5
8	-1,91	0,11	16,01	19,01	21,11	24,62
8,5	-1,89	0,12	16,21	19,38	21,64	25,48
9	-1,87	0,12	16,42	19,78	22,21	26,55
9,5	-1,85	0,13	16,65	20,19	22,78	27,34
10	-1,83	0,13	16,89	20,60	23,35	28,35
10,5	-1,80	0,13	17,14	21,02	23,91	29,21
11	-1,77	0,14	17,41	21,43	24,45	30,11
11,5	-1,75	0,14	17,70	21,84	24,96	30,63
12	-1,72	0,14	17,99	22,25	25,44	31,38
12,5	-1,69	0,14	18,30	22,64	25,88	31,72
13	-1,66	0,14	18,62	23,01	26,28	32,08
13,5	-1,63	0,14	18,94	23,38	26,64	32,45
14	-1,61	0,14	19,26	23,72	26,97	32,61
14,5	-1,58	0,14	19,58	24,05	27,26	32,79
15	-1,55	0,14	19,89	24,36	27,53	32,96
15,5	-1,52	0,13	20,19	24,65	27,77	32,94
16	-1,49	0,13	20,48	24,92	27,99	33,11
16,5	-1,47	0,13	20,77	25,18	28,20	33,09
17	-1,44	0,13	21,04	25,44	28,40	33,24
17,5	-1,41	0,13	21,31	25,68	28,60	33,21
18	-1,39	0,13	21,57	25,91	28,78	33,19

L=Box-Cow-Power-Transformationsparameter, S= Variationskoeffizient, M=Median, P=Perzentile, BMI= Body Mass Index

Tabelle 18 BMI-Perzentilen für Mädchen mit Auflistung der Faktoren „L“ und „S“ zur Berechnung des BMI-SDS_{LMS} nach *Cole et al.* (Cole 1990), sowie der Perzentilen 50, 90, 97 und 99,5 nach *Kromeyer-Hauschild et al.* (Kromeyer-Hauschild et al. 2001)

Alter (Jahre)	L	S	P50 (M)	P90	P97	P99,5
8	-1,64	0,12	16,03	19,25	21,47	25,19
8,5	-1,61	0,13	16,25	19,65	22,01	26,02
9	-1,58	0,13	16,48	20,04	22,54	26,69
9,5	-1,54	0,13	16,70	20,42	23,04	27,50
10	-1,51	0,14	16,94	20,80	23,54	28,17
10,5	-1,47	0,14	17,20	21,20	24,03	28,73
11	-1,43	0,14	17,50	21,61	24,51	29,36
11,5	-1,39	0,14	17,83	22,04	25,00	29,88
12	-1,36	0,14	18,19	22,48	25,47	30,47
12,5	-1,33	0,14	18,56	22,91	25,92	30,77
13	-1,30	0,14	18,94	23,33	26,33	31,26
13,5	-1,27	0,14	19,30	23,71	26,70	31,43
14	-1,25	0,14	19,64	24,05	27,01	31,72
14,5	-1,23	0,14	19,95	24,35	27,26	31,81
15	-1,20	0,14	20,22	24,59	27,45	31,86
15,5	-1,18	0,13	20,45	24,77	27,57	31,85
16	-1,16	0,13	20,64	24,91	27,65	31,79
16,5	-1,13	0,13	20,81	25,02	27,69	31,71
17	-1,11	0,13	20,96	25,11	27,72	31,61
17,5	-1,09	0,13	21,11	25,20	27,74	31,51
18	-1,07	0,12	21,25	25,28	27,76	31,42

L=Box-Cow-Power-Transformationsparameter, S= Variationskoeffizient, M=Median, P=Perzentile, BMI= Body Mass Index

Tabelle 19 Parameter des oralen Glukosetoleranztestes und des HbA1c für die Studienpopulation

	Gesamt (n=74)	Weiblich (n=32)	Männlich (n=42)	P
Blutzucker nüchtern (mg/dl)	86±18 (42-189)	85±21 (61-189)	88±14 (42-129)	ns
Blutzucker 2 Std. nach standardisierter Glukosebelastung (mg/dl)	99±32 (46-271)	96±23 (46-131)	101±37 (47-271)	ns
	Gesamt (n=71)	Weiblich (n=30)	Männlich (n=41)	
HbA1c (%)	5,3±0,5 (3,3-6,4)	5,2±0,5 (3,3-5,8)	5,4±,5 (3,6-6,4)	ns

Darstellung der Mittelwerte mit Standardabweichung, Minimal-und Maximalwerten,
p=Signifikanz des Geschlechtsunterschiedes im t-Test für unabhängige Stichproben, ns= nicht
signifikant

8.2 Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn Professor Dr. med. Peter Höger für die Unterstützung in der Entwicklung des Themas und die primäre Betreuung der Arbeit. Seine zahlreichen Anregungen und fachlichen Diskussionen prägten diese Dissertation.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Dipl.Chem. Jens-Christian Commentz, der im Verlauf die Betreuung der Arbeit übernommen hat. Seine fachliche und menschliche Unterstützung hat maßgeblich zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen.

Größter Dank gilt auch allen Mitarbeiterinnen der pädiatrischen Tagesklinik, insbesondere aus den Bereichen der Medizin, Pflege und Ernährungsberatung, für Ihre tatkräftige und unermüdliche Unterstützung in der Patientenrekrutierung und Datenerhebung.

Besonderer Dank gilt ferner allen Mitarbeitern der radiologischen Abteilung, vor allem Dr. med Andreas Leenen und allen MRT-Assistentinnen, die insbesondere durch ihre zeitliche Flexibilität, hohe Motivation und persönlichen Einsatz wesentlich zur Umsetzung der MRT-Untersuchungen beigetragen haben.

Weiter danke ich Frau Herich aus dem biometrischen Institut des Universitätsklinikums Eppendorf in Hamburg für die ausführliche Unterstützung bei allen statistischen Fragen.

Großer Dank gilt ebenfalls allen Studienpatienten und ihren Eltern, ohne deren Unterstützung und Geduld die Realisierung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Überdies möchte ich der Aventis Foundation für die Förderung meiner Doktorarbeit über ihr Doktorandenstipendium danken. Diese ermöglichte erst die Durchführung der Dissertation.

Und *last but not least* möchte ich von ganzem Herzen meinen Freundinnen Jana, Wenke, Anne und Sandra danken für das stets offene Ohr, die konstruktive und überaus hilfreiche Kritik an meiner Arbeit und die geduldige Unterstützung auch in den stressigen Phasen dieser Dissertation. Danken möchte ich auch meinen Eltern und Geschwistern für ihre geduldige Unterstützung.

HERZLICHEN DANK!

8.3 Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

8.4 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Hamburg, den 27.01.2014 _____