

Aus dem Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Rolle des Fetuin-A bei der Adipositas-assoziierten Komorbidität im  
Kindes- und Jugendalter

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mareike Bürmann

aus Berlin

Datum der Promotion: 16.06.2018

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>III</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>III</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>IV</b>
<b>ABSTRAKT</b>	<b>VII</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>IX</b>
<b>1. EINLEITUNG (ADIPOSITAS IM KINDES- UND JUGENDALTER)</b>	<b>1</b>
1.1. DEFINITION UND PRÄVALENZ	1
1.2. ÄTIOLOGIE	4
1.3. KOMORBIDITÄT	4
1.3.1 <i>Das Metabolische Syndrom</i>	5
1.3.2 <i>Nichtalkoholische Fettlebererkrankung</i>	6
1.4. VERLAUF UND THERAPIE	8
1.5. SERUMMARKER FÜR ADIPOSITAS UND KOMORBIDITÄT	10
1.5.1 <i>Leptin</i>	10
1.5.2 <i>Adiponektin</i>	11
1.5.3 <i>Fetuin-A</i>	12
<b>2. FRAGESTELLUNG</b>	<b>16</b>
<b>3. PATIENTEN UND METHODEN</b>	<b>18</b>
3.1    UNTERSUCHUNGSDESIGN UND PATIENTEN	18
3.1.1 <i>Charakterisierung der Kohorte</i>	18
3.1.2 <i>Einschlusskriterien</i>	22
3.1.3 <i>Ausschlusskriterien</i>	22
3.2    METHODEN DER MAINTAIN-DATENERHEBUNG	22
3.2.1 <i>Studienbeschreibung</i>	22
3.2.2 <i>Anthropometrie</i>	22
3.2.3 <i>Labor</i>	24
3.2.4 <i>Morphologie: Intima-Media-Dicke</i>	27
3.3    STATISTIK	28
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>29</b>
4.1    FETUIN-A UND BASISPARAMETER	29
4.1.1 <i>Fetuin-A und Geschlecht</i>	29

# Inhaltsverzeichnis

4.1.2	<i>Fetuin-A und Alter</i>	30
4.1.3	<i>Fetuin-A und Pubertät</i>	30
4.1.4	<i>Fetuin-A und Migrationshintergrund/Ethnizität</i>	30
4.2	ZUSAMMENHANG VON FETUIN-A MIT ADIPOSITAS UND ADIPOSITAS-ASSOZIIERTER KOMORBIDITÄT	31
4.2.1	<i>Fetuin-A und BMI</i>	31
4.2.2	<i>Fetuin-A und Bauchumfang</i>	32
4.2.3	<i>Fetuin-A und HOMA-IR</i>	32
4.2.4	<i>Fetuin-A und systolischer/diastolischer Blutdruck</i>	32
4.2.5	<i>Fetuin-A und Fettwerte</i>	33
4.2.6	<i>Fetuin-A und Leberenzyme</i>	33
4.2.7	<i>Fetuin-A und Intima-/Media-Dicke</i>	34
4.3	KORRELATIONEN NACH INTERVENTION $\Delta T-3/T0$	35
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>36</b>
5.1	FETUIN-A UND BASISPARAMETER	37
5.2	FETUIN-A UND ADIPOSITAS	38
5.3	FETUIN-A UND NICHTALKOHOLISCHE FETTLIEBERERKRANKUNG (NAFLD)	39
5.4	FETUIN-A UND INSULINRESISTENZ	40
5.5	FETUIN-A UND GEFÄßVERÄNDERUNGEN (INTIMIA/MEDIA-DICKE)	41
5.6	DISKUSSION DER METHODEN	45
<b>6.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>48</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>50</b>
<b>8.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>63</b>
8.1	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	63
8.2	LEBENS LAUF	65
8.3	DANKSAGUNG	68

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabellen 1 und 2:	Charakteristika des Gesamtkollektivs vor (T-3) und nach Gewichtsreduktion (T0)	20-22
Tabelle 3:	95. Alters- und Geschlechtsperzentile von HOMA-IR nach Allard	26
Tabelle 4:	Korrelationskoeffizienten nach Spearman	29

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1a:	BMI-SDS zu T-3	22
Abbildung 1b:	Gewichtsreduktion T-3 zu T0	22
Abbildung 2:	Zusammenhang von Fetuin und Geschlecht zu T-3	30
Abbildung 3:	Zusammenhang von Fetuin-A und Alter in Jahren zu T-3	31
Abbildung 4:	Korrelation des Fetuin-A mit den individuellen BMI-SDS-Werten zu T-3	32
Abbildung 5:	Fetuin-A-Werte nach Unterteilung der ALT-Konzentrationen in „normal“ und „erhöht“	33
Abbildung 6:	Korrelation des Fetuin-A mit den individuellen HOMA-IR Werten zu T-3	34
Abbildung 7:	Korrelation des Fetuin-A mit IMT zu T-3	35
Abbildung 8:	Fetuin-A-Werte der Gesamt-Kohorte vor und nach Gewichtsabnahme	36

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

### Maßeinheiten

µg/dl	Microgramm pro Deziliter
µU/ml	Micro-Units pro Milliliter
g	Gramm
kg	Kilogramm
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
n	Anzahl
P	Perzentile
U/l	Units pro Liter

### Laborparameter

BZ	Blutzucker
Chol	Gesamtcholesterin
CrP	C-reaktives Protein
GOT / ASAT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase / Aspartat-Amino-Transferase
GPT / ALAT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase / Alanin-Amino-Transferase
HDL-Cholesterin	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
i. S.	Im Serum
i. v.	Intravenös
LDL-Cholesterin	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
TG	Triglyzeride

### weitere Abkürzungen

ADA	American Diabetes Association
-----	-------------------------------

## Abkürzungsverzeichnis

AGA	Arbeitsgemeinschaft Adipositas
AGPD	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie
BMI	Body Mass Index
β-Zelle	Beta-Zelle (des Pankreas)
DEXA	Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
DPP	Diabetes Prevention Program
DPV	Diabetessoftware zur prospektiven Verlaufsdokumentation
ECOG	European Childhood Obesity Group
et al.	Et alii ( <i>lat.</i> und Andere)
GLUT 4	Glukosetransporter 4
IDF	International Diabetes Federation
IFG	Gestörte Nüchtern glukose (impaired fasting glucose)
IGR	Gestörte Glukoseregulation (impaired glucose regulation)
IGT	Gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance)
IR	Insulinresistenz
ISI	Insulin Sensitivity Index
IOTF	International Obesity Task Force
KH	Kromeyer-Hauschild
KiGGS	Konsensusgruppe Adipositas-schulung im Kindes- und Jugendalter Kinder- und Jugendgesundheits-survey
MD	Median
MetS	Metabolisches Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NAFLD	Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (Nonalcoholic Fatty Liver Disease)

## Abkürzungsverzeichnis

NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
P	Irrtumswahrscheinlichkeit p
R-HOMA	Homeostasis Model Assessment
RR	Blutdruck nach Riva Rocchi
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SPZ	Sozialpädiatrisches Zentrum
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
WC	Taillenumfang (Waist Circumference)
WHO	World Health Organization
WHR	Taillen-Hüften-Index (Waist-to-hip-ratio)

## ABSTRAKT

Einleitung: Die Adipositas führt bereits im Kindes- und Jugendalter zu metabolischen Erkrankungen, die im weiteren Verlauf die Hauptrisikofaktoren der kardiovaskulären Adipositas-Morbidität und -Mortalität darstellen. Metabole Folgen der Adipositas sind vor allem das Metabolische Syndrom (MetS) und die Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD). Beiden Störungen liegt eine Störung des Glukosestoffwechsels im Sinne einer Insulinresistenz zu Grunde. Diverse *in vitro*- und *in vivo*-Studien haben ergeben, dass das Hepatokin Fetuin-A, ein natürlicher Inhibitor der Insulin-stimulierten Tyrosinkinase des Insulinrezeptors, eine Rolle in der Pathogenese der Insulinresistenz bei Adipositas spielt. Diverse klinische Studien bei Erwachsenen konnten einen Zusammenhang der metabolischen Folgeerkrankungen und Fetuin-A-Serumspiegel nachweisen.

Fragestellung und Methodik: Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Rolle von Fetuin-A in der pathogenetischen Sequenz der Adipositas, Insulinresistenz, MetS und NAFLD bis hin zur kardiovaskulären Komorbidität im Kindes- und Jugendalter zu untersuchen. Hierfür wurde Fetuin-A in Serumproben einer großen pädiatrischen Kohorte von 143 adipösen Kindern und Jugendlichen vor und nach Gewichtsreduktion bestimmt. Die ermittelten Werte wurden mit Adipositas- und Komorbiditätsparametern korreliert.

Ergebnisse: Es konnte zunächst der bekannte Zusammenhang von Fetuin-A mit Insulinresistenz-Index HOMA-IR ( $r=0,19$ ,  $p=0,03$ ), wenn auch mit sehr schwacher Korrelation, beschrieben werden. Darüber hinaus wurde eine in pädiatrischen Kohorten bisher nicht beschriebene und signifikante inverse Assoziation mit der Intima/Media-Dicke (IMT) ( $r=-0,31$ ,  $p=0,00$ ) gezeigt. Bis auf LDL ( $r=0,17$ ,  $p=0,04$ ) fanden sich keine signifikanten Assoziationen zu Blutfettwerten, Transaminasen, BMI-SDS, Bauchumfang, Blutdruck, Geschlecht, Alter, Pubertät und Ethnizität. Es konnte aber ein signifikanter Unterschied zwischen den Fetuin-A-Konzentrationen bei Kindern mit und ohne Erhöhung der Transaminasen gezeigt werden. Die Gewichtsabnahme wiederum führte zu keiner signifikanten Reduktion der Fetuin-A-Konzentration.

Diskussion: Diese Ergebnisse entsprechen prinzipiell den bisher publizierten Daten bezogen auf die Assoziation von Fetuin-A mit Parametern der Insulinresistenz. Allerdings konnte die Auswertung der Daten der vorliegenden Arbeit nur eine sehr schwache und nicht durch den Gewichtsverlauf beeinflussbare Korrelation mit HOMA-IR nachweisen.



## Abstrakt

Interessant war die bisher nicht beschriebene negative Korrelation mit der Intima-/Media-Dicke (IMT) bei einer Kohorte mit Kindern und Jugendlichen. Diese inverse Korrelation läßt sich durch die in der Literatur bereits beschriebene Rolle des Fetuin-A als Inhibitor einer überschießenden Kalzifizierung erklären. Dieser Befund könnte einen vasoprotektiven Effekt des Fetuin-A anzeigen, der eine frühe kardiovaskuläre Morbidität bei Adipositas im Kindesalter verhindern könnte.

Diese duale Funktion des Fetuin-A bei der Adipositas im Kindes- und Jugendalter sollte bei der Interpretation aller weiteren Studien berücksichtigt werden. Zunächst sind weitere Studiensettings mit großen pädiatrischen Kohorten und IMT-Messungen im Verlauf erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

## ABSTRACT

Introduction: Obesity can lead to metabolic disorders already during childhood and adolescence. These metabolic disorders consist mainly of the Metabolic Syndrome (MetS) and the Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) which represent the main risk factors for obesity-related morbidity and mortality later on in life. Impaired glucose metabolism in terms of insulin resistance is the underlying mechanism for both disorders. Several *in vitro*- and *in vivo*-studies have shown that the hepatokine Fetuin-A, a natural inhibitor of the insulin-stimulated Tyrosine kinase of the insulin receptor, plays a role in the pathogenesis of insulin resistance in obesity. Accordingly, several clinical studies in adults demonstrated a correlation of metabolic disorders with Fetuin-A-levels.

Objective and Methods: The aim of this study was to determine the role of Fetuin-A in the pathogenetic sequence from obesity, insulin resistance, MetS and NAFLD through to cardiovascular disease in childhood and adolescence. Therefore, Fetuin-A was measured in serum of a pediatric cohort of 143 obese children and adolescents and then ascertained before and after weight loss. Fetuin-A-levels were correlated with parameters of obesity and comorbidity.

Results: As expected Fetuin-A was significantly associated with insulin resistance-index HOMA-IR ( $r=0,19$ ,  $p=0,03$ ), however weakly correlated. Furthermore, a significant inverse association of Fetuin-A with Intima/Media Thickness (IMT) was found ( $r=-0,31$ ,  $p=0,00$ ), a result that had not been shown in pediatric cohorts before. Apart from LDL ( $r=0,17$ ,  $p=0,04$ ) no significant associations with neither lipids, transaminases, BMI-SDS, waist circumference, blood pressure, sex, age, puberty nor ethnicity were found. A significant difference though could be seen between Fetuin-A-concentrations in children with and without elevation of transaminases. The weight loss, however, did not result in significant reduction of Fetuin-A-levels.

Conclusion: The results of this study are basically consistent with the previously published data related to the association of Fetuin-A with parameters of insulin resistance. However, the correlation with HOMA-IR was weak and not influenced by weight reduction opposed to results of other studies.

The most interesting result was the so far not described negative correlation of Fetuin-A with IMT in a pediatric cohort. This inverse correlation can be attributed to the role of

## Abstract

Fetuin-A as inhibitor of excessive calcification. The results indicate that Fetuin-A disposes of vasoprotective properties and thus may play a crucial role in preventing early cardiovascular morbidity.

This dual function of Fetuin-A related to childhood obesity will have to be considered in subsequent studies. Additionally, further studies with large pediatric cohorts and longitudinal design with IMT-measurements will be required to confirm these results. |

## 1. Einleitung (Adipositas im Kindes- und Jugendalter)

### 1.1 Definition und Prävalenz

Adipositas ist definiert als eine pathologische Erhöhung des Körperfettanteils im Verhältnis zur Gesamtkörpermasse. Es wird unterschieden zwischen der primären und der sekundären Adipositas. Letztere entsteht infolge von endokrinen Erkrankungen (z.B. Cushing-Syndrom, Hypothyreose) bzw. hypothalamischen Läsionen durch Tumoren (Dystrophia adiposogenitalis) oder posttraumatisch nach Bestrahlung oder OP. Sie kann außerdem als Nebenwirkung von Medikamenten auftreten (Neuroleptika, einige Antidepressiva, Sulfonylharnstoffe, Beta-Blocker, Hormonen wie Insulin, Kortison, Östrogene und Androgene). Daneben gibt es eine Reihe von genetischen Syndromen, die mit Übergewicht einhergehen (z.B. Prader-Willi-Syndrom, Bardet-Biedl-Syndrom).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit steht die primäre Adipositas im Vordergrund, die durch einen ungünstigen Lebensstil, wie mangelnde körperliche Bewegung und Überernährung, gefördert wird und sich auf dem Boden einer genetischen Veranlagung manifestiert [1].

Weltweit hat die Prävalenz der Adipositas seit Beginn des 20. Jahrhunderts, v.a. aber in den letzten drei Jahrzehnten, stark zugenommen. Erste Daten, die einen Anstieg der Adipositasprävalenz belegten, lieferte der National Health Examination Survey 1960 aus den USA. Wenig später wurde der Trend durch den National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) bestätigt (1971-1975 und 1976-1980) [2]. Weitere Erhebungen bis 2008 ergaben einen kontinuierlichen Anstieg sowohl bei Erwachsenen von 15% auf 24%, als auch bei Kindern und Jugendlichen von 5% auf 17% [3].

Diese Entwicklung ist jedoch nicht auf die USA begrenzt; wenn auch zeitlich etwas versetzt konnten ähnliche Verläufe der Adipositasprävalenz weltweit, v.a. in den Industrienationen, beobachtet werden, so dass die WHO im Jahre 1998 die Adipositas zur globalen Epidemie erklärte [4]. Aktuelle Daten der WHO ergaben, dass 2014 weltweit 39% der Erwachsenen übergewichtig ( $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ ) und 13% adipös ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) waren [5, 6].

Auch bei Kindern und Jugendlichen wurde ein rapider Anstieg von Übergewicht und Adipositas verzeichnet. In den USA hat sich die Prävalenz seit 1980 verdreifacht [3]. So

## Einleitung

sind nach aktuellen Daten 30% der nordamerikanischen Schulkinder übergewichtig, in Europa belaufen sich die Zahlen auf 20% [7]. Die WHO schätzt die Prävalenz bei Kindern im Alter von fünf bis 17 Jahren auf 155 Mio. weltweit, d.h. eines von 10 Schulkindern ist übergewichtig oder adipös [6]. Nach Auswertungen von 450 populationsbezogenen Erhebungen aus 144 Ländern ist neben der Prävalenz auch das Ausmaß des Übergewichts angestiegen. So sind in den USA 15% und in Europa 5% der Schulkinder adipös. Besonders bemerkenswert ist dabei, daß dieser Trend auch die Vorschulkinder betrifft. 1990 lagen 4,2% der unter Fünfjährigen auf der 98. Perzentile (entspricht einem BMI-SDS von  $>2$ ), 2010 waren es bereits 6,7%. Die WHO schätzt, dass sich die Zahlen bis 2020 auf 9,1% belaufen werden [8]. Bis 2030 sollen sogar 30% aller Kinder adipös sein [7]. Wobei diese Schätzungen wohl eher auf Schulkinder als auf Vorschulkinder zutreffen sollen, da die Prävalenz bei letzteren in den vergangenen Jahren ein Plateau erreicht hat [9].

Repräsentative Daten für Kinder und Jugendliche in Deutschland liegen erstmalig seit 2007 vor. Die Ergebnisse des vom Robert-Koch-Institut durchgeführten „Nationaler Gesundheitssurvey für Kinder und Jugendliche“ ([www.kiggs.de](http://www.kiggs.de)) liefern Daten zur Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen: Übergewicht lag danach bei 15% der deutschen Kinder im Alter von 3-17 Jahren vor, Adipositas bei 6,3%. Auch hier scheint ein Plateau erreicht [10, 11], wie auch in vielen anderen Industrieländern [9]. Dennoch handelt es sich um eine hohe Prävalenz, die signifikant höher ist als noch 1980. Und während sich die Prävalenz des Übergewichts zu stabilisieren scheint, nimmt die der Adipositas weiter zu [12]. In den Entwicklungsländern ist die Tendenz sowohl von Übergewicht als auch von Adipositas weiter steigend [7].

In den meisten epidemiologischen Studien wird zur Feststellung der Adipositas der BMI ermittelt. Dieser erlaubt eine Annäherung an die eigentliche Diagnose einer Adipositas, die in einer Erhöhung der Körperfettmasse besteht. So hat sich international die Verwendung des Körpermassen- oder Body Mass Index (BMI) durchgesetzt [13]. Dieser berechnet sich aus dem Verhältnis von Körpergewicht zur Körperlänge im Quadrat ( $\text{BMI} = \text{Körpergewicht in kg} / (\text{Körpergröße in m}^2)$ ). Nach der World Health Organization (WHO) wurde anhand großer prospektiver Studien unter Berücksichtigung des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos im Erwachsenenalter das Vorliegen von Übergewicht ab einem BMI von  $25 \text{ kg/m}^2$ , von Adipositas ab einem BMI von  $30 \text{ kg/m}^2$  festgelegt. Von extremer Adipositas

## Einleitung

(Adipositas per magna) wird bei Erwachsenen ab einem BMI von 35 kg/m<sup>2</sup> ausgegangen [4].

Zu den indirekten Methoden zur Bestimmung der Körperfettmasse gehören u.a. die Messung des Taillenumfanges (waist circumference, WC), die Berechnung des Taille-Hüft-Quotienten (waist-hip-ratio, WHR) und die Hautfaltenmessung. Diese Methoden korrelieren eng mit der Fettmasse und sind unabhängig von der Körpergröße, unterliegen aber dem Problem der schlechten Reproduzierbarkeit bei unterschiedlichen Untersuchern. Direkte Methoden zur exakten Bestimmung des prozentualen Körperfettanteils, wie z.B. Magnetresonanztomographie (MRT), Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) oder Densitometrie, sind sehr zeit- und kostenintensiv.

Auf Grundlage zahlreicher Studien [14-17] wird auch im Kindes- und Jugendalter die Messung des BMI zur Definition von Übergewicht und Adipositas sowohl von der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA, <http://www.a-g-a.de/leitlinien2.pdf>) als auch der Childhood Group der International Obesity Task Force (IOTF) und der European Childhood Obesity Group (ECOG) empfohlen. Anstelle der risikobezogenen BMI-Grenzwerte der Erwachsenen muss die Bestimmung von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter anhand des altersbezogenen BMI in Form von populationsspezifischen BMI-Perzentilen erfolgen, da durch physiologische Änderungen der Körperzusammensetzung während Wachstum und Pubertät der BMI deutlichen alters- und geschlechtsspezifischen Veränderungen unterliegt. Die Perzentilen steigen von Geburt bis zum Abschluss des ersten Lebensjahres steil an und fallen danach wieder ab bis zum Alter von 5 bis 5,5 Jahren. Von diesem Nadir kommt es wieder zu einem kontinuierlichen Anstieg bis zum Beginn des 19. Lebensjahres. Kreuzt der BMI eines Kindes die BMI-Altersperzentile nach oben, wird deutlich, dass das Gewicht aufgrund vermehrter Fettansammlung unphysiologisch stärker zunimmt als in der Referenzpopulation. Entsprechend den Vorgaben der ECOG [15] empfiehlt die AGA für deutsche Kinder und Jugendliche Perzentilwerte nach Kromeyer-Hauschild [18] mit den folgenden Grenzwerten zu verwenden: für Übergewicht und Adipositas die 90. bzw. 97. BMI-Perzentile, für extreme Adipositas die 99,5. Perzentile (<http://www.a-g-a.de/leitlinien2.pdf>). Die Referenzperzentilen basieren auf Querschnittsdaten von über 34 000 Jungen und Mädchen im Alter von 0-18 Jahren aus verschiedenen Regionen Deutschlands und wurden nach der LMS-Methode berechnet (s. 3.2.2) [19].

### 1.2 Ätiologie

Die Adipositas weist eine multifaktorielle Genese auf. Zugrunde liegt eine positive Energiebilanz, d.h. die Energiezufuhr ist größer als der Energieverbrauch [20]. Die steigende Prävalenz und das zunehmende Ausmaß der Adipositas können durch veränderte Lebensbedingungen (übermäßige Zufuhr von kalorien- und fettreicher Nahrung bei körperlicher Inaktivität), die auf dem Boden einer genetischen Veranlagung wirksam werden, erklärt werden [1]. Es wird geschätzt, dass bei 40 bis 80% der Adipösen eine erbliche Disposition vorliegt, wie durch Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien belegt werden konnte [21, 22]. So konnte z.B. gezeigt werden, dass das Gewicht von Adoptivkindern einen Zusammenhang zum Gewicht der leiblichen Eltern zeigt, nicht jedoch zu dem der Adoptiveltern [23]. Besonders bei Kindern mit extremer Adipositas imponiert die hohe familiäre Belastung. So sind zu einem hohen Prozentsatz entweder Vater, Mutter oder beide adipös [24]. Zumeist handelt es sich um eine polygene Vererbung, d.h. mehrere Genvarianten wirken zusammen, um bei bestimmten Lebensbedingungen zur Ausprägung des Phänotyps zu führen (multifaktorielle Vererbung). Sehr viel seltener kommen monogene Formen der Vererbung durch Mutationen in bestimmten Genen vor. Diese konnten zunächst im Mausmodell nachgewiesen werden [25]. Die zwei bekanntesten monogenen Formen bei der Maus, die autosomal rezessiv vererbt werden, beruhen auf Mutationen im Leptingen (sogenannte Obese Maus) [26], bzw. dem Leptinrezeptorgen (Diabetes Maus) [27]. Auch beim Menschen konnten in diesen beiden Genen funktionell relevante Mutationen diagnostiziert werden [28]. Weitere identifizierte monogene Formen der Adipositas beim Menschen beruhen auf Mutationen im Prohormon-Convertase-Gen, dem Proopiomelanocortin-Gen (POMC) und dem Melanocortin-4-Rezeptorgen (MC4) [29].

### 1.3 Komorbidität

Die Adipositas geht mit einem erhöhten Gesundheitsrisiko einher. Ein pathologisch erhöhter Körperfettanteil hat viele verschiedene negative Auswirkungen auf den Organismus, die zu den Adipositas-assoziierten Folgekrankheiten führen. So kann es zu Beeinträchtigungen des respiratorischen Systems (Schlafapnoe, Asthma), des Skelettsystems (z.B. Genua valga, Senkfuß, Epiphysiolysis capitis femoris), v.a. aber des Herz-Kreislauf-Systems und des Stoffwechsels kommen. Letztere können zu Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Kohlenhydratstoffwechselstörungen

## Einleitung

(Glukosetoleranzstörungen, Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM)) und chronischen Entzündungen führen [40]. Weiter können endokrinologische Begleitsymptome wie Pubertas praecox, bei Mädchen Hyperandrogenämie und bei Jungen Hypogonadismus und Gynäkomastie auftreten. Es kann außerdem zu einer Beschleunigung des Längenwachstums und der Skelettreife kommen. Als neurologische Komplikation ist der Pseudotumor cerebri zu nennen [41]. Gastrointestinal kann sich eine Cholezystolithiasis entwickeln, nephrologisch eine Glomerulosklerose. Zudem wurde in den letzten Jahren eine subklinische Inflammation als Folge von veränderten Fettgewebshormonspiegeln (z.B. Hypoadiponektinämie [42], s.u.) in Zusammenhang mit der Adipositas gebracht.

### **1.3.1 Das Metabolische Syndrom**

Eine besonders wichtige Folgeerkrankung stellt das Metabolische Syndrom (MetS) dar (Synonym: Syndrom X). Hierbei handelt es sich um das gleichzeitige Auftreten mehrerer der o.g. metabolischen Störungen (Risiko-„Cluster“) [43]. Reaven beschrieb 1988 als Erster das gemeinsame Auftreten von Hyperinsulinämie und diversen kardiovaskulären Risikofaktoren, welches mit einer signifikant erhöhten kardiovaskulären Morbidität einherging [44]. Die aktuelle Definition des Metabolischen Syndroms laut WHO beinhaltet das Vorliegen einer Insulinresistenz oder einer Kohlenhydratstoffwechselstörung (gestörte Nüchtern glukose / impaired fasting glucose (IFG) oder gestörte Glukosetoleranz / impaired glucose tolerance (IGT) oder Typ 2 Diabetes mellitus) plus zwei der folgenden Kriterien: Adipositas, Dyslipidämie, Hypertonus [45]. In Anlehnung daran gilt für Kinder und Jugendliche derzeit die Definition der International Diabetes Federation (IDF) mit altersspezifischen Werten [46].

Die genannten Folgeerkrankungen der Adipositas können sich bereits in Kindheit und Jugend manifestieren. Untersuchungen haben belegt, dass viele adipöse Kinder bereits eine gestörte Glukosetoleranz aufweisen [47]. Laut AGA liegt bei ungefähr der Hälfte der adipösen Kinder und Jugendlichen mindestens eine Folgeerkrankung (Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörung, Typ 2 Diabetes mellitus, orthopädische Komplikation) bzw. eine Hyperinsulinämie vor [48].

Laut IDF (International Diabetes Foundation) lag die Prävalenz des Metabolischen Syndroms bei Jugendlichen in den USA bei 4,5% [46, 49]. Angaben aus Europa zeigen eine Prävalenz von 18% (Spanien) bis 33% (England) [50]. Eine Metaanalyse der Literatur zur weltweiten Prävalenz des Metabolischen Syndroms ergab in der



## Einleitung

Gesamtpopulation Werte von 3,3%, in der Population mit Adipositas 29,2% und bei übergewichtigen Kindern 11,9% [51].

Risikofaktoren für die genannten Folgeerkrankungen sind weniger Alter und Geschlecht als das Ausmaß des Übergewichts und die genetische Disposition zu einer Insulinresistenz, welche, wie bereits erwähnt, wiederum die Grundlage vieler Folgeerkrankungen (Glukoseintoleranz, T2DM, Hypertonie, Dyslipidämie, Nichtalkoholische Steatohepatitis) darstellen kann [44, 52-60]. Die Insulinresistenz entsteht auf dem Boden genetischer Veranlagung als Folge der Hyperinsulinämie durch Überernährung bei Adipositas. [61]. Zudem kommt es zu einer gesteigerten Lipolyse, bei der freie Fettsäuren in großer Menge freigesetzt werden [62]. In der Leber bewirken diese eine gesteigerte Glukoneogenese, welche normalerweise durch Insulin gehemmt wird [63, 64]. Im Muskel führen die freien Fettsäuren zu einer Hemmung der Glukoseverwertung. Diese gegenseitige Beeinflussung von freien Fettsäuren und Glukosestoffwechsel wurde bereits 1963 als Randle-Zyklus beschrieben [65]. Zunächst kompensieren die Insulin-produzierenden  $\beta$ -Zellen des Pankreas die zelluläre Insulinresistenz durch eine gesteigerte Insulinsekretion. Um einen normalen Blutzuckerspiegel aufrecht zu erhalten, wird die Hyperinsulinämie weiter verstärkt. Dies ist der Beginn eines Circulus vitiosus, der letztlich zu einem Sekretionsdefizit der  $\beta$ -Zelle und der Manifestation eines T2DM führen kann.

Es konnte gezeigt werden, dass adipöse Kinder häufig eine Hyperinsulinämie und eine Insulinresistenz aufweisen [58-60]. Zu den bekannten Risikofaktoren einer Insulinresistenz bei Kindern und Jugendlichen gehören neben der genetischen Disposition [66] und Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Risikogruppen [67] die Adipositas [59, 60] und die Pubertät [68]. Während der Pubertät steigt physiologischerweise die Insulinresistenz und damit auch die Hyperinsulinämie an [69].

### **1.3.2 Nichtalkoholische Fettlebererkrankung**

Die ohne vorangegangenen Alkoholkonsum feingeweblichen Läsionen in der Leber, die alkoholinduzierten Veränderungen ähneln, wurden erstmals Ende der 70er Jahre beschrieben und unter dem Begriff „Nonalcoholic fatty liver disease“ (NAFLD) zusammengefasst. Die Erkrankung umfasst ein Spektrum von benigner, statisch verlaufender Leberverfettung (>5% der Hepatozyten mit makrovesikulärem Fettanteil) mit

## Einleitung

oder ohne Entzündungsreaktion bis hin zu progressiven Lebererkrankungen, bei denen es in Einzelfällen bereits im Kindes- und Jugendalter zur Leberzirrhose kommen kann. Der Begriff „Nichtalkoholische Steatohepatitis“ (NASH), im Jahre 1980 geprägt [70], definiert diesen aggressiveren Verlauf des Krankheitsbildes mit fibrotisch-inflammatorischer Reaktion und Leberzellschaden.

Die Insulinresistenz liegt neben dem Metabolischen Syndrom [71] auch dem Krankheitsbild der NASH zugrunde [57], die daher auch als hepatische Manifestation des Metabolischen Syndroms angesehen wird [56]. Auch hier ist die Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen ansteigend: weltweit wird von einer Prävalenz der NAFLD von 3-10% ausgegangen [72], abhängig von Nationalität, Lebensstil und Ernährungsgewohnheiten [73]. So konnte z.B. in einer chinesischen Studie eine Leberverfettung (hepatische Steatosis) bei 77% der übergewichtigen Kinder nachgewiesen werden, bei 24% wurde eine bereits bestehende NASH diagnostiziert [74]. In einer Kohorte von 219 chinesischen Schulkindern zwischen sechs und zwölf Jahren war eine NAFLD bei 3% der normalgewichtigen Kinder, bei 25% der übergewichtigen Kinder und bei 76% der adipösen Kinder zu finden [75]. Aktuelle Daten aus der westlichen Welt bestätigen diesen Trend: so ergab der National Health Nutrition Examination Survey bei einer Prävalenz von Übergewicht von 17% ein Vorkommen einer NAFLD bei 70% bis 80% der untersuchten übergewichtigen Kinder und Jugendlichen. Die Auswertung der APV-Study Group von Daten von 16390 übergewichtigen, adipösen und extrem adipösen Kindern und Jugendlichen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz ergab eine Prävalenz der NAFLD von 11% in der Studienkohorte, wobei die Prävalenz signifikant höher war in der Gruppe der extrem Adipösen gegenüber der Gruppe der Adipösen (17:9,5%) und in der männlichen Gruppe gegenüber der weiblichen (14,4:7,4%) [76].

Wie bei Erwachsenen kann die NASH in 20% der Fälle in eine Zirrhose münden, die wiederum in 20 bis 30% der Patienten zum Tode führt [77]. Eine NAFLD scheint ein unabhängiger Risikofaktor für eine Atherosklerose zu sein und Patienten mit NAFLD wiesen ein höheres Mortalitätsrisiko einer Kardiovaskulären Erkrankung (CVD) auf als die Normalpopulation [78, 79]. Aus diesen Gründen nimmt die NAFLD einen hohen Stellenwert unter den Adipositas-assoziierten Komorbiditäten ein.

Da nicht alle adipösen Patienten trotz bestehender Risikofaktoren eine NASH entwickeln, geht man von einer genetischen Prädisposition (Kandidatengene sind z. B. PPAR, HFE

## Einleitung

oder Adiponectin) aus, die in Kombination mit der individuellen Stoffwechsellage die unterschiedlichen Formen dieser Lebererkrankung phänotypisch ausprägt [80, 81].

Die meisten betroffenen Kinder und Jugendlichen fallen nur durch eine geringe, persistierende Erhöhung der Transaminasen bei Routine-Untersuchungen auf. Bei erhöhten Transaminasen kann eine Ultraschalluntersuchung den Verdacht auf eine Leberverfettung erhärten. Eine endgültig gesicherte Diagnose liefert jedoch nur eine histologische Untersuchung nach Leberbiopsie. Da aber die Sicherung der Diagnose NASH bislang keine weiteren therapeutischen Möglichkeiten eröffnet, sollte nicht bei allen Patienten mit unklar erhöhten Transaminasen eine Biopsie durchgeführt werden.

Es gibt im Erwachsenenalter die Empfehlung, nur Patienten mit mehreren der folgenden Merkmale zu biopsieren [82-84]:

- zweifach erhöhte ALT-Werte, AST/ALT-Ratio  $> 1$
- „zentrale“ Adipositas (gemessen durch die Waist-to-hip-Ratio)
- Typ II-Diabetes mellitus oder gestörte Glukosetoleranz
- Hypertension, Hypertriglyzeridämie.

Da es für Kinder bisher keine solchen Richtlinien gibt, wird die Leberbiopsie in der Pädiatrie kontrovers diskutiert und nur in Einzelfällen bei klinischer Indikation durchgeführt. Durch das Fehlen geprüfter Therapieansätze ergibt sich keine Änderung in der Behandlung der Patienten nach Diagnosestellung [85]. Statt der Leberbiopsie wird deshalb anfänglich neben der Bestimmung der Transaminasen Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) eine intensive Ausschlussdiagnostik betrieben [86]. Durch Blutuntersuchungen werden virale, autoimmune, genetische, metabolische Ursachen der Transaminasenerhöhung ausgeschlossen und die Leberfunktion überprüft. Anamnestisch (und gegebenenfalls auch laborchemisch) müssen Medikamenteneinnahme und Alkoholabusus ausgeschlossen werden [87, 88].

### 1.4 Verlauf und Therapie

Die klinische Relevanz von Übergewicht und Adipositas für Morbidität als auch Mortalität im Verlauf der Erkrankung konnte anhand großer Kohorten (mit insgesamt über 2 Millionen Probanden) aus Europa, Asien und den USA belegt werden [92-94]. Eine weitere Studie zeigte, dass kindliche Adipositas nach nur 20 Jahren das Mortalitätsrisiko

## Einleitung

bei jungen Erwachsenen deutlich steigert [95]. In der von der WHO durchgeführten „Global Burden of Disease Study“ ist ein erhöhter Body Mass Index (BMI) als einer der zehn wichtigsten Risikofaktoren für Morbidität und Mortalität weltweit identifiziert worden [96]. In den Industrieländern rangieren Übergewicht und Adipositas sogar an fünfter Stelle der Risikofaktoren, die zur Gesamtkrankheitslast beitragen, nach Rauchen, Alkoholkonsum, Bluthochdruck und erhöhtem Cholesterin [97].

Die o.g. pathologischen Veränderungen verlaufen im Kindesalter meist noch symptomarm, können aber z.B. durch Gefäßveränderungen die Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter maßgeblich bestimmen [98] und zu Schlaganfall und Myokardinfarkt bzw. zu Nerven-, Augen- und Nierenschäden bei Beteiligung der kleinen Gefäße führen [99-101]. Studien legen nahe, dass der atherosklerotische Prozess bereits in der Kindheit beginnt [102] und mit Adipositas [103, 104] und Hypertonus [105] korreliert. Die Veränderungen der Gefäßwand können schon im Kindes- und Jugendalter anhand der Intima-/Mediadicke (IMT) der A. carotis nachgewiesen werden [106-109].

Das Mortalitätsrisiko steigt deutlich an, wenn mehrere dieser Symptome kombiniert auftreten (Metabolisches Syndrom s.o.) [99-101]. Die „Bogalusa Heart Study“ hat gezeigt, dass mit steigender Anzahl der vorhandenen Komponenten des metabolischen Syndroms auch der Schweregrad der Koronararteriosklerose im Erwachsenenalter zunimmt [110].

Neben der bereits im Jugendalter nachweisbaren Inzidenz von Adipositas-Komorbidität stellt der ungünstige Verlauf der frühmanifesten Adipositas ein zentrales Problem dar. Übergewichtige und adipöse Kinder haben ein sehr hohes Risiko auch im Erwachsenenalter adipös zu sein [111-114]. Untersuchungen zufolge liegt der Anteil bei 50% [115]. Die Bogalusa-Heart-Study ergab, dass zwei- bis fünfjährige übergewichtige Kinder ein vierfach erhöhtes Risiko hatten, übergewichtige Erwachsene zu werden [116]. Das Risiko steigt, je größer das Ausmaß und je früher der Zeitpunkt der Manifestation der Adipositas ist [117].

Die Therapie der Adipositas ist sehr schwierig, und es fehlt der Nachweis einer nachhaltigen Wirkung [118, 119]. Kurzfristig sind Lebensstil-Interventionen zwar sehr erfolgreich: über 90% der Teilnehmer reduzieren im Verlauf ihr Körpergewicht [120]. Das Hauptproblem scheint jedoch nicht die Gewichtsabnahme zu sein, sondern das Halten des Gewichtes nach Abnahme. Nach Interventionen, in denen übergewichtige Kinder ihr

Gewicht reduzieren und danach halten konnten, zeigte sich eine verminderte Rate von kardiovaskulären Risikofaktoren und T2DM [121, 122].

Pharmakologische Behandlungskonzepte sind für Kinder und Jugendliche nicht zugelassen [97, 123-125]. Da eine primäre Prävention die Situation der adipösen Kinder nicht nachhaltig verbessern kann, liegt ein Schwerpunkt der Intervention darin, im Sinne einer sekundären Prävention die Rate der Komorbiditätsmanifestationen zu reduzieren. Das frühzeitige Erkennen einer beginnenden Komorbidität hat somit eine zentrale Bedeutung in der Adipositasbehandlung im Jugendalter. Daher sind Serummarker, welche eine Prädisposition bzw. den Verlauf dieser frühen Komorbiditäten anzeigen, für die gezielte sekundäre Prävention von grossem Interesse.

### 1.5 Serummarker für Adipositas und Komorbidität

Als prädiktive und diagnostische Adipositas- und Komorbiditäts-Serummarker haben sich in den letzten Jahren u.a. die Adipozytokine Leptin und Adiponektin etabliert. Während Leptin hauptsächlich mit der Fettmasse assoziiert ist, korreliert Adiponektin invers mit dem Grad der Adipositas und der Insulinresistenz und gilt somit als Indikator für eine höhere Wahrscheinlichkeit, am Metabolischen Syndrom zu erkranken. Seit einiger Zeit wird über einen weiteren potentiellen Serummarker (kontrovers) diskutiert. So fanden sich Assoziationen des aus der Leber sezernierten Peptids **Fetuin-A** mit Markern des metabolischen Syndroms und der nicht-alkoholischen Steatohepatitis.

#### 1.5.1 Leptin

Leptin, das von den Adipozyten des weißen Fettgewebes in Abhängigkeit von der Fettmasse synthetisiert und sezerniert wird [126-128], entfaltet seine appetit- und gewichtsregulierende Wirkung [129-132] über die Bindung an den membranständigen Leptinrezeptor (Ob-R) im Nucleus arcuatus des Hypothalamus [133, 134]. Bei hohen Leptinkonzentrationen wird der anorexigene Signalweg über POMC -  $\alpha$ MSH am MC4-Rezeptor im Nucleus paraventricularis aktiviert, der Sympathikotonus steigt an und die Energieaufnahme wird gehemmt. Durch niedrige Leptinspiegel kommt es zu einer Stimulation des orexigenen Neuropeptid Y (NPY) und des Agouti-related protein (AgRP), die wiederum am MC4-Rezeptor eine Steigerung der Energie- bzw. Nahrungsaufnahme durch Abnahme des Sympathikotonus bewirken [135, 136]. Leptin stellt den wichtigsten

Botenstoff des Fettgewebes dar, der bei Zunahme des Fettgewebes ansteigt und eine zentrale Gegenregulation des ZNS auslöst [137].

Wie bei Erwachsenen konnte auch bei Kindern und Jugendlichen gezeigt werden, dass übergewichtige Kinder und Jugendliche im Gegensatz zu normalgewichtigen höhere Leptinkonzentrationen aufweisen [138], und dass Leptin positiv mit BMI und Fettmasse und negativ mit der fettfreien Masse korreliert ist [139, 140]. So geht eine Gewichtsabnahme, aufgrund ihrer Reduktion von Fettgewebe, immer mit einer Senkung des Leptinspiegels einher [141, 142].

Aufgrund der genannten Korrelation mit der prozentualen Körperfettmasse scheint Leptin ein geeigneter Biomarker für den Schweregrad der Adipositas im Kindesalter zu sein. Die Assoziation zu Indices der Insulinresistenz (HOMA-IR) scheint jedoch hauptsächlich auf die ihr zugrundeliegende Korrelation mit der Fettmasse zurückzuführen sein.

Leptin könnte auch eine mögliche Vorhersagekraft auf das Ansprechen von übergewichtigen Kindern auf Interventionsprogramme haben. So konnten Interventionsstudien zeigen, dass die Kinder mit der größten Reduktion der Leptinkonzentration nach Gewichtsabnahme auch das größte Risiko eines Jojoeffektes hatten [143]. Desweiteren hatten übergewichtige Kinder mit initial besonders hohen bzw. besonders niedrigen Leptinspiegeln größere Schwierigkeiten abzunehmen als die übergewichtigen Kinder mit basalen Leptinwerten im Referenzbereich [144].

### **1.5.2 Adiponektin**

Das Hormon Adiponektin gehört wie das Leptin zu den Adipozytokinen, einer Gruppe von Proteinen, die von den Zellen des Fettgewebes synthetisiert und sezerniert werden. Adiponektin-Knockout-Mäuse entwickelten eine schwere Insulinresistenz [145], die nach Administration von exogenem Adiponektin reversibel war [146]. Bei Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes mellitus sind niedrige Adiponektinkonzentrationen zu finden [146]. Während die Konzentration des Leptins bei Adipositas hoch ist, ist die des Adiponektins, invers zum Leptin, niedrig [147]. V.a. die viszerale Adipositas ist mit niedrigen Adiponektinkonzentrationen korreliert [148]. In einer Kinderkohorte konnte gezeigt werden, dass niedrige BMI-Werte mit hohen Adiponektinwerten einhergehen [42]. So haben Neugeborene zwei- bis dreimal höhere Adiponektinkonzentrationen als

## Einleitung

Erwachsene [149, 150]. Die Werte sinken im Verlauf der ersten zwei Lebensjahre proportional zur Gewichtszunahme [151]. Neugeborene haben im Vergleich zu Kindern und Erwachsenen eine geringere Körperfettmasse, die v.a. aus subkutanem Fettgewebe besteht. Zudem wird Adiponektin auch in braunem Fettgewebe exprimiert, welches im späteren Alter atrophiert [152]. Verglichen mit reifgeborenen Kindern zeigen „small for gestational age“ (SGA) -Kinder, durch ihre im Aufholwachstum größere Gewichtszunahme, die niedrigsten Adiponektinkonzentrationen. So wird vermutet, dass Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht ein höheres Risiko für spätere Adipositas, Insulinresistenz und assoziierte Komorbiditäten haben [151]. Adiponektinspiegel sinken auch während des Pubertätsverlaufes, parallel zur Entwicklung der physiologischen Insulinresistenz [153].

### 1.5.3 Fetuin-A

Fetuin-A, synonym bekannt als Humanes  $\alpha$ 2-HS-Glykoprotein,  $\alpha$ 2-HS, A2HS, AHS und HSGA (genetisches Symbol AHSG), wurde in letzter Zeit mit Adipositas, Insulinresistenz, metabolischem Syndrom und Fettleber in Beziehung gebracht. Es handelt sich um ein von der Leber sezerniertes Serumprotein [154], genauer einen Cystein-Proteasen-Inhibitor, welcher der Cystatin-Superfamilie angehört. Es wurde 1944 [155] im fetalen Rinderserum entdeckt, wo es den größten Anteil des Plasmaproteins ausmacht. Lange war die biologische Funktion unklar.

Fetuin-A wirkt als natürlicher Inhibitor der Insulin-stimulierten Tyrosinkinase (TK) des Insulinrezeptors [156-161]. Injektionen von menschlichem Fetuin-A inhibieren die Tyrosinphosphorylierung der beta-Einheit des Insulinrezeptors und Insulinrezeptorsubstrat (IRS)-1 in Rattenleber und -skelettmuskel [162, 163] und hemmen so die Insulinwirkung. Fetuin-A-Knockout-Mäuse weisen sowohl eine verbesserte Glukosetoleranz und Insulinsensitivität als auch niedrigere freie Fettsäuren und Triglyceride auf. Unter hochkalorischer Diät sind sie resistent gegenüber Gewichtszunahme [164]. Bei adipösen Ratten, die einer hochkalorischen Diät ausgesetzt waren, konnte eine verstärkte Expression von Fetuin-A mRNA in der (verfetteten) Leber beobachtet werden [165]. *In vitro* ruft Fetuin-A die Genexpression von Zytokinen in Monozyten hervor und zeigt somit eine proinflammatorische Wirkung [166]. Es ist bekannt, dass Monozyten hypertrophes Fettgewebe infiltrieren und somit maßgeblich zu Entzündungsreaktionen im Fettgewebe beitragen. Die von den Monozyten aktivierten

## Einleitung

Zytokine (z.B. TNF $\alpha$ , MCP-1, IL-6) stimulieren weitere Monozytenaktivierung und -infiltration und führen so zunächst zu einer gestörten Insulinsensitivität der Adipozyten und im weiteren Verlauf zu einer systemischen Insulinresistenz [166-168]. Neben der Aktivierung von Zytokinen und Adipokinen werden im Rahmen der Adipositas-induzierten Entzündungsreaktion auch freie Fettsäuren (free fatty acids, FFA) von Adipozyten freigesetzt. Diese wiederum aktivieren den Toll-like-Rezeptor-4 (TLR-4)-Signalweg, wie Shi et al sowohl *in vitro* in Monozyten und Adipozyten als auch *in vivo* nachweisen konnten; TLR-4-knockout-Mäuse entwickelten nach intravenöser Lipidinfusion keine Insulinresistenz [169]. Hiernach könnten freie Fettsäuren bzw. der TLR-4-Signalweg eine wichtige Rolle in der Regulation der Adipositas und Insulinsensitivität spielen [170]. Diese Hypothese konnte in weiteren Studien mit TLR-4-knockout-Mäusen, welche unter hochkalorischer Diät eine Resistenz gegen Gewichtszunahme (und Insulinresistenz) zeigten, bestätigt werden [171-173].

Daher scheint dem TLR-4 eine zentrale Rolle in der Pathogenese der nichtinfektiösen Entzündungsreaktion bei Lipiddysregulation, Insulinresistenz und Adipositas zuzukommen. Ungeklärt war bisher jedoch, über welchen Liganden FFA an TLR-4 binden. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Fetuin-A als Adapterprotein fungiert [174, 175]. So wiesen Double-Knockoutmäuse sowohl für Fetuin-A als auch TLR-4 eine deutlich bessere Glukosestoffwechsellage auf als die Wildtypen. Im Gegensatz zu den Knockoutmäusen entwickelten die Wildtypen nach Infusion von FFA eine Insulinresistenz. Auf Molekularebene konnte demonstriert werden, dass FFA mit hoher Affinität an Fetuin-A banden und eine starke proinflammatorische Antwort durch Zytokinexpression in menschlichen Adipozyten und Maus-Makrophagen auslösten. Dieser Effekt blieb aus bei Abwesenheit von Fetuin-A oder Anwesenheit eines TLR-4-Inhibitors. Auch die Bindungsstellen von Fetuin-A und TLR-4 konnten identifiziert werden. Somit scheint Fetuin-A als Ligand zwischen FFA und TLR-4 auch in der Lipid-induzierten Insulinresistenz eine wichtige Rolle zu spielen.

Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass hohe Fetuin-A-Werte sowohl mit IGT und Fettansammlung in der Leber korrelierten als auch mit dem MetS und einem atherogenen Fettstatus [176]. Eine weitere Studie ergab signifikante Assoziationen des basalen Fetuin-A zu Nüchtern-Glucose, TG, HDL, GGT, hs-CRP und HbA1c. Das führte zu der Hypothese, dass hohe Basalwerte des Fetuin-A eine erhöhte Inzidenz von T2DM vorhersagen und Fetuin-A ein Mediator für Fettleber-induzierten T2DM sein könnte [177].



## Einleitung

In Querschnittsanalysen konnte nachgewiesen werden, dass ein hoher Leberfettanteil mit hohen Fetuin-Konzentrationen einherging; longitudinale Studien ergaben, dass eine Reduktion des Leberfettanteils zu einer Abnahme von Fetuinwerten führte [177].

In einer Studie mit schwangeren Frauen waren die Fetuin-Konzentrationen höher bei Gestationsdiabetes als bei normalen Schwangerschaften. Sie könnten somit Marker für eine maternale Insulinresistenz darstellen. Es konnte außerdem eine positive Korrelation zu indirekten Parametern der Insulinresistenz, Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF $\alpha$ ), C-Peptid und Leptin gezeigt werden [178, 179].

Menschen mit hohen Fetuin-A Werten weisen ein etwa drei- bis vierfach erhöhtes Schlaganfall- und Herzinfarkt-Risiko auf [180]. Damit ist Fetuin-A neben den etablierten Risikofaktoren Insulinresistenz und abdominelle Adipositas möglicherweise auch als unabhängiger Marker für kardiovaskuläre Risiken geeignet.

Neben der Funktion als natürlicher Inhibitor der Tyrosinkinase des Insulinrezeptors wurde 1997 erstmalig die Wirkung von Fetuin-A als potenter Hemmstoff gegen Apatit-Formationen, d.h. Präzipitation von Kalzium und Phosphat im Serum, beschrieben [181]. Später wurde von der Hemmung ektopter Kalzifikation durch Fetuin-A bei Knockout-Mäusen mit hyperkalzämischer Diät berichtet [182, 183]. Daraufhin wurde eine Fetuin-A-Defizienz mit vaskulärer Kalzifikation und kardiovaskulärer Mortalität bei Patienten mit Hämodialyse assoziiert [184-186].

Fetuin-A wirkt zudem inhibitorisch auf den TGF- $\beta$ 1-Signalweg. TGF- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1) ist ein wichtiger fibrogener Wachstumsfaktor, der, wenn aktiviert, zu fibrotischen Veränderungen in Organen wie Leber und Arterien führt. So zeigten Fetuin-A-Knockoutmäuse verstärkte Organfibrosen. Kahraman et al. zeigte, dass Fetuin-A-Konzentrationen bei NASH-Patienten signifikant erhöht waren im Vergleich mit Patienten mit einfacher Leberverfettung. Sato et al. bestimmte Fetuin-A-Konzentrationen bei Patienten mit NAFLD und fand eine negative Korrelation von Fetuin-A und Intima-Media-Dicke, bestätigte somit die Hypothese, dass Fetuin-A sich positiv auf Gefäßveränderungen bei Patienten mit NAFLD auswirkt [187].

Die hochauflösende Sonographie der Karotiden ist eine etablierte Methode zur Evaluation von Gefäßveränderungen, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen [188, 189]. Eine Zunahme der Intima/Media-Dicke (IMT) der A. carotis communis hat einen hohen Voraussagewert für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

## Einleitung

sowohl bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz als auch in der Allgemeinbevölkerung. Studien mit Kindern mit chronischer Nierenerkrankung ergaben eine negative Korrelation von Fetuin-A mit IMT. Daraus folgerten die Autoren eine protektive Wirkung des Fetuin-A auf die Gefäßwände bei Erwachsenen und Kindern mit Niereninsuffizienz [188, 189].

Bei Kindern lagen bisher nur wenige Daten zur Wirkung des Fetuin-A auf Glukose- und Fettstoffwechsel vor. In einer Studie mit kleiner Fallzahl (n=50) wurde eine Assoziation von Fetuin-A mit Insulinresistenz und NASH untersucht [190]. Hier wiesen die zwölf übergewichtigen Kinder mit NASH die höchsten Fetuinwerte auf, im Vergleich zu den 24 übergewichtigen Kindern ohne NASH und den 14 normalgewichtigen Kindern. Fetuin-A korrelierte signifikant mit HOMA-IR, systolischem und diastolischem Blutdruck sowie HDL. Fetuinwerte waren unabhängig von Geschlecht, Alter und Pubertätsstatus. Änderungen des Fetuin-A korrelierten signifikant mit Änderungen des HOMA-IR, des systolischen und diastolischen Blutdrucks, sowie des Hüftumfanges. Die Gewichtsabnahme bei 21 Kindern führte zu einer deutlichen Abnahme der Fetuinwerte und der Prävalenz von NASH im Vergleich zu 15 Kindern ohne Gewichtsabnahme.

In einer weiteren Querschnittsuntersuchung einer pädiatrischen Kohorte fanden sich ebenfalls signifikant höhere Fetuin-A-Konzentrationen bei adipösen Kindern mit NAFLD (n=19) im Gegensatz zu adipösen Kindern ohne NAFLD (n=26) [210].

Aufgrund der zunehmenden Beachtung des Fetuin-A in der Literatur zur Adipositas-Komorbidity und der nur geringen Datenlage zu Fetuin-A-Werten bei Kindern und Jugendlichen schien eine weitere Untersuchung von Fetuin-A bei Adipositas und Adipositas-assoziiierter Komorbidity im Kindes- und Jugendalter geboten.

### 2. Fragestellung

Die Adipositas stellt eine wesentliche Gesundheitsgefährdung der betroffenen Kinder durch die bereits früh nachweisbare Komorbidität und den chronischen Verlauf mit nur geringen Remissionsraten dar. Im Rahmen der Komorbiditätsentwicklung spielt die Insulinresistenz eine zentrale Rolle. Sie führt zu verschiedenen pathologischen Stoffwechselveränderungen wie Glukosestoffwechselstörungen bis hin zu Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM), dem Metabolischen Syndrom (MetS) und der Nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD). Das frühzeitige Erkennen einer Insulinresistenz und die Verbesserung der Insulinsensitivität sind daher wichtige Schritte auf dem Weg zur Behandlung dieser Veränderungen und letztlich Vermeidung der Manifestation von Folgeerkrankungen, wie Koronare Herzkrankheit und Schlaganfall.

Der Beginn der Adipositas-assoziierten Folgeerkrankungen liegt häufig schon im Kindes- oder Jugendalter und steigert das Risiko für Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter maßgeblich. Daher sind Studien in dieser Altersklasse von großem Interesse. Kinder weisen zudem einen kürzeren Krankheitsverlauf, weniger Risikofaktoren (Rauchen, Hypertonus etc.) und Begleiterkrankungen auf. Somit sind Studien bei Kindern und Jugendlichen besonders geeignet, um die Faktoren und Mechanismen zu untersuchen, die zu Adipositas und ihren assoziierten Komorbiditäten führen.

Für die Beurteilung der Entwicklung einer Komorbidität sind prädiktive Marker von großem Interesse. So wurden bereits Serummarker für Adipositas (Leptin) oder Insulinresistenz (Adiponektin) etabliert.

Ein weiteres Peptid mit möglicher Vorhersagekraft einer Adipositas-assoziierten Komorbidität bzw. Insulinresistenz, das Fetuin-A, wurde in den letzten Jahren an diversen Mausmodellen und in Erwachsenenstudien beschrieben. Hierbei zeigte sich, dass Fetuin-A, als ein von der Leber sezerniertes Plasmaprotein, über die indirekte Hemmung des Insulinrezeptors eine Verschlechterung der Insulinsensitivität und Glukosetoleranz bewirkt. Es scheint zudem eine wichtige Rolle in der Adipositas-induzierten Entzündungsreaktion zu spielen, die am Entstehen einer Insulinresistenz maßgeblich beteiligt ist.

## Fragestellung

Bisher lagen nur wenige Ergebnisse zur Korrelation von Fetuin-A und Adipositas im Kindesalter vor.

Aufgrund der zahlreichen im Erwachsenenalter erhobenen Befunde zum Fetuin-A als Marker der Insulinresistenz und weiterer Adipositaskomplikationen sollten im Rahmen der vorliegenden Arbeit verschiedene Fragestellungen zur Bedeutung des Fetuin-A im Kindesalter geklärt werden.

Anhand einer Kohorte von 143 adipösen Kindern und Jugendlichen sollten zunächst folgende Hypothesen zu Fetuin-A geprüft werden:

1. Fetuin-A korreliert mit

1.1 Geschlecht

1.2 Alter

1.3 Pubertät

1.4 Ethnizität

2. Weiterhin sollte die Hypothese geprüft werden, ob ein Zusammenhang besteht von Fetuin-A und folgenden Parametern:

2.1 Gewicht (BMI, Bauchumfang)

2.2 Insulinresistenz (HOMA-IR)

2.3 weiteren Parametern des Metabolischen Syndroms und der NAFLD (Blutdruck, Lipidwerte, Transaminasen)

2.4 der Intima-/Media-Dicke (IMT)

3. Zuletzt sollte die Hypothese untersucht werden, ob eine Gewichtsabnahme mit einer Veränderung der Fetuin-A-Werte einhergeht.

### 3. Patienten und Methoden

#### 3.1 Untersuchungsdesign und Patienten (MAINTAIN)

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf Daten und Serumproben der longitudinalen MAINTAIN-Beobachtungsstudie von 143 adipösen Kindern und Jugendlichen (im Folgenden mit KiJu bezeichnet) vor und nach Gewichtsreduktion mit initialer Querschnittsauswertung. Die KiJu wurden von 2009 bis 2011 in die Maintain-Studie (KFO 218/DFG; Ethikantrag EA2/015/09; Charité Universitätsmedizin Berlin) eingeschlossen [191]. Sie wurden initial von ambulanten Kinder- und Jugendärzten aus Berlin und Brandenburg zur Abklärung ihres Übergewichts überwiesen. Bei den eingeschlossenen KiJu handelte es sich zu dem Zeitpunkt der Vorstellung (T-3) um Patienten mit einer manifesten Adipositas (BMI-SDS  $>2$ ). Auf die Erstvorstellung folgte eine kombinierte ambulant-stationäre Intervention mit dem Ziel der Gewichtsreduktion um  $\geq -0,02$  BMI-SDS (entspricht ca. 8% Gewichtsabnahme bei Erwachsenen). Das Programm zur Gewichtsreduktion beinhaltete neben Ernährungsberatung Lifestyle-Interventionen und Bewegungsangebote. Bei 143 Patienten wurden vor (T-3) und nach (T0) erfolgreicher Gewichtsabnahme neben Geschlecht, Alter, Pubertätsstadium, BMI, Bauchumfang, systolischem und diastolischem Blutdruck eine große Anzahl an metabolischen Parametern bestimmt (AST, ALT, gGT, TG, HDL, LDL, gesamt Cholesterin, HOMA-IR). Anthropometrie (Länge, Gewicht, BMI, Bauchumfang, Tannersstadium) und die metabolische Komorbidität (Nüchternblutentnahme, Blutdruck) wurden entsprechend den Leitlinien zur Diagnostik adipöser Kinder und Jugendlicher erfasst ([www.a-g-a.de](http://www.a-g-a.de)).

##### 3.1.1 Charakterisierung der MAINTAIN-Kohorte

Die Kohorte setzte sich aus 143 adipösen KiJu zusammen, welche über einen Zeitraum von drei Monaten ihr Gewicht um  $\geq -0,2$  BMI-SDS reduzieren konnten (s. Abb. 1b). Der BMI-SDS lag zum Zeitpunkt T-3 (vor Gewichtsabnahme) bei allen 143 übergewichtigen KiJu  $> 2$ . Davon waren 48% extrem adipös (BMI-SDS  $>2,5$ ) (s. Abb. 1a). Der Mittelwert des BMI-SDS nach Kromeyer-Hauschild betrug 2,48 (SDS  $\pm$  1,46). Der mediane HOMA-IR, der als Maß für die Insulinresistenz herangezogen wurde, lag bei 3,82 (SDS  $\pm$  4,42).

## Patienten und Methoden

76 (53,1%) der Kinder waren weiblichen und 67 (46,3%) männlichen Geschlechts.

Das durchschnittliche Alter lag zu Beginn der Studie (T-3) zwischen 10,0 und 17,7 Jahren, im Mittel bei 13,69 Jahren (SDS $\pm$ 1,88).

Bezüglich der Pubertätsstadien nach Tanner ergab sich folgende Verteilung: 14 (9,9%) der KiJu waren präpubertär, 56 (39,7%) KiJu waren frühpubertär und 71 (50,4%) KiJu zeigten ein postpubertäres Stadium.

51% der Studienteilnehmer hatten einen Migrationshintergrund.

*Tabellen 1 und 2* zeigen die Charakteristika des Gesamtkollektivs vor (T-3) und nach Gewichtsreduktion (T0).

**Tabelle 1:**

Parameter	Zeit	N	Mittelwert
Alter, Jahre	T-3	143	13,69
weiblich, n (%)	T-3	76 (53,1)	
männlich, n (%)	T-3	67 (46,3)	
Pubertät			
- präpubertär, n (%)	T-3	14 (9,9)	
- pubertär, n (%)	T-3	56 (39,7)	
- postpubertär, n (%)	T-3	71 (50,4)	
Ethnie			
- Deutsch, n (%)	T-3	70 (49)	
- Türkisch, n (%)	T-3	40 (28)	
- Andere, n (%)	T-3	33 (23)	
BMI-SDS	T-3	143	2,48
	T0	143	2,07
Bauchumfang	T-3	143	97,6

## Patienten und Methoden

	T0	138	91,0
Systolischer Blutdruck	T-3	143	127
	T0	142	119
Diastolischer Blutdruck	T-3	143	62
	T0	138	61

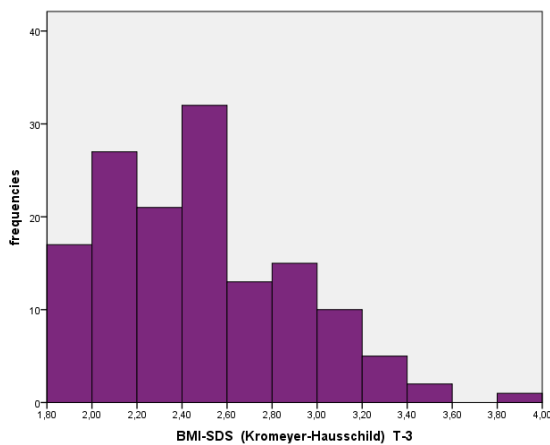
**Tabelle 2:**

Parameter	Zeit	N	Mittelwert
Nüchtern Glukose, mg/dl	T-3	137	80,6
	T0	133	77,9
Nüchtern Insulin, mU/l	T-3	138	18,8
	T0	135	11,5
Glukose 120-min OGTT, mg/dl	T-3	137	115,3
	T0	134	100,7
Insulin Sensitivität HOMA-IR	T-3	137	3,82
	T0	133	2,24
ISI	T-3	137	14,36
	T0	133	23,55
Metabolische Parameter AST, U/l	T-3	140	30,2
	T0	140	26,2
ALT, U/l	T-3	140	33,0
	T0	140	26,0
GGT, U/l	T-3	140	20,6

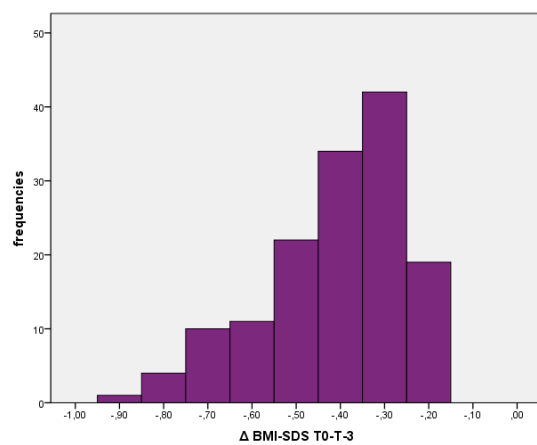
## Patienten und Methoden

	T0	139	14,8
Cholesterin, mg/dl	T-3	142	160,7
	T0	140	141,1
HDL-Cholesterin, mg/dl	T-3	142	47,2
	T0	140	44,4
LDL-Cholesterin, mg/dl	T-3	142	95,9
	T0	140	80,8
TG, mg/dl	T-3	142	94,0
	T0	140	82,1
Leptin, ng/ml	T-3	143	24,7
	T0	143	12,6

Abbildung 1a zeigt die Verteilung des BMI-SDS zu T-3, 1b die Gewichtsreduktion von T-3 zu T0.



**Abbildung 1a:** BMI-SDS zu T-3



**Abbildung 1b:** Gewichtsreduktion T-3 zu T0

Der mittlere Gewichtsverlust von -0,41 BMI-SDS von T-3 zu T0 entspricht einer Gewichtsreduktion von ca. 18% bei Erwachsenen.



### **3.1.2 Einschlusskriterien**

Es wurden nur die Seren von KiJu untersucht, die zum Zeitpunkt der Blutentnahme mindestens zehn und höchstens 17 Jahre alt waren. Bei den Patienten musste zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (T-3) eine primäre Adipositas (BMI über der 97. Perzentile, bezogen auf die Normwerte der AGA (nach Kromeyer-Hauschild et al. [192] bzw. BMI-SDS >2) vorliegen. Zu einem Einschluss führte jedoch nur eine Gewichtsabnahme von  $\geq 0,02$  BMI-SDS über einen Zeitraum von 12 bis 24 Wochen (T-3 bis T0).

### **3.1.3 Ausschlusskriterien**

Ein Ausschluss erfolgte bei Vorliegen einer sekundären Adipositas und syndromaler sowie monogenetischer Formen der Adipositas.

Weitere Ausschlusskriterien: schwere chronische Erkrankungen, psychische Erkrankungen, systemische Infektionen, endokrinologische Erkrankungen, Malabsorptionsstörungen, Nahrungsmittelunverträglichkeiten oder spezielle Diäten, Schwangerschaft.

## **3.2 Methoden der MAINTAIN-Datenerhebung**

### **3.2.1 Studienbeschreibung**

Bei allen Kindern und Jugendlichen wurde sowohl eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese, als auch ein allgemeiner pädiatrischer Status erhoben. Das Körpergewicht wurde mit einer elektronischen Waage (Digitalanzeige, Firma Soehnle, Backnang; Messgenauigkeit 0,1 kg), die Körpergröße mittels eines an der Wand befestigten Stadiometers (nach Prof. Keller, Firma Längenmesstechnik GmbH, Limbach-Oberfrohna; Meßgenauigkeit 0,5 cm) ermittelt.

### **3.2.2 Anthropometrie**

#### **3.2.2.1 Beurteilung der Pubertät**

Die Bestimmung des Pubertätsstadiums erfolgte nach Tanner [193, 194].

### 3.2.2.2 Blutdruckmessung

Der Blutdruck wurde entsprechend den Empfehlungen der AGA zur Durchführung der Blutdruckmessung (<http://www.a-g-a.de/leitlinien2.pdf>) ermittelt. Nach Einhaltung einer fünfminütigen Ruhepause wurde am rechten Arm (Manschettengröße: 2/3 des Oberarms) des sitzenden Patienten mit einem Dinamap Gerät (Meßgenauigkeit: 2 mmHg) gemessen. Nach Bestimmung des Mittelwertes aus drei aufeinanderfolgenden Messungen wurden die Meßergebnisse auf alters- und geschlechtsadaptierte Perzentilen bezogen.

### 3.2.2.3 Bestimmung des BMI-SDS

Aus dem Quotient von Körpergewicht und Körperlänge ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) wurde der Body Mass Index (BMI) berechnet, um das Ausmaß der Adipositas zu bestimmen. Da die prozentuale Körperfettmasse während Wachstum und Pubertät alters- und geschlechtsspezifischen Veränderungen unterliegt, empfiehlt die AGA gemäß den Vorgaben der ECOG [15], für deutsche Kinder und Jugendliche Perzentilwerte nach Kromeyer-Hauschild [18] als Referenzperzentile zu verwenden. Hierbei gilt die 90. BMI-Perzentile als Grenzwert für Übergewicht, die 97. Perzentile für Adipositas und für extreme Adipositas die 99,5. Perzentile (<http://www.a-g-a.de/leitlinien2.pdf>).

Die Perzentilberechnung erfolgte dabei nach der LMS-Methode von Cole [19] mit den Referenzperzentilen nach Kromeyer-Hauschild [18] aus den Körpergewichts- und Körperlängen-Daten von über 34 000 Jungen und Mädchen. Mittels LMS-Methode werden diese Körpergewichts- und Körperlängen-Daten alters- und geschlechtsspezifisch in drei geglätteten Kurven, L (lambda), M (mu) und S (sigma) genannt, zusammengefasst.

Die LMS-Methode ermöglicht auch bei nicht normalverteilten Merkmalen wie BMI die Berechnung von Standard Deviation Scores ( $\text{SDS}_{\text{LMS}}$ ). ( $\text{SDS}_{\text{LMS}}$ )-Werte geben an, um ein Wievielfaches einer Standardabweichung ein individueller BMI bei gegebenem Alter und Geschlecht ober- oder unterhalb des BMI-Medianwertes liegt. Es kann somit eine Einordnung eines Individualwertes in die Verteilung der Referenzgruppe erfolgen. Die Berechnung des BMI-SDS bietet dabei die Möglichkeit, den individuellen Adipositas-Grad alters- und geschlechtsunabhängig darzustellen. Ein Ansteigen des BMI-SDS über die Zeit bedeutet eine relative Gewichtszunahme, ein Abfall des BMI-SDS eine relative

Gewichtsabnahme, bezogen auf Alter und Geschlecht. Die BMI-SDS-Werte wurden nach folgender Formel berechnet:

$$SDSLMS = \frac{[BMI/M(t)] - 1}{L(t)S(t)}$$

Hierbei sind BMI der Individualwert des Kindes, M entspricht dem 50. BMI-Perzentil, S dem Variations-Koeffizienten des BMI und L berücksichtigt die altersabhängige Verteilungsschiefe des BMI, jeweils für das entsprechende Alter (t) und das Geschlecht des Kindes.

Die Berechnung des SDS ist sinnvoll, wenn man die BMI-Werte extrem adipöser Kinder und Jugendlicher (besonders oberhalb der 99,5. Perzentile) vergleichen, bzw. BMI-Werte bei diesen Kindern und Jugendlichen beurteilen will. Während die Perzentilwerte bei extrem adipösen Kindern und Jugendlichen keine adäquaten Vergleichsmöglichkeiten mehr bieten, ist durch die SDS-Werte eine genaue Zuordnung möglich. BMI-SDS-Werte von + 2 bzw. + 2,5 entsprechen der 97,7. bzw. 99,5. Perzentile der Referenzgruppe. D.h. BMI-SDS-Werte < 2 zeigen Übergewicht an, Werte von 2 - 2,5 Adipositas und > 2,5 extreme Adipositas.

### **3.2.2.4 Bestimmung des Bauchumfanges**

Der Bauchumfang wurde im Stehen gemessen bei leichtem Ausatmen in Höhe der stärksten medialen Einziehung der Rumpfseitenkontur (in der Mitte zwischen unterem Rippenbogen und oberer Kante des Beckenkammes) [195].

## **3.2.3 Labor**

### **3.2.3.1 Berechnung der Insulinresistenz**

Gold-Standard für die Bestimmung der Insulinresistenz ist der euglykämisch-hyperinsulinämische Clamp. Verschiedene Insulinresistenz-Indizes, die auf Nüchtern-Glukose- und Nüchtern-Insulinwerten bzw. Glukose- und Insulinwerten während eines oralen Glukosetoleranztestes (oGTT) basieren, eignen sich für die Abschätzung der Insulinresistenz unter Studienbedingungen [196].

In der vorliegenden Studie wurde das Ausmaß der Insulinresistenz mittels Homöostase-Model-Assessment (HOMA-IR) ermittelt. Der HOMA-IR-Index berechnet sich aus Nüchtern-Glukose- und Nüchtern-Insulinwert [197]. Er spiegelt vorwiegend die hepatische Insulinresistenz wider und wird nach der Formel von Matthews et al. berechnet:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{Nüchtern-Insulin im Serum } [\mu\text{U/ml}] \times \text{Nüchtern-Glukose } [\text{mmol/L}]) / 22,5$$

Die Bewertung des HOMA-IR erfolgte anhand von alters- und geschlechtsspezifischen pädiatrischen Normalwerten nach Allard [192], wie in *Tabelle 3* dargestellt.

**Tabelle 3:** 95. Alters- und Geschlechtssperzentile von HOMA-IR nach Allard

	Alter (in Jahren)	Jungen (95. P.)	Mädchen (95. P.)
HOMA-IR	9	≥ 2	≥ 2
	13	≥ 3,3	≥ 3,8
	16	≥ 3,3	≥ 3,1

Diese Normalwerte wurden mittels linearer Extrapolation für alle Altersklassen anwendbar gemacht.

Die Messung der Glukosewerte erfolgte durch das „Labor Berlin“ Charité-Universitätsmedizin Berlin, mittels der Glucose-Oxidase-(GOD)-Methode in venösem Vollblut (nach sofortiger Perchlorsäure-Enteweißung). Das Insulin wurde mit dem AutoDELFIA Insulin Assay (Perkin Elmer; Turku Finnland) gemessen. Dabei lagen die Intra- und Interassayvarianz bei 3,4% und 2,8 %, die Kreuzreaktivität mit C-Peptid und Proinsulin betrug < 0,18% und <1%.

### 3.2.3.2 Transaminasen

Die Leberenzyme AST (Aspartat-Amino-Transferase, bzw. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) und ALT (Alanin-Amino-Transferase bzw. Glutamat-Pyruvat-Transaminase) wurden mittels standardisiertem UV-Farb-Test nach IFFCC (37°-Methode) der Firma Roche durch das „Labor Berlin“ der Charité - Universitätsmedizin

Berlin bestimmt. Die Beurteilung erfolgte anhand von alters- und geschlechtsadaptierten Normalwerten.

### **3.2.3.3 Lipidwerte**

Die Fettwerte wurden gemäß den Empfehlungen der American Academy of Pediatrics (AAP) [198] und angelehnt an die europäischen Referenzwerte für Kinder und Jugendliche [199] beurteilt. Für die Diagnose einer Dyslipidämie wurden folgende Grenzwerte verwendet (<http://www.aps-med.de>):

- Gesamtcholesterin > 200 mg/dl
- LDL-Cholesterin > 130 mg/dl
- HDL-Cholesterin < 35 mg/dl
- Triglyzeridwerte > 150 mg/dl

Lipidwerte von Kindern, bei denen zum Zeitpunkt der Abnahme der Verdacht bestand, nicht nüchtern zu sein, wurden nicht in die Auswertung einbezogen. Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyzeride wurden vom „Labor Berlin“, Charité-Universitätsmedizin Berlin, mittels enzymatischem Farbttest (Analyser 704-717) bestimmt.

### **3.2.3.4 Fetuin-A**

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde aus den asservierten Serumproben Fetuin-A gemessen. Es wurde im Endokrinologischen Labor der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, der Fetuin A- ELISA der Firma Bio Vendor (Laboratori medicina, Modrice, Czech Republic) etabliert und die Serumwerte in einem Assaydurchlauf für die Serien der Zeitpunkte T-3 und T0 gemeinsam ermittelt. Die Intra- und Interassayvarianz in der Etablierungsphase des Assays lag bei < 10%. Für die bestmögliche Vergleichbarkeit wurde ein Assay gewählt, der auch in der genannten Kinderkohorte verwendet wurde.

### **3.2.4 Morphologie: Intima-Media-Dicke**

Die Intima-Media-Dicke wurde im Rahmen der MAINTAIN-Basiserhebung mittels hochauflösendem Ultraschall (13 MHz) am liegenden Patienten sowohl von der rechten als auch der linken Arteria carotis communis bestimmt und der Mittelwert der jeweils sechs Messungen von zwei verschiedenen Winkeln errechnet. Bei dem Ultraschallgerät handelte es sich um den Hitachi Ultrasound Scanner EUB 525. Die Untersuchungen wurden von einer einzigen Person mit langjähriger Erfahrung in der Messung der IMT vorgenommen, um eine optimale Vergleichbarkeit der gemessenen Werte zu erreichen.

### **3.3 Statistik**

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), Ausgabe 17,0 für Windows.

Die deskriptive Auswertung der Daten erfolgte mittels Häufigkeiten und Kreuztabellen. Mittelwerte und Standardfehler ( $MW \pm SD$ ) dienten als Maße bei kontinuierlichen, normalverteilten Daten bzw. der Median (MD) bei kontinuierlichen, nicht normalverteilten oder ordinal skalierten Daten.

Testunterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  (Fehler 1. Art) von 5% oder weniger ( $p < 0,05$ ) wurden als statistisch signifikant eingestuft.

Für jeden Parameter wurde die Normalverteilung mittels des Komogorov-Smirnoff-Tests geprüft und bei nicht vorhandener Normalverteilung eine log Transformation durchgeführt.

Die Mittelwerte normalverteilter Variablen wurden mit Hilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben und bei rangskalierten Variablen oder Verteilungsschiefe mittels des U-Tests nach Mann-Whitney verglichen. Bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben wurde der H-Test nach Kruskal und Wallis verwendet. Beim Vergleich von kategorialen Variablen kam der Chi-Quadrat-Test zur Anwendung.

Für die Berechnung des HOMA-IR-Index wurden die alters- und geschlechtsspezifischen Normalwerte, die nur für drei Altersklassen vorliegen, mittels linearer Extrapolation für alle Altersklassen anwendbar gemacht.

In der Korrelationsanalyse nach Spearman (für ordinale bzw. stetige nicht normalverteilte Variablen) wurden die Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) wie folgt qualitativ beurteilt (*Tabelle 4*):

**Tabelle 4:** Korrelationskoeffizienten nach Spearman

$r \leq 0,2$	keine statistische Bedeutung
$0,2 > r \leq 0,4$	schwache Korrelation
$0,4 > r \leq 0,75$	mittlere Korrelation
$r > 0,75$	starke Korrelation

In der Planungsphase der MAINTAIN-Studie wurde für den Outcome-Parameter "Gewichtszunahme" eine Poweranalyse durchgeführt, nicht jedoch für die Parameter Fetuin-A und IMT.

## 4. Ergebnisse

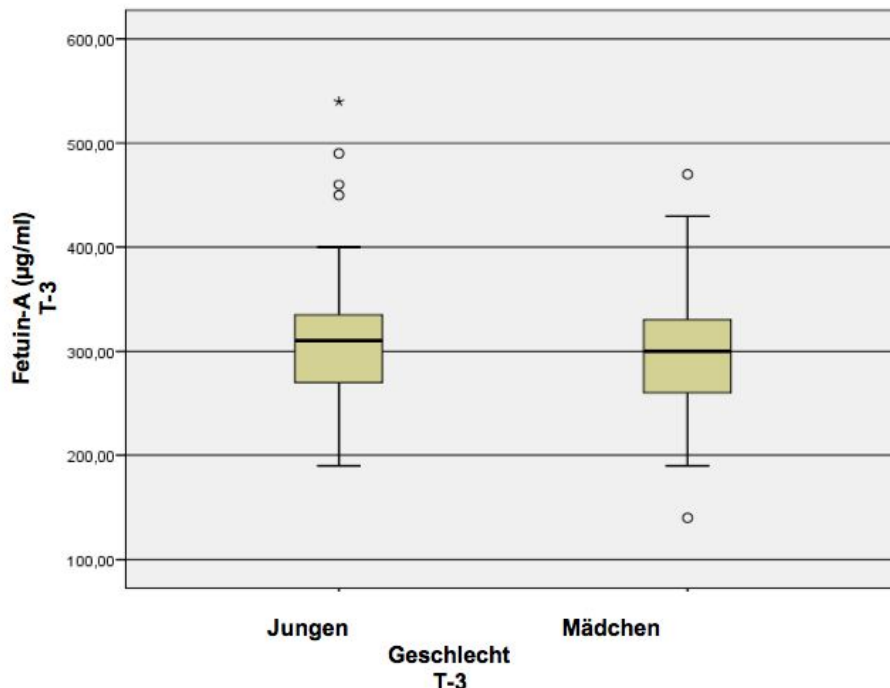
Ziel der Arbeit war es, die Bedeutung des Fetuin-A als Marker der Adipositas assoziierten Komorbidität im Kindes- und Jugendalter zu untersuchen. Anhand einer großen Kohorte von adipösen Kindern und Jugendlichen, zu denen eine Vielzahl von Basis- und Komorbiditätsmarkern vorlagen, wurden Fetuin-A-Spiegel gemessen und mit den verschiedenen Parametern assoziiert.

### 4.1 Fetuin-A und Basisparameter

Zunächst wurde der Zusammenhang der Basisparameter Alter, Geschlecht, Pubertät, Migrationshintergrund zum Zeitpunkt T-3 mit den ermittelten Fetuinwerten ausgewertet.

#### 4.1.1 Fetuin-A und Geschlecht

Bei den Mädchen lagen die Fetuin-Konzentrationen im Mittel bei 0,309 g/l (309 µg/ml), bei den Jungen bei 0,298 g/l (298 µg/ml). Es zeigte sich somit zum Zeitpunkt T-3 kein Unterschied der Fetuin-Konzentrationen zwischen Jungen und Mädchen ( $p=0,5$ ) (Abbildung 2).



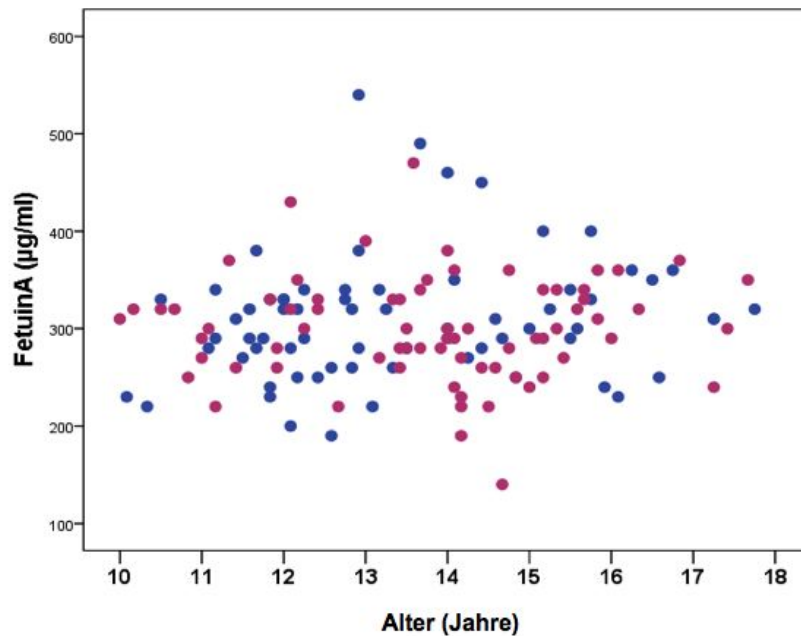
**Abbildung 2:** Zusammenhang von Fetuin-A und Geschlecht zu T-3



## Ergebnisse

### 4.1.2 Fetuin-A und Alter

Als nächstes wurde der Einfluss des Alters der Kinder auf die Fetuinwerte untersucht. Hier fand sich ebenfalls kein Zusammenhang ( $r=0,127$ ) ( $p=0,134$ ) (*Abbildung 3*).



**Abbildung 3:** Zusammenhang von Fetuin-A und Alter in Jahren zu T-3

### 4.1.3 Fetuin-A und Pubertät

Die Untersuchung, ob die Pubertät einen Einfluss auf die Fetuin Spiegel hat, ergab keine signifikanten Ergebnisse. So lagen die Mittelwerte in Gruppe 1 (präpubertär) bei 0,28 g/l, in Gruppe 2 (pubertär) bei 0,31 g/l und in Gruppe 3 (postpubertär) ebenfalls bei 0,31 g/l.

Auch nach zusätzlicher Unterteilung (Stratifizierung) nach Geschlecht fanden sich keine signifikanten Unterschiede bei Mädchen und Jungen.

### 4.1.4 Fetuin-A und Migrationshintergrund/Ethnizität

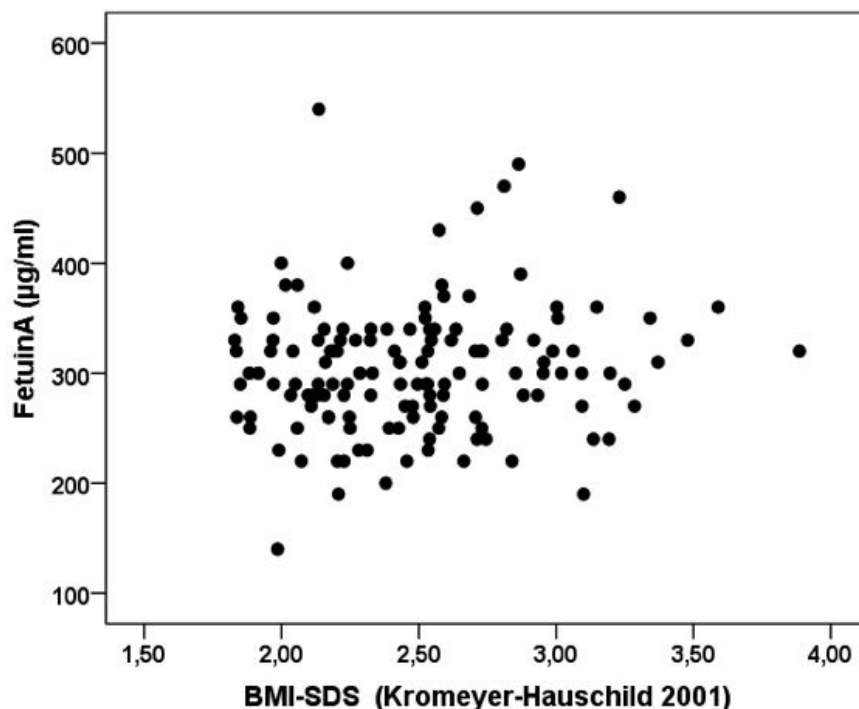
Es bestand kein Einfluss der verschiedenen Ethnizitäten (deutsch, türkisch, andere) auf die Fetuin-A -Konzentrationen.

## 4.2 Zusammenhang von Fetuin-A mit Adipositas und adipositas-assoziiierter Komorbidität

Zielparameter waren hier die etablierten Marker der Adipositas (BMI, Bauchumfang) sowie des Metabolischen Syndroms. Hierfür erfolgte die Beurteilung von Insulinsensitivität bzw. -resistenz ausgedrückt als HOMA-IR, Blutdruckmessung zum Ausschluss einer Hypertonie und die Bestimmung der Intima/Media-Dicke als früher Indikator für eine Gefäßveränderung. Desweiteren wurde der Lipidstatus zur Feststellung einer Fettstoffwechselstörung bestimmt. Zuletzt sollte eine Erhöhung der Transaminasen als Hinweis auf eine Nichtalkoholische Lebererkrankung, als hepatische Manifestation des Metabolischen Syndroms, untersucht werden.

### 4.2.1 Fetuin-A und BMI

Die Auswertung der BMI- und Fetuinwerte unserer Kohorte ergab keine signifikanten Korrelationen ( $r=0,08$   $p=0,32$ ) (Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Korrelation des Fetuin-A mit den individuellen BMI-SDS-Werten zu T-3

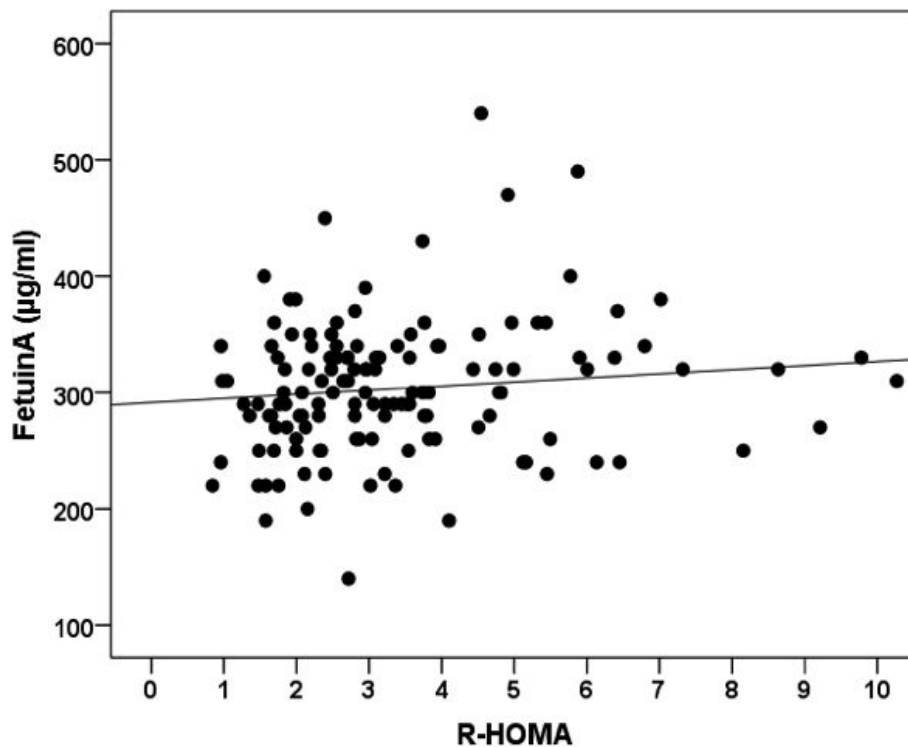
Auch die Unterteilung in die Gruppen „adipös“ (BMI-SDS  $>2 \leq 2,5$ ) und „extrem adipös“ (BMI-SDS  $>2,5$ ) ließ keine signifikanten Unterschiede erkennen.

#### 4.2.2 Fetuin-A und Bauchumfang

Eine Korrelation von Fetuin-A mit dem Bauchumfang konnte ebenfalls nicht gezeigt werden ( $r=0,14$   $p=0,09$ ).

#### 4.2.3 Fetuin-A und HOMA-IR

Als nächstes wurden die Fetuinspiegel in Abhängigkeit von der individuellen Insulinresistenz untersucht. Diese Analyse stellte eine zentrale Fragestellung der Arbeit dar. Es sollte geklärt werden, ob Fetuin-A als Marker der Komorbidität „Glukosestoffwechselstörung“ angesehen werden kann. So fand sich eine signifikante wenn auch sehr schwache Korrelation von Fetuin zum Insulinsensitivitätsindex HOMA-IR ( $r=0,19$   $p=0,027^*$ ) (Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Korrelation des Fetuin-A mit den individuellen HOMA-IR Werten zu T-3

#### 4.2.4 Fetuin-A und systolischer/diastolischer Blutdruck

Es konnte weder ein Zusammenhang von Fetuin-A zum systolischen ( $r= -0,14$   $p=0,11$ ) noch zum diastolischen ( $r= -0,06$   $p=0,48$ ) Blutdruck gezeigt werden. Auch die Unterteilung nach Geschlecht erbrachte keinen signifikanten Unterschied.

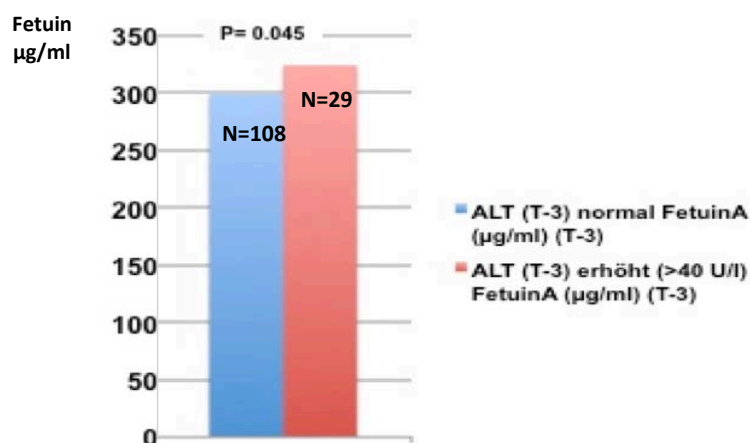
#### 4.2.5 Fetuin-A und Fettwerte

Fetuin-A korrelierte signifikant aber sehr schwach mit LDL ( $r=0,17$   $p=0,04^*$ ), nicht jedoch mit Gesamtcholesterin, HDL oder Triglyceriden.

#### 4.2.6 Fetuin-A und Leberenzyme

Erhöhte Leberenzyme gelten als erste Marker einer beginnenden Leberverfettung und NASH-Entwicklung. Fetuin-A zeigte keine Korrelation mit den Serumwerten der Transaminasen ALT ( $r=0,12$   $p=0,15$ ), AST ( $r=0,01$   $p=0,95$ ), auch nicht nach einer Differenzierung nach Geschlecht.

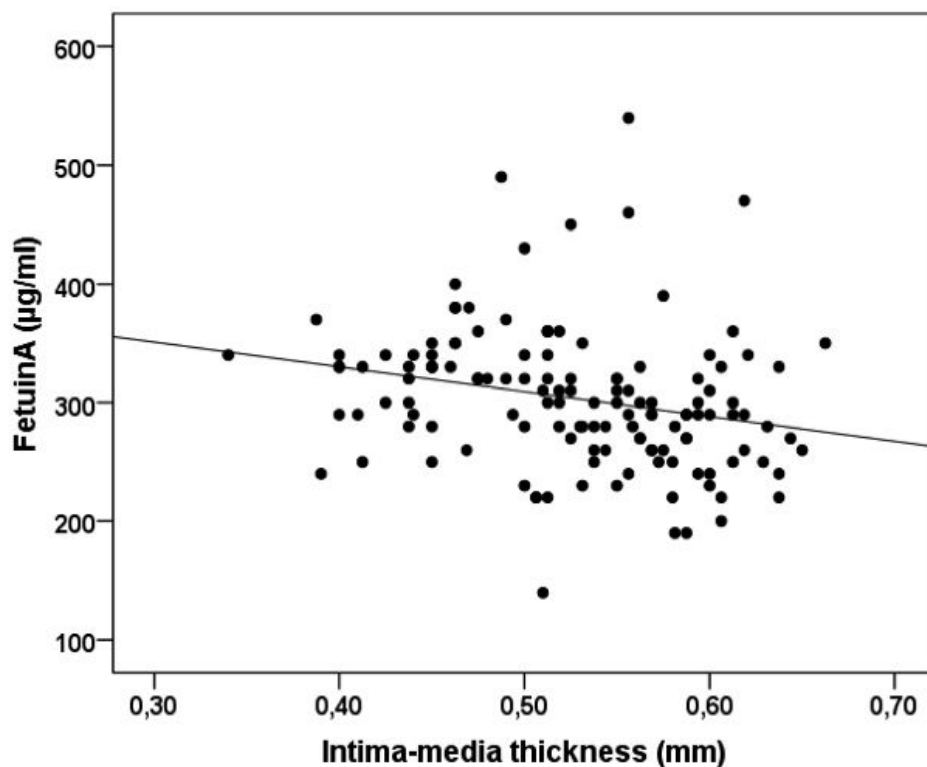
Im Vergleich der Subgruppen „ALT normal“ ( $ALT \leq 40$  U/L) vs. „ALT erhöht“ ( $ALT > 40$  U/L) zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied der Fetuin-Konzentrationen. Die Fetuin-Spiegel lagen bei den Kindern mit erhöhten ALT-Werten ( $324,14 \mu\text{g/ml}$ ) signifikant über denen der Kinder mit normalen ALT-Werten ( $298,98 \mu\text{g/ml}$ ) ( $p=0,045$ ) ( $ALT \leq 40$ :  $n=108$ ;  $ALT > 40$ :  $n=29$ ) (Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Fetuin-A-Werte nach Unterteilung der ALT-Konzentrationen in „normal“ und „erhöht“

#### 4.2.7 Fetuin-A und Intima-/Media-Dicke

Zum Zeitpunkt T-3 wurde bei den Kindern und Jugendlichen (n=140) die Dicke der Intima/Media der Halsgefäße (IMT) mit untersucht. Als Maß einer beginnenden Gefäßschädigung im Verlauf des Metabolischen Syndroms - mit der Endstrecke der Entwicklung einer Atherosklerose - war ein möglicher Zusammenhang des Fetuin-A mit der IMT besonders interessant, insbesondere weil bisher im Kindes- und Jugendalter noch keine Daten zu Fetuin-A und IMT vorlagen. Es zeigte sich eine sehr deutliche signifikante, aber inverse Korrelation von Fetuin mit der Intima/Media-Dicke ( $r = -0,31$   $p = 0,00^*$ ) (Abbildung 7).



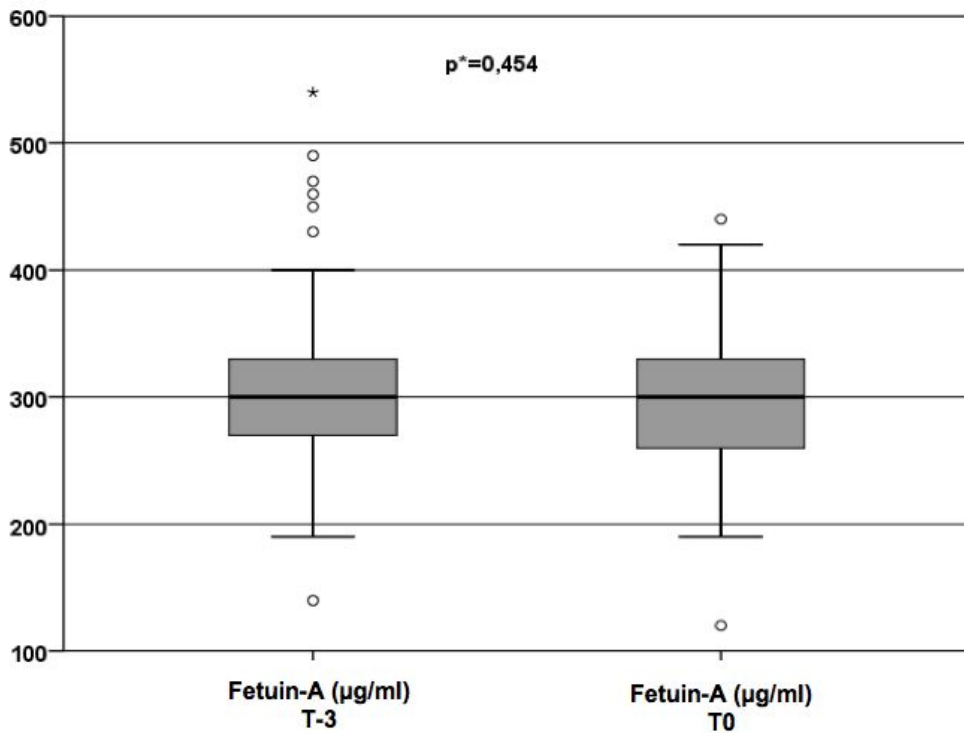
**Abbildung 7:** Korrelation des Fetuin-A mit IMT zu T-3

### 4.3 Korrelationen nach Intervention $\Delta T-3/T0$

Zuletzt wurde eine Veränderung der Fetuinwerte nach Gewichtsreduktion untersucht.

Zu T-3 wiesen die Kinder und Jugendlichen einen BMI-SDS von 2,49 ( $\pm 0,4$ ) auf; nach der Gewichtsreduktion (T0) lag der BMI-SDS bei 2,07 ( $\pm 0,4$ ). Der mittlere Gewichtsverlust von -0,41 BMI-SDS von T-3 zu T0 entspricht einer Gewichtsreduktion von ca. 18% beim Erwachsenen.

Die Gewichtsabnahme führte zu einer signifikanten Reduktion der HOMA-IR- und ALT-Werte in der Gesamtkohorte. Eine signifikante Veränderung der mittleren Fetuin-A - Werte von T-3 zu T0 zeigte sich jedoch nicht (*Abbildung 8*).



**Abbildung 8:** Fetuin-A-Werte der Gesamt-Kohorte vor und nach Gewichtsabnahme

## 5. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Rolle des Hepatokins Fetuin-A in der Pathogenese der Adipositas-assoziierten Komorbidität zu untersuchen.

Die Fragestellung ergab sich aus der steigenden Prävalenz von Adipositas im Kindes- und Jugendalter und dem Risiko, dass hierdurch ein frühes Auftreten von Folgeerkrankungen bereits im Adoleszenten- oder jungen Erwachsenenalter zu erwarten ist.

Die Adipositas ist assoziiert mit der Entstehung von Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM), Hypertonie und Dyslipidämie. Das gleichzeitige Auftreten dieser Folgeerkrankungen wird als Metabolisches Syndrom zusammengefasst. Die NASH (Nichtalkoholische Steatohepatitis) wird als hepatische Manifestation des Metabolischen Syndroms angesehen [56]. Die aus diesen metabolischen Veränderungen resultierende Atherosklerose und die vaskulären Folgeerkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall zählen zu den Haupt-Morbiditäts- und Mortalitätsfaktoren bei Übergewichtigen [97, 200]. Wenn der Organismus diesen Veränderungen bereits im Kindesalter ausgesetzt ist, so ist das Risiko einer Atherosklerose im Erwachsenenalter erhöht [201].

Es ist bekannt, dass der Insulinresistenz eine zentrale Bedeutung im Pathomechanismus der Entwicklung von Adipositas-assoziierten Komorbiditäten wie T2DM, NASH, Hypertonus und Dyslipidämie zukommt. Ergebnisse unterschiedlicher Studien haben ergeben, dass Fetuin-A eine zentrale Rolle in der Entwicklung der Insulinresistenz spielen könnte [202].

Da bisher nur wenige Daten zu Fetuin-A und Adipositas im Kindes- und Jugendalter vorlagen und Fetuin-A als Marker der metabolischen Komorbidität der Adipositas im Erwachsenenalter zunehmend erkannt und diskutiert wird, war die zentrale Fragestellung der vorliegenden Arbeit, ob es einen Zusammenhang von Fetuin-A mit Adipositas und den assoziierten metabolischen Veränderungen (wie Insulinresistenz und den kardiovaskulären Risikofaktoren Dyslipidämie und Hypertonie) bereits im Kindes- und Jugendalter gibt.

Zunächst wurde Fetuin-A in Serumproben einer Kohorte der MAINTAIN-Studie mit adipösen Kindern und Jugendlichen vor und nach Gewichtsreduktion gemessen und

dann mit den verschiedenen anthropometrischen und Komorbiditäts-Parametern korreliert.

### **5.1 Fetuin-A und Basisparameter**

Wie in den vorliegenden Studien zu Fetuin-A bei Erwachsenen [176, 177] und Kindern [190, 203, 204], konnte auch in der Studien-Kohorte keine Abhängigkeit der Fetuin-A-Werte von weder Geschlecht noch Alter der Kinder nachgewiesen werden. Ebenfalls analog zu Reinehr et al. ergab die Auswertung der Studiendaten keine Assoziationen von Fetuin-A zum Pubertätsstadium (Tanner), anders als bei den etablierten Serummarkern Leptin und Adiponektin, die insbesondere zu Beginn der Pubertät großen Veränderungen unterliegen. Diese Konstanz der Serumwerte des Fetuin-A im Verlauf des Kindes- und Jugendalters und die fehlende Assoziation zu den Tannerstadien der Pubertätsentwicklung ist besonders, da Fetuin-A im Verlauf der embryonalen und fetalen Entwicklung eine ganz erhebliche Veränderung erfährt [155, 205]. In einer Studie von Häusler et al. fanden sich die höchsten Fetuin-A-Werte in der 23. bis 40. Gestationswoche ( $1 \pm 0,33$  mg/mL). Danach fiel die Konzentration auf  $0,63 \pm 0,26$  mg/mL (Gestationswoche 32 bis 40) und weiter auf  $0,58 \pm 0,33$  mg/mL im Neugeborenenalter. Diese Werte fanden sich dann konstant bis ins Erwachsenenalter [203]. Auch bei einer 2009 beschriebenen Kinderkohorte sowie der Kohorte der vorliegenden Arbeit lagen die Fetuin-Konzentrationen in diesem Bereich [204]. Somit scheint Fetuin-A in der Schwangerschaft für den Feten eine andere Bedeutung zu haben als in der postnatalen Physiologie.

Insgesamt stellt sich aus der Konstanz der Fetuin-A-Serumwerte im Kindes- und Erwachsenenalter die Frage, welche physiologische Rolle Fetuin-A zukommt. Die Inaktivierung des Fetuin-A im Knockout-Mausmodell war prinzipiell mit einem Überleben der Maus vereinbar [181]. Gezielte Studien hatten dann gezeigt, dass die Mäuse ohne Fetuin-A eine Resistenz gegenüber einer Diät-induzierten Adipositas und einer Insulinresistenz bei fettreicher Diät aufwiesen, darüber hinaus jedoch keine wesentlichen Veränderungen des Metabolismus zeigten [164, 206]. Dagegen manifestierte sich eine erhebliche Schädigung durch Gefäßverkalkung bei Kalziumexposition, die auf eine vasoprotektive Funktion des Fetuin-A hinweist (siehe unten, 5.5).



## 5.2 Fetuin-A und Adipositas

Übergewicht ist der größte Risikofaktor für die Entstehung von Metabolischem Syndrom und NAFLD [57, 71]. Seit der Entdeckung des von der Leber sezernierten Insulinrezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitors Fetuin-A stellte sich die Frage nach einem Zusammenhang, neben Insulinresistenz, mit Adipositas. So konnte 1998 im Tiermodell gezeigt werden, dass die Fetuin-A-Genexpression in der Rattenleber nach hochkalorischer Diät signifikant erhöht war [165]. Fetuin-A-Knockoutmäuse erwiesen sich als resistent gegenüber Gewichtszunahme [164]. In einer Longitudinalstudie mit Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass eine Gewichtsabnahme eine Reduktion der Fetuinpiegel bewirkte [177, 190]. Reinehr et al. fanden signifikant höhere Fetuinwerte (0,35 g/l) bei den übergewichtigen Kindern mit NASH (n=12), die Werte der übergewichtigen Kinder ohne NASH (0,29 g/l) (n=24) unterschieden sich jedoch nicht von denen der normalgewichtigen Kinder (0,29 g/l) (n=14). Im longitudinalen Verlauf ging eine Gewichtsabnahme bei 21 übergewichtigen Kindern mit einem signifikanten Absinken der FetuinKonzentrationen einher, im Gegensatz zu 15 übergewichtigen Kindern ohne Gewichtsreduktion.

In der Studienkohorte der vorliegenden Arbeit war analog zu Reinehr et al. kein Zusammenhang von BMI bzw. Bauchumfang und Fetuin-A zu sehen. Im longitudinalen Verlauf zeigte sich keine signifikante Änderung der Fetuinpiegel nach Gewichtsabnahme, im Gegensatz zu der Arbeit von Reinehr et al.

Diese Diskrepanz könnte auf den geringeren Ausprägungsgrad der Leberaffektion zurückgeführt werden (die 29 der 140 Kinder der MAINTAIN-Kohorte wiesen lediglich erhöhte Leberenzyme auf (Surrogatmarker der NAFLD), bei Reinehr et al. hatten die 12 der 50 Kinder eine diagnostizierte NASH) (s. 5.3).

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Adipositas per se nicht zu einer Fetuineralhöhung führt und dass gegebenenfalls eine Gewichtsabnahme indirekt eine z.B. hepatische Veränderung mit konsekutiver Senkung der FetuinKonzentration im Blut bedingt. Insgesamt kann aus allen vorliegenden Studien angenommen werden, dass erhöhte Fetuinpiegel eher eine Konsequenz als eine Ursache für Adipositas sind. Die Resistenz der Fetuin-A-Knockoutmäuse gegenüber Gewichtszunahme [164] läßt zwar die Hypothese zu, dass niedrige Fetuinpiegel protektiv gegen ein Übergewicht wirken, nicht aber, dass auch erhöhte Fetuin-A-Spiegel kausal zu Übergewicht führen. Klären

könnte man die Frage einer kausalen Rolle von erhöhten Fetuin-A Spiegel in an der Entstehung von Übergewichts z.B. durch ein Mausmodell mit einer Fetuin-A-Überexpression.

### **5.3 Fetuin-A und Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)**

Wie im vorausgegangenen Abschnitt postuliert und in diversen Studien gezeigt, könnte der erhöhte Leberfettanteil bei Übergewicht die pathophysiologische Verbindung zwischen Adipositas und erhöhten Fetuin-A-Werten sein [177]. Da Fetuin-A vornehmlich in der Leber exprimiert wird [154] und nachgewiesen werden konnte, dass die Fetuin-A-Expression in Ratten und Mäusen mit Fettleber signifikant erhöht war [165, 177], lag die Vermutung eines kausalen Zusammenhanges nahe.

Analog zum Tiermodell wurde der erhöhte Leberfettanteil auch bei adipösen Menschen als möglicherweise ursächlich für erhöhte Fetuin-A-Spiegel postuliert [177]. So konnten erhöhte Konzentrationen von Fetuin-A sowohl bei Erwachsenen mit NAFLD [177, 207-209] als auch bei Kindern mit Hinweisen für eine Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) [190, 210] gezeigt werden. Reinehr et al. fanden die höchsten Fetuinwerte bei übergewichtigen Kindern mit NASH (n=12) im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern (n=14) und übergewichtigen Kindern ohne NASH (n=24). Von den Kindern mit NASH, bei denen es nach einem Jahr zu einer Gewichtsabnahme gekommen war (n=6), zeigte nur noch eines eine Persistenz der Erkrankung, die Fetuinwerte waren bei allen signifikant gesunken. Alle sechs Kinder mit NASH ohne Gewichtsreduktion zeigten auch nach Ablauf eines Jahres noch eine sonographische Leberverfettung. Bei ihnen kam es zu keiner signifikanten Veränderung der Fetuin-Konzentrationen.

Lebensztejn et al. fanden in einer Querschnittsstudie ebenfalls signifikant höhere Fetuinwerte bei adipösen Kindern mit NAFLD (n=19) im Gegensatz zu adipösen Kindern ohne NAFLD (n=26) [210]. Einschränkend muss auf die geringen Fallzahlen beider Studien hingewiesen werden.

Entsprechend den Vorarbeiten wurde in der vorliegenden Arbeit ebenfalls ein Zusammenhang von Leberveränderung - im Sinne einer beginnenden Leberenzymerrhöhung als Surrogatmarker - mit den Fetuin-A-Werten untersucht. Hierzu wurde die MAINTAIN-Kohorte in Gruppen mit erhöhten versus normalen Werten der Transaminasen (ALT > 40 U/L vs. ≤ 40 U/L) unterteilt. Die Kinder mit erhöhten

Transaminasen wiesen höhere Fetuin-A-Werte auf im Vergleich zu den Kindern mit normalen Transaminasen. Die signifikante Reduktion der ALT-Werte nach Gewichtsreduktions-Intervention führte jedoch nicht zu einer signifikanten Änderung der Fetuin-A-Konzentrationen. Einschränkend muss gesagt werden, dass die Aussagekraft der Transaminasenerhöhung für die Diagnose einer NASH kontrovers diskutiert wird, da die Messung der Transaminasen zwar eine etablierte, jedoch nur einen von mehreren Screeningmethoden (u.a. Sonographie der Leber) für das Maß der intrahepatischen Schädigung darstellt. Die Diagnose kann letztlich nur durch eine Leberbiopsie gesichert werden.

### **5.4 Fetuin-A und Insulinresistenz**

Bereits 1989 wurde Fetuin-A als natürlicher Inhibitor der Insulinrezeptor-Tyrosinkinase identifiziert [156]. Seither lassen viele Studien einen Zusammenhang von Fetuin-A mit Insulinresistenz (IR), Metabolischem Syndrom (MetS) und Nichtalkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) vermuten.

Die Injektion von menschlichem Fetuin-A in Ratten bewirkte eine Hemmung der insulinstimulierten Autophosphorylierung und IRS-1 Phosphorylierung in Leber und Skelettmuskel [163]. Übereinstimmend mit diesen Daten zeigten Fetuin-A-Knockoutmäuse neben einer Resistenz gegenüber Gewichtszunahme auch eine verbesserte Glukosetoleranz und Insulinsensitivität [164]. Unter hochkaloriger Nahrungszufuhr konnten Mathews et al. signifikant niedrigere HOMA-IR-Werte (IR-Index) bei den Knockoutmäusen nachweisen als bei den Wildtypmäusen.

Die Rolle von Fetuin-A im menschlichen Organismus ist weniger klar. Einige Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen Fetuin-A und Insulinresistenz bei Erwachsenen ohne T2DM [176, 177, 211]. Eine andere Studie postulierte, Fetuin-A sei ein unabhängiger Risikofaktor für T2DM [212]. Mori et al. konnten bei Typ-2-Diabetikern jedoch keine signifikanten Assoziationen zwischen Fetuin-A und Insulinresistenz finden [211]. Eine weitere Studie ergab wiederum erhöhte maternale Fetuinwerte bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes [179]. Eine japanische Untersuchung einer Stichprobe von 300 Männern [213] sowie eine chinesische Studie an einer sehr großen Kohorte (n=5227) [214] belegten ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen Fetuin-A und IR/T2DM.

Aktuelle Daten zeigten erstmals einen signifikanten Unterschied der Fetuin-A-Werte auch bei Jugendlichen mit T2DM im Vergleich zur Kontrollgruppe [215]. Es zeigte sich keine Korrelation zum BMI. Parameter der Insulinresistenz wurden in dieser Studie nicht untersucht. In der vorangegangenen Studie hatten Reinehr et al. bei den 36 adipösen Kindern (ohne manifesten T2DM) eine Korrelation von Fetuin-A zu IR-Index HOMA-IR gefunden [190]. Die Änderung der HOMA-IR-Werte bei Gewichtsreduktion gingen mit einer Änderung der Fetuin-Konzentrationen einher.

Auf Grund dieser vielen und teilweise widersprüchlichen Daten zu Fetuin-A und Insulinresistenz beim Menschen war eine zentrale Frage der vorliegenden Arbeit, ob bei den Kindern und Jugendlichen der MAINTAIN-Kohorte ein Zusammenhang der Fetuinwerte mit einer Insulinresistenz besteht und ob diese durch Gewichtsreduktion beeinflusst werden kann.

Es fand sich zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung (T-3) eine zwar schwache ( $r=0,19$ ), aber signifikante ( $p=0,03$ ) Korrelation von Fetuin-A und HOMA-IR. Dieser Befund bestätigte zunächst die Ergebnisse von Reinehr et al., die eine Korrelation von  $r=0,28$  beschrieben hatten. Im Unterschied zu Reinehr muss festgehalten werden, dass die Gewichtsabnahme der MAINTAIN-Kohorte nicht mit einer Veränderung des Fetuinwertes einherging, obwohl die HOMA-IR-Werte nach Intervention signifikant niedriger waren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl die *in-vitro*-Daten, als auch die Maus-Daten zeigen, dass es einen Einfluss des Fetuin-A auf die Insulinsensitivität zu geben scheint. In der *in-vivo*-Situation bei adipösen Patienten, insbesondere im frühen Stadium der Insulinresistenz bzw. der Glukosestoffwechselstörung wie in der MAINTAIN-Kohorte, ist dieser Zusammenhang nur sehr schwach darzustellen. Da die Studienuntersuchungen im ambulanten Setting durchgeführt wurden, ist darüber hinaus die große intraindividuelle Variabilität des Glukosestoffwechsels in Abhängigkeit von der körperlichen Aktivität und der Kohlenhydrataufnahme in den Tagen vor Durchführung der Nüchtern-Blutentnahme zu berücksichtigen.

### **5.5 Fetuin-A und Gefäßveränderungen (Intimial/Media-Dicke)**

Welche Aufgabe kommt Fetuin-A also zu? Wegweisend für diese Frage könnte sein, dass in der Kohorte der vorliegenden Arbeit die stärkste Assoziation von Fetuin-A mit der

## Diskussion

Intima/Media-Dicke (IMT) gefunden wurde. Diese Korrelation war negativ, womit Fetuin-A eine protektive Wirkung auf die Gefäßwand haben könnte.

Wie im Erwachsenenalter kann die Adipositas im Kindesalter neben einem gestörten Glukosestoffwechsel auch zu weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren wie Dyslipidämie und Hypertonus führen [97, 200]. So weisen adipöse Kinder ein höheres Risiko für die frühzeitige Entwicklung einer Atherosklerose auf. Das Ausmaß der Atherosklerose steigt nachweislich mit dem Hinzukommen weiterer Risikofaktoren wie Dyslipidämie, Hypertonus und Insulinresistenz [216].

Bei der Atherosklerose handelt es sich um eine systemische chronische Gefäßentzündung. Sie ist die Hauptursache für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse [217]. Erste vaskuläre Veränderungen, entzündliche Prozesse sowie Plaquebildung können bei Kindern schon im ersten Lebensjahr bzw. bei maternalen Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie bereits *in utero* nachgewiesen werden [218, 219].

Aufgrund der großen Bedeutung der Gefäßkomplikationen der Adipositas, die letztendlich den entscheidenden Anteil an der erhöhten Mortalität der Adipositas bedingen, bekommt die mögliche vasoprotektive Funktion des Fetuin-A eine besondere Bedeutung.

In der Literatur wird einerseits beschrieben, dass Fetuin-A, unabhängig von einer Adipositas, positiv mit Markern für Atherosklerose korreliert [220, 221] und einen hohen positiven Vorhersagewert für die Entstehung einer kardiovaskulären Erkrankung (cardiovascular disease, CVD) hat [180]. Andere Studien schrieben Fetuin-A bereits eine protektive Wirkung auf Gefäßverkalkungen zu. So konnte in Zellkulturen wie auch *in vivo* gezeigt werden, dass Fetuin-A sowohl überschüssige Kalziumphosphat-Partikel bindet und in löslicher Form hält, als auch die Beseitigung aus der Zirkulation reguliert, bevor es zu Ablagerungen kommt. In Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass Fetuin-A durch eine Hemmung der Kalziumphosphat-Prezipitierung inhibitorisch auf ektope und vaskuläre Kalzifizierung wirkt [183, 185, 186, 222]. Diverse epidemiologische Studien mit Dialysepatienten konnten ebenfalls eine negative Korrelation des Fetuin-A mit der Atherosklerose zeigen und haben unabhängig von der Adipositas und der Wirkung auf die Insulinresistenz die protektive Rolle des Fetuin-A für die Gefäße bestätigen können

## Diskussion

[223]. Eine weitere Studie konnte eine vermehrte Anhäufung von Fetuin-A in glatten Gefäßmuskelzellen der Intima und Media von verkalkten Aortae nachweisen [224].

Das bedeutet, dass es zwei Effekte des Fetuin-A auf die Gefäße zu geben scheint. Einen direkten, positiven durch den Einfluss auf die Kalzifizierung und einen indirekten, negativen über die Insulinresistenz und allgemeine Entzündungsreaktion, der zu einer entzündlichen Schädigung der Gefäße führt. So könnte der schützende Effekt des Fetuin-A (wie durch Präzipitierung von Kalziumphosphat und Hemmung des TGF- $\beta$ -Signalweges) mit Fortschreiten der Atherosklerose durch die Entzündungsprozesse aufgehoben werden.

Insgesamt war bei dieser dualen Funktion des Fetuin-A für die vorliegende Arbeit besonders interessant zu klären, ob Fetuin-A in der MAINTAIN-Kohorte eine positive oder negative Korrelation mit Markern einer frühen Gefäßaffektion aufweisen würde. Hier war zunächst eine Korrelation mit Blutdruck und Lipidstatus zu untersuchen und nachfolgend insbesondere ein Zusammenhang des Fetuin-A mit der Intima/Media-Dicke, da die Messung der IMT der Arteria carotis communis eine etablierte nicht-invasive Methode der Darstellung früher atherosklerotischer Veränderungen mit hohem Vorhersagewert für spätere kardiovaskuläre Erkrankungen ist [225].

Studien zu **Hypertonie** im Kindesalter haben ergeben, dass adipöse Kinder häufiger einen Bluthochdruck aufweisen als normalgewichtige Kinder [226]. Mit steigendem BMI steigen die mittleren Blutdruckwerte und ein erhöhter Blutdruck im Kindesalter ist prediktiv für eine Hypertonie im Erwachsenenalter [227, 228]. Weitere Studien konnten einen Zusammenhang von Hypertonie mit IMT zeigen und postulierten somit einen Einfluss auf die Atherogenese [229, 230]. Diese Annahme konnte in einer Auswertung von Daten von über 26000 übergewichtigen europäischen Kindern bestätigt werden; hier zeigte sich die Hypertonie sogar als wichtigster Risikofaktor für eine CVD [231].

Bei den adipösen Kindern und Jugendlichen der MAINTAIN-Kohorte fand sich weder eine Korrelation der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte mit Fetuin-A, noch mit BMI-SDS oder Hüftumfang. Dagegen zeigte sich, wie in der Literatur beschrieben, eine signifikante Korrelation sowohl von systolischem und diastolischem Blutdruck zueinander als auch zur IMT [108, 232, 233] sowie von Fetuin-A (negativ) zur IMT (s.u.).

Die **Dyslipidämie** gilt ebenfalls als wichtiger Risikofaktor bei der Entwicklung einer Atherosklerose. Die gesteigerte Freisetzung von Fettsäuren bei Adipositas und

## Diskussion

Insulinresistenz führt zu einem Anstieg von Triglyceriden und im Verlauf von Cholesterin. Es kommt zu Ablagerungen in Intima und Media der Gefäßwände. So ist das Risiko einer CVD durch Atherosklerose bei Patienten mit Fettstoffwechselstörung (vor allem mit diabetischer Dyslipidämie) besonders hoch [234].

IMT-Messungen in vorangegangenen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie ließen einen positiven Zusammenhang von Intima/Media-Dicke mit sowohl Cholesterin- als auch Triglyzeridkonzentrationen vermuten [235, 236]. Die Daten von Li et al. bestätigten, dass erhöhte Werte für Lipidstatus und BMI positiv mit der IMT korrelierten [237]. Andere Studien hingegen konnten keine signifikanten Assoziationen von IMT zu Cholesterinkonzentrationen zeigen [230]. Daher war es für die vorliegende Arbeit von Interesse, inwieweit Fetuin-A einerseits mit dem Atherosklerose-Risikofaktor Insulinresistenz (HOMA-IR) und mit den pro-atherosklerotischen Risikofaktoren der Blutfette und gleichzeitig mit der IMT korreliert.

Bisher konnte von Reinehr et al. gezeigt werden, dass Fetuin-A (negativ) mit HDL korreliert, nicht aber mit LDL oder TG. Änderungen der Fetuin-Konzentrationen nach Gewichtsabnahme führten jedoch nicht zu Änderungen der HDL-Werte.

In der MAINTAIN-Kohorte konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine signifikante Korrelation von Fetuin-A mit LDL gezeigt werden, nicht aber mit HDL, Gesamtcholesterin oder Triglyzeriden. Auch fand sich kein Zusammenhang der Fettwerte mit der IMT.

Als wichtigstes Ergebnis, wie oben bereits erwähnt, korrelierte Fetuin-A negativ und hochsignifikant mit der IMT. Hierbei waren die Korrelationskoeffizienten höher als für jede andere Korrelation des Fetuin-A in dieser Studie. Die deutliche negative Korrelation des Fetuin-A mit der IMT wurde bisher bei Kindern nicht beschrieben, stimmt aber überein mit Daten im Erwachsenenalter [187].

In der MAINTAIN-Studie wurden IMT-Messungen nur zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (T-3) erhoben, nicht aber zum Zeitpunkt T0 (nach drei Monaten). Daten aus anderen, zeitlich längeren Interventionsstudien zeigen, dass mit einer Gewichtsabnahme auch eine Reduktion des Blutdrucks und der IMT einhergingen [109, 238].

Konträr zu einigen Ergebnissen aus anderen Studien konnten wir keine Zusammenhänge von IMT mit Adipositas (BMI, Bauchumfang), Dyslipidämie, oder Insulinresistenz (HOMA-

IR) finden, jedoch, wie erwähnt, von IMT zu systolischem und diastolischem Blutdruck. Dies könnte bedeuten, dass das Risiko für die Entwicklung einer CVD direkt vom Hypertonus als Risikofaktor abhängt und nicht von der Adipositas per se. Diese Annahme bestätigen Untersuchungsergebnisse von Kindern mit Hypertonie, welche ebenfalls erhöhte Werte der IMT gezeigt hatten [232, 233, 239]. In einer Studie mit 96 adipösen Kindern war von den Risikofaktoren der CVD der systolische Blutdruck am stärksten mit der IMT assoziiert [108].

### **5.6 Diskussion der Methoden**

Zu den Stärken der vorliegenden Studie gehört die Größe der untersuchten Kohorte. In den zwei bisher publizierten Studien zu Fetuin-A bei Adipositas im Kindesalter wurden Kohortengrößen von  $n=50$  (Reinehr et al.) bzw.  $n=45$  (Lebensztejn et al.) gemessen. In der vorliegenden Studie wurde bei insgesamt 143 adipösen Kindern der Fetuin-A Wert gemessen. Somit stellt die vorliegende Studie die größte Messung des Fetuin-A bei adipösen Kinder im Vergleich zu den publizierten Daten dar.

Ein weiterer methodischer Vorteil der Arbeit liegt in der besonderen Prä-/Analytik der Fetuin-A-Bestimmung. Im Verlauf der MAINTAIN-Studie wurde auf ein einheitliches präanalytisches Handling (Blutentnahme und Probenaufbereitung zur Laborbestimmung) großen Wert gelegt und alle Blutentnahmen und die Aufbereitung der Blutproben zur Serum- bzw. Plasmaaservation wurden durch eine hierfür ausgebildete Studienschwester durchgeführt. Darüber hinaus wurde der Fetuin-A-Assay in einem endokrinen Labor der Charité durchgeführt, das bei der Bestimmung neuer Hormonparameter sehr erfahren ist. Es wurden so die geforderten Qualitätsstandards der Hormonmessung mit einem Intra- und Interassayvarianz von  $<10\%$  erreicht.

Auch bei der Bestimmung der IMT, die durch eine hohe Variabilität der Wanddickenmessung je nach Untersucher charakterisiert ist, wurde in der MAINTAIN-Studie großer Wert auf eine einheitliche Messung gelegt. Es konnte erreicht werden, dass alle Messungen durch einen Untersucher durchgeführt wurden, so dass ein Höchstmaß an Vergleichbarkeit der Messpunkte erzielt werden konnte.

Zu den Schwächen der Studie müssen folgende Punkte genannt werden: die IMT wurde lediglich zum Zeitpunkt T-3 (vor Gewichtsintervention) der MAINTAIN-Studie bestimmt.



## Diskussion

Es liegen keine Werte zum Zeitpunkt T0 vor, so dass der Einfluss der Gewichtsabnahme auf die IMT nicht untersucht werden konnte. Allerdings zeigte sich im Vergleich von T-3 zu T0 im Fetuin-A-Wert kein signifikanter Unterschied. Es wäre dennoch interessant zu untersuchen, inwieweit sich die HOMA-IR-Verbesserung im gleichen Zeitraum auf die IMT auswirkt.

Bezogen auf die Korrelationen von Fetuin-A zu den HOMA-IR-Werten, die bereits mehrfach in Studien mit erwachsenen adipösen Patienten nachgewiesen wurden, war in der vorliegenden Studie nur eine geringe Korrelation feststellbar. Die Größe der Kohorte der MAINTAIN-Studie war offenbar im Vergleich zu den Erwachsenenkohorten der publizierten Daten zu gering, um Veränderungen im longitudinalen Verlauf darzustellen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in der vorliegenden Arbeit erstmals an einer Kohorte mit adipösen Kindern und Jugendlichen (n=143) eine negative Korrelation von Fetuin-A mit IMT gezeigt wurde. Dieses Ergebnis weist auf eine duale Funktion des Fetuin-A in der Pathogenese der Komorbidität, assoziiert mit Adipositas, hin. Zum einen scheint Fetuin-A die Entwicklung einer Insulinresistenz und somit des Metabolischen Syndroms zu fördern. Entsprechend fand sich in der vorliegenden Arbeit eine positive Korrelation von Fetuin-A und Insulinresistenz-Index HOMA-IR. Zum anderen scheint Fetuin-A eine protektive Wirkung auf die Entstehung einer Gefäßwandschädigung zu haben, wie aus der negativen Korrelation von Fetuin-A und IMT abgeleitet werden kann.

Da es sich um eine Kohorte mit Kindern und Jugendlichen handelt, konnten Aussagen über das Anfangsstadium in der Sequenz der beginnenden Adipositas-assoziierten Komorbidität gemacht werden. Da die ersten metabolischen Veränderungen sowohl des Metabolischen Syndroms als auch der NAFLD häufig schon im Kindes- und Jugendalter zu finden sind, sind Studien in diesem jungen Alter für das bessere Verständnis der Pathogenese der Adipositaskomorbidität von besonderem Interesse. Zudem können Ergebnisse aus Erwachsenenstudien maßgeblich an Aussagekraft durch Störfaktoren wie z.B. Medikamenteneinnahme, Alkohol- oder Nikotinabusus verlieren. Der Befund einer negativen Korrelation des Fetuin-A mit der IMT ist daher als besonders aussagekräftig für die frühe Pathogenese der Gefäßerkrankung einzustufen.

Aufgrund der hier gezeigten unterschiedlichen Korrelationen des Fetuin-A mit einem negativen Einfluss auf die Insulinsensitivität und einer gleichzeitigen positiven Wirkung

## Diskussion

auf Gefäßschädigung sind die Ergebnisse der bisher durchgeführten Studien im Erwachsenenalter neu zu interpretieren. Nach den nun vorliegenden Daten könnte sich ein höherer Fetuin-Spiegel möglicherweise protektiv auf eine frühe Gefäßschädigung auswirken, auch wenn sich bei hohen Fetuin-A-Werten ein negativer Einfluss auf die Insulinresistenz nachweisen lässt. In jedem Fall sollten nach den jetzt vorliegenden Daten weitere Untersuchungen mit großen Kohorten den longitudinalen Verlauf des dualen Einflusses von Fetuin-A auf die beiden Parameter HOMA-IR / Insulinresistenz und IMT / Blutdruck klären.

### 6. Zusammenfassung

Die mit der Adipositas assoziierten Folgeerkrankungen, insbesondere das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, stellen ein zunehmendes gesellschaftliches und gesundheitspolitisches Problem dar. Vielen der Adipositas-assoziierten Komorbiditäten liegt bereits im Jugendalter eine Störung des Glukosestoffwechsels bzw. eine Insulinresistenz zugrunde. Ebenso ist bereits frühzeitig eine Fettstoffwechselstörung der Leber anzutreffen. Marker, die diese beiden wichtigen Folgeerkrankungen anzeigen bzw. als therapeutisches Target dienen könnten, sind daher von großer Bedeutung.

Diverse *in vitro*- und *in vivo*-Studien haben ergeben, dass das im Serum in hoher Konzentration vorliegende Hepatokin Fetuin-A eine Rolle in der Pathogenese der Insulinresistenz bei Adipositas spielt. Auch die Daten der einzigen beiden pädiatrischen Kohorten, in denen dieser Zusammenhang bei Kindern untersucht wurde, konnten Assoziationen zu Insulinresistenz und NAFLD bestätigen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Rolle von Fetuin-A in der pathogenetischen Sequenz der Adipositas, Insulinresistenz und NAFLD bis hin zur kardiovaskulären Komorbidität in einer großen pädiatrischen Kohorte mit Gewichtsintervention (MAINTAIN) zu untersuchen. Diese bestand aus 143 adipösen Kindern und Jugendlichen mit und ohne Insulinresistenz sowie mit und ohne Transaminasenerhöhung (als Indikator einer NAFLD). In den Seren wurde Fetuin-A gemessen (ELISA von BioVendor) und mit Adipositas- und Komorbiditätsparametern korreliert. Basal konnte ein Zusammenhang von Fetuin-A mit Insulinresistenz-Index HOMA-IR ( $r=0,19$ ,  $p=0,03$ ) und invers mit der Intima/Media-Dicke ( $r=-0,31$ ,  $p=0,00$ ) gezeigt werden. Es fanden sich keine Assoziationen zu BMI-SDS, Bauchumfang, Transaminasen, Blutdruck oder HDL. Auch zeigte sich kein Zusammenhang von Geschlecht, Alter, Pubertät oder Ethnizität mit Fetuin-A-Werten. Es konnten signifikante Unterschiede zwischen den Fetuin-A-Konzentrationen bei Kindern mit und ohne Erhöhung der Transaminasen gezeigt werden. Die Gewichtsabnahme führte zu keiner signifikanten Reduktion der Fetuin-A-Werte.

Diese Ergebnisse entsprechen prinzipiell den bisher publizierten Daten bezogen auf die Assoziation von Fetuin-A mit Parametern der Insulinresistenz. Allerdings konnte die Auswertung der Daten der vorliegenden Arbeit nur eine sehr schwache und nicht durch den Gewichtsverlauf beeinflussbare Korrelation mit dem R-HOMA nachweisen. Insofern

## Zusammenfassung

konnten die Daten zu R-HOMA und Fetuin-A, wie von Reinehr et al. in der genannten pädiatrischen Kohorte (mit kleiner Fallzahl) gezeigt, nicht in gleichem Maße reproduziert werden.

Überraschend war die bisher nicht beschriebene inverse Korrelation mit der Intima-/Media-Dicke (d.h. mit vaskulärer Kalzifikation) bei Kindern und Jugendlichen. Diese negative Korrelation lässt sich durch die bereits beschriebene Rolle des Fetuin-A als Inhibitor einer überschießenden Kalzifizierung erklären. Dieser Befund könnte von großer Bedeutung sein, da die negative Korrelation eine protektive Wirkung des Fetuin-A auf die Arterienwandveränderung bei Adipositas anzeigen könnte.

Um beurteilen zu können, ob dieser vasoprotektive Effekt des Fetuin-A eine frühe kardiovaskuläre Morbidität bei Adipositas im Kindesalter verhindern könnte, sind weitere Studien mit großen pädiatrischen Kohorten und longitudinalem Verlauf erforderlich. In jedem Falle sollte die duale Bedeutung des Fetuin-A bei der Interpretation aller weiteren Studien berücksichtigt werden.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Alfredo Martinez, J., et al., *Genetics of obesity*. Public Health Nutr, 2007. **10**(10A): p. 1138-44.
2. Harlan, W.R., et al., *Secular trends in body mass in the United States, 1960-1980*. Am J Epidemiol, 1988. **128**(5): p. 1065-74.
3. Freedman, D.S., *Obesity - United States, 1988-2008*. MMWR Surveill Summ, 2011. **60 Suppl**: p. 73-7.
4. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*. World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. **894**: p. i-xii, 1-253.
5. WHO, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. 2015.
6. WHO, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. 2013.
7. Wang, Y. and H. Lim, *The global childhood obesity epidemic and the association between socio-economic status and childhood obesity*. Int Rev Psychiatry, 2012. **24**(3): p. 176-88.
8. de Onis, M., M. Blossner, and E. Borghi, *Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children*. Am J Clin Nutr, 2010. **92**(5): p. 1257-64.
9. Olds, T., et al., *Evidence that the prevalence of childhood overweight is plateauing: data from nine countries*. Int J Pediatr Obes, 2011. **6**(5-6): p. 342-60.
10. Bluher, S., et al., *Age-specific stabilization in obesity prevalence in German children: a cross-sectional study from 1999 to 2008*. Int J Pediatr Obes, 2011. **6**(2-2): p. e199-206.
11. Moss, A., et al., *Declining prevalence rates for overweight and obesity in German children starting school*. Eur J Pediatr, 2012. **171**(2): p. 289-99.
12. Skelton, J.A., et al., *Prevalence and trends of severe obesity among US children and adolescents*. Acad Pediatr, 2009. **9**(5): p. 322-9.
13. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee*. World Health Organ Tech Rep Ser, 1995. **854**: p. 1-452.
14. Daniels, S.R., P.R. Khoury, and J.A. Morrison, *The utility of body mass index as a measure of body fatness in children and adolescents: differences by race and gender*. Pediatrics, 1997. **99**(6): p. 804-7.
15. Poskitt, E.M., *Defining childhood obesity: the relative body mass index (BMI). European Childhood Obesity group*. Acta Paediatr, 1995. **84**(8): p. 961-3.
16. Dietz, W.H. and M.C. Bellizzi, *Introduction: the use of body mass index to assess obesity in children*. Am J Clin Nutr, 1999. **70**(1): p. 123S-5S.
17. Dietz, W.H. and T.N. Robinson, *Use of the body mass index (BMI) as a measure of overweight in children and adolescents*. J Pediatr, 1998. **132**(2): p. 191-3.
18. Kromeyer-Hauschild, K., *Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben*. Monatsschr Kinderheilkd, 2001. **149**: p. 807-818.
19. Cole, T.J., *The LMS method for constructing normalized growth standards*. Eur J Clin Nutr, 1990. **44**(1): p. 45-60.
20. Daniels, S.R., *Regulation of body mass and management of childhood overweight*. Pediatr Blood Cancer, 2005. **44**(7): p. 589-94.

## Literaturverzeichnis

21. McPherson, R., *Genetic contributors to obesity*. Can J Cardiol, 2007. **23 Suppl A**: p. 23A-27A.
22. Hebebrand, J. and A. Hinney, *Environmental and genetic risk factors in obesity*. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2009. **18**(1): p. 83-94.
23. Stunkard, A.J., et al., *An adoption study of human obesity*. N Engl J Med, 1986. **314**(4): p. 193-8.
24. Hebebrand, J., et al., *Epidemic obesity: are genetic factors involved via increased rates of assortative mating?* Int J Obes Relat Metab Disord, 2000. **24**(3): p. 345-53.
25. Hinney, A., et al., *Gene in denen Mutationen Mäuse und möglicherweise Menschen dick machen*. Adipositas, 1997(13): p. 6-12.
26. Zhang, Y., et al., *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature, 1994. **372**(6505): p. 425-32.
27. Chen, H., et al., *Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice*. Cell, 1996. **84**(3): p. 491-5.
28. Montague, C.T., et al., *Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans*. Nature, 1997. **387**(6636): p. 903-8.
29. Krude, H., et al., *Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans*. Nat Genet, 1998. **19**(2): p. 155-7.
30. Speliotes, E.K., et al., *Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index*. Nat Genet, 2010. **42**(11): p. 937-48.
31. Strauss, R.S. and H.A. Pollack, *Epidemic increase in childhood overweight, 1986-1998*. JAMA, 2001. **286**(22): p. 2845-8.
32. Apfelbacher, C.J., et al., *Prevalence of overweight and obesity in East and West German children in the decade after reunification: population-based series of cross-sectional studies*. J Epidemiol Community Health, 2008. **62**(2): p. 125-30.
33. Zellner, K., G. Ulbricht, and K. Kromeyer-Hauschild, *Long-term trends in body mass index of children in Jena, Eastern Germany*. Econ Hum Biol, 2007. **5**(3): p. 426-34.
34. Kurth, B.M. and A. Schaffrath Rosario, *[The prevalence of overweight and obese children and adolescents living in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2007. **50**(5-6): p. 736-43.
35. Koletzko, B., von Kries, R., *Gibt es eine frühkindliche Prägung des späteren Adipositasrisikos? Monatsschrift Kinderheilkunde*. . Monatsschr Kinderheilkd, 2001. **149**: p. 11-18.
36. Lange, M., et al., *[Sociodemographic characteristics in the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS) - operationalisation and public health significance, taking as an example the assessment of general state of health]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2007. **50**(5-6): p. 578-89.
37. Schenk, L., et al., *[A basic set of indicators for mapping migrant status. Recommendations for epidemiological practice]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2006. **49**(9): p. 853-60.
38. Bundesamt, S., *Mikrozensus; Bundesamt für Migration und Flüchtlinge (BAMF): Migrationsbericht 2010*. 2012.

## Literaturverzeichnis

39. Delekat, D., *Zur gesundheitlichen Lage von Kindern in Berlin. Ergebnisse und Handlungsempfehlungen auf Basis der Einschulungsuntersuchungen 2001. Gesundheitsberichterstattung Berlin, Spezialbericht 2003-2. 2003, Senatsverwaltung für Gesundheit, Soziales und Verbraucherschutz Berlin. 2003.*
40. Must, A. and R.S. Strauss, *Risks and consequences of childhood and adolescent obesity.* Int J Obes Relat Metab Disord, 1999. **23 Suppl 2**: p. S2-11.
41. Balcer, L.J., et al., *Idiopathic intracranial hypertension: relation of age and obesity in children.* Neurology, 1999. **52**(4): p. 870-2.
42. Winer, J.C., et al., *Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(11): p. 4415-23.
43. DeFronzo, R.A. and E. Ferrannini, *Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease.* Diabetes Care, 1991. **14**(3): p. 173-94.
44. Reaven, G.M., *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease.* Diabetes, 1988. **37**(12): p. 1595-607.
45. Organisation, W.H., *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and its Complications. Report of a WHO consultation: Part 1 Diagnosis and Definition of Diabetes mellitus, World Health Organisation: Genève. 1999.*
46. Zimmet, P., et al., *The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report.* Pediatr Diabetes, 2007. **8**(5): p. 299-306.
47. Sinha, R., et al., *Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity.* N Engl J Med, 2002. **346**(11): p. 802-10.
48. Jugendalter, A.A.i.K.-u., *Prävalenz, Epidemiologie [www.a-g-a.de](http://www.a-g-a.de). 2009.*
49. Ford, E.S., et al., *Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adolescents using the definition from the International Diabetes Federation.* Diabetes Care, 2008. **31**(3): p. 587-9.
50. Lopez-Capape, M., et al., *Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric population.* Eur J Endocrinol, 2006. **155**(2): p. 313-9.
51. Friend, A., L. Craig, and S. Turner, *The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature.* Metab Syndr Relat Disord, 2013. **11**(2): p. 71-80.
52. Bergman, R.N., D.T. Fingood, and S.E. Kahn, *The evolution of beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes.* Eur J Clin Invest, 2002. **32 Suppl 3**: p. 35-45.
53. Srinivasan, S.R., L. Myers, and G.S. Berenson, *Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study.* Diabetes, 2002. **51**(1): p. 204-9.
54. Kahn, S.E., *The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes.* Diabetologia, 2003. **46**(1): p. 3-19.
55. Nguyen, Q.M., et al., *Changes in risk variables of metabolic syndrome since childhood in pre-diabetic and type 2 diabetic subjects: the Bogalusa Heart Study.* Diabetes Care, 2008. **31**(10): p. 2044-9.
56. Lavine, J.E. and J.B. Schwimmer, *Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population.* Clin Liver Dis, 2004. **8**(3): p. 549-58, viii-ix.
57. Marion, A.W., A.J. Baker, and A. Dhawan, *Fatty liver disease in children.* Arch Dis Child, 2004. **89**(7): p. 648-52.

## Literaturverzeichnis

58. Arslanian, S. and C. Suprasongsin, *Insulin sensitivity, lipids, and body composition in childhood: is "syndrome X" present?* J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(3): p. 1058-62.
59. Caprio, S., et al., *Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinaemia in pre-adolescent obese children.* Diabetologia, 1996. **39**(12): p. 1489-97.
60. Steinberger, J., et al., *Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents.* J Pediatr, 1995. **126**(5 Pt 1): p. 690-5.
61. Stumvoll, M. and J. Gerich, *Clinical features of insulin resistance and beta cell dysfunction and the relationship to type 2 diabetes.* Clin Lab Med, 2001. **21**(1): p. 31-51.
62. Groop, L.C., et al., *Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance.* J Clin Invest, 1989. **84**(1): p. 205-13.
63. Boden, G., *Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM.* Diabetes, 1997. **46**(1): p. 3-10.
64. Paolisso, G. and B.V. Howard, *Role of non-esterified fatty acids in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.* Diabet Med, 1998. **15**(5): p. 360-6.
65. Randle, P.J., et al., *The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.* Lancet, 1963. **1**(7285): p. 785-9.
66. Danadian, K., et al., *Insulin sensitivity in African-American children with and without family history of type 2 diabetes.* Diabetes Care, 1999. **22**(8): p. 1325-9.
67. Dabelea, D., et al., *Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents. An emerging problem.* Endocrinol Metab Clin North Am, 1999. **28**(4): p. 709-29, viii.
68. Arslanian, S., *Type 2 diabetes in children: clinical aspects and risk factors.* Horm Res, 2002. **57 Suppl 1**: p. 19-28.
69. Arslanian, S.A. and S.C. Kalhan, *Correlations between fatty acid and glucose metabolism. Potential explanation of insulin resistance of puberty.* Diabetes, 1994. **43**(7): p. 908-14.
70. Ludwig, J., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease.* Mayo Clin Proc, 1980. **55**(7): p. 434-8.
71. Grundy, S.M., *Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease.* J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2595-600.
72. Giorgio, V., et al., *Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets.* BMC Pediatr, 2013. **13**: p. 40.
73. Schwimmer, J.B., et al., *Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents.* Pediatrics, 2005. **115**(5): p. e561-5.
74. Chan, D.F., et al., *Hepatic steatosis in obese Chinese children.* Int J Obes Relat Metab Disord, 2004. **28**(10): p. 1257-63.
75. Huang, S.C. and Y.J. Yang, *Serum retinol-binding protein 4 is independently associated with pediatric NAFLD and fasting triglyceride level.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013. **56**(2): p. 145-50.
76. Wiegand, S., et al., *Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16,390 overweight or obese children and adolescents.* Int J Obes (Lond), 2010. **34**(10): p. 1468-74.
77. McCullough, A.J., *Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis.* J Clin Gastroenterol, 2006. **40 Suppl 1**: p. S17-29.
78. Adams, L.A. and P. Angulo, *Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease.* Diabet Med, 2005. **22**(9): p. 1129-33.



## Literaturverzeichnis

79. Targher, G., C.P. Day, and E. Bonora, *Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. N Engl J Med, 2010. **363**(14): p. 1341-50.
80. Bataller, R., K.E. North, and D.A. Brenner, *Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal*. Hepatology, 2003. **37**(3): p. 493-503.
81. Savage, D.B., et al., *Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*. Diabetes, 2003. **52**(4): p. 910-7.
82. Dixon, J.B., P.S. Bhathal, and P.E. O'Brien, *Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese*. Gastroenterology, 2001. **121**(1): p. 91-100.
83. Angulo, P., et al., *Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 1999. **30**(6): p. 1356-62.
84. Day, C.P., *Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going?* Gut, 2002. **50**(5): p. 585-8.
85. Sorbi, D., et al., *An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities*. Am J Gastroenterol, 2000. **95**(11): p. 3206-10.
86. Rodriguez, G., et al., *Is liver transaminases assessment an appropriate tool for the screening of non-alcoholic fatty liver disease in at risk obese children and adolescents?* Nutr Hosp, 2011. **25**(5): p. 712-7.
87. Aly, F.Z. and D.E. Kleiner, *Update on fatty liver disease and steatohepatitis*. Adv Anat Pathol, 2011. **18**(4): p. 294-300.
88. Brunt, E.M., *Pathology of nonalcoholic fatty liver disease*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010. **7**(4): p. 195-203.
89. Gortmaker, S.L., et al., *Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood*. N Engl J Med, 1993. **329**(14): p. 1008-12.
90. Wabitsch, M., *Overweight and obesity in European children: definition and diagnostic procedures, risk factors and consequences for later health outcome*. Eur J Pediatr, 2000. **159 Suppl 1**: p. S8-13.
91. Schwimmer, J.B., T.M. Burwinkle, and J.W. Varni, *Health-related quality of life of severely obese children and adolescents*. JAMA, 2003. **289**(14): p. 1813-9.
92. Zheng, W., et al., *Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians*. N Engl J Med, 2011. **364**(8): p. 719-29.
93. Berrington de Gonzalez, A., et al., *Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults*. N Engl J Med, 2010. **363**(23): p. 2211-9.
94. Boggs, D.A., et al., *General and abdominal obesity and risk of death among black women*. N Engl J Med, 2011. **365**(10): p. 901-8.
95. Franks, P.W., et al., *Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death*. N Engl J Med, 2010. **362**(6): p. 485-93.
96. James, P.T., et al., *The worldwide obesity epidemic*. Obes Res, 2001. **9 Suppl 4**: p. 228S-233S.
97. Ebbeling, C.B., D.B. Pawlak, and D.S. Ludwig, *Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure*. Lancet, 2002. **360**(9331): p. 473-82.
98. Must, A., *Morbidity and mortality associated with elevated body weight in children and adolescents*. Am J Clin Nutr, 1996. **63**(3 Suppl): p. 445S-447S.
99. Haji, S.A., et al., *Predictors of left ventricular dilatation in young adults (from the Bogalusa Heart Study)*. Am J Cardiol, 2006. **98**(9): p. 1234-7.

## Literaturverzeichnis

100. Juonala, M., et al., *Childhood C-reactive protein in predicting CRP and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006. **26**(8): p. 1883-8.
101. Raitakari, O.T., et al., *Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study*. *JAMA*, 2003. **290**(17): p. 2277-83.
102. Strong, J.P., et al., *Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study*. *JAMA*, 1999. **281**(8): p. 727-35.
103. McGill, H.C., Jr., et al., *Relation of a postmortem renal index of hypertension to atherosclerosis and coronary artery size in young men and women. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998. **18**(7): p. 1108-18.
104. McGill, H.C., Jr., et al., *Relation of a postmortem renal index of hypertension to atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995. **15**(12): p. 2222-8.
105. McGill, H.C., Jr., et al., *Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995. **15**(4): p. 431-40.
106. Kapiotis, S., et al., *A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006. **26**(11): p. 2541-6.
107. Meyer, A.A., et al., *Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors*. *Pediatrics*, 2006. **117**(5): p. 1560-7.
108. Reinehr, T., et al., *Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure*. *Metabolism*, 2006. **55**(1): p. 113-8.
109. Wunsch, R., et al., *Intima-media thickness in obese children before and after weight loss*. *Pediatrics*, 2006. **118**(6): p. 2334-40.
110. Berenson, G.S., et al., *Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study*. *N Engl J Med*, 1998. **338**(23): p. 1650-6.
111. Barker, D.J., et al., *Trajectories of growth among children who have coronary events as adults*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(17): p. 1802-9.
112. DiPietro, L., H.O. Mossberg, and A.J. Stunkard, *A 40-year history of overweight children in Stockholm: life-time overweight, morbidity, and mortality*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1994. **18**(9): p. 585-90.
113. Gunnell, D.J., et al., *Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study based on the Boyd Orr cohort*. *Am J Clin Nutr*, 1998. **67**(6): p. 1111-8.
114. Whitaker, R.C., et al., *Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity*. *N Engl J Med*, 1997. **337**(13): p. 869-73.
115. Reilly, J.J., et al., *Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study*. *BMJ*, 2005. **330**(7504): p. 1357.
116. Freedman, D.S., et al., *The relation of childhood BMI to adult adiposity: the Bogalusa Heart Study*. *Pediatrics*, 2005. **115**(1): p. 22-7.
117. Guo, S.S., et al., *Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence*. *Am J Clin Nutr*, 2002. **76**(3): p. 653-8.

## Literaturverzeichnis

118. Czerwinski-Mast, M., et al., *Kieler Adipositaspräventionsstudie (KOPS). Konzept und erste Ergebnisse der Vierjahres-Nachuntersuchungen*. Bundesgesundheitsbl, 2003(24): p. 727-31.
119. Waters, E., et al., *Interventions for preventing obesity in children*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(12): p. CD001871.
120. Svetkey, L.P., et al., *Comparison of strategies for sustaining weight loss: the weight loss maintenance randomized controlled trial*. JAMA, 2008. **299**(10): p. 1139-48.
121. Juonala, M., et al., *Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors*. N Engl J Med, 2011. **365**(20): p. 1876-85.
122. Reinehr, T., et al., *Long-term follow-up of cardiovascular disease risk factors in children after an obesity intervention*. Am J Clin Nutr, 2006. **84**(3): p. 490-6.
123. Daniels, S., *Pharmacological treatment of obesity in paediatric patients*. Paediatr Drugs, 2001. **3**(6): p. 405-10.
124. Yanovski, J.A., *Intensive therapies for pediatric obesity*. Pediatr Clin North Am, 2001. **48**(4): p. 1041-53.
125. Wiegand, S., et al., *Metformin and placebo therapy both improve weight management and fasting insulin in obese insulin-resistant adolescents: a prospective, placebo-controlled, randomized study*. Eur J Endocrinol, 2010. **163**(4): p. 585-92.
126. Considine, R.V., et al., *Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans*. N Engl J Med, 1996. **334**(5): p. 292-5.
127. Maffei, M., et al., *Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. **92**(15): p. 6957-60.
128. Maffei, M., et al., *Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects*. Nat Med, 1995. **1**(11): p. 1155-61.
129. Halaas, J.L., et al., *Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene*. Science, 1995. **269**(5223): p. 543-6.
130. Heini, A.F., et al., *Association of leptin and hunger-satiety ratings in obese women*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1998. **22**(11): p. 1084-7.
131. Keim, N.L., J.S. Stern, and P.J. Havel, *Relation between circulating leptin concentrations and appetite during a prolonged, moderate energy deficit in women*. Am J Clin Nutr, 1998. **68**(4): p. 794-801.
132. Salbe, A.D., M. Nicolson, and E. Ravussin, *Total energy expenditure and the level of physical activity correlate with plasma leptin concentrations in five-year-old children*. J Clin Invest, 1997. **99**(4): p. 592-5.
133. Tartaglia, L.A., *The leptin receptor*. J Biol Chem, 1997. **272**(10): p. 6093-6.
134. Tartaglia, L.A., et al., *Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R*. Cell, 1995. **83**(7): p. 1263-71.
135. Satoh, N., et al., *Satiety effect and sympathetic activation of leptin are mediated by hypothalamic melanocortin system*. Neurosci Lett, 1998. **249**(2-3): p. 107-10.
136. Speakman, J.R., *Obesity: the integrated roles of environment and genetics*. J Nutr, 2004. **134**(8 Suppl): p. 2090S-2105S.
137. Considine, R.V., et al., *The hypothalamic leptin receptor in humans: identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the db/db mouse and fa/fa rat mutations*. Diabetes, 1996. **45**(7): p. 992-4.

## Literaturverzeichnis

138. Arslanian, S., et al., *Plasma leptin in children: relationship to puberty, gender, body composition, insulin sensitivity, and energy expenditure*. *Metabolism*, 1998. **47**(3): p. 309-12.
139. Nagy, T.R., et al., *Effects of gender, ethnicity, body composition, and fat distribution on serum leptin concentrations in children*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. **82**(7): p. 2148-52.
140. Roemmich, J.N., et al., *Alterations in growth and body composition during puberty: III. Influence of maturation, gender, body composition, fat distribution, aerobic fitness, and energy expenditure on nocturnal growth hormone release*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. **83**(5): p. 1440-7.
141. Eriksson, J., et al., *Leptin concentrations and their relation to body fat distribution and weight loss--a prospective study in individuals with impaired glucose tolerance. DPS-study group*. *Horm Metab Res*, 1999. **31**(11): p. 616-9.
142. Thong, F.S., et al., *Plasma leptin in moderately obese men: independent effects of weight loss and aerobic exercise*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000. **279**(2): p. E307-13.
143. Celi, F., et al., *Leptin serum levels are involved in the relapse after weight excess reduction in obese children and adolescents*. *Diabetes Nutr Metab*, 2003. **16**(5-6): p. 306-11.
144. Miraglia del, G.E., et al., *Inadequate leptin level negatively affects body fat loss during a weight reduction programme for childhood obesity*. *Acta Paediatr*, 2002. **91**(2): p. 132-5.
145. Maeda, N., et al., *Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30*. *Nat Med*, 2002. **8**(7): p. 731-7.
146. Yamauchi, T., et al., *The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity*. *Nat Med*, 2001. **7**(8): p. 941-6.
147. Pardo, I.M., et al., *Hyperadiponectinemia in newborns: relationship with leptin levels and birth weight*. *Obes Res*, 2004. **12**(3): p. 521-4.
148. Bacha, F., et al., *Adiponectin in youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function*. *Diabetes Care*, 2004. **27**(2): p. 547-52.
149. Mantzoros, C., et al., *Serum adiponectin concentrations in relation to maternal and perinatal characteristics in newborns*. *Eur J Endocrinol*, 2004. **151**(6): p. 741-6.
150. Dunger, D. and K. Ong, *Abundance of adiponectin in the newborn*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004. **61**(4): p. 416-7.
151. Iniguez, G., et al., *Adiponectin levels in the first two years of life in a prospective cohort: relations with weight gain, leptin levels and insulin sensitivity*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. **89**(11): p. 5500-3.
152. Schubring, C., et al., *Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. **82**(5): p. 1480-3.
153. Butte, N.F., et al., *Genetic and environmental factors influencing fasting serum adiponectin in Hispanic children*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. **90**(7): p. 4170-6.
154. Denecke, B., et al., *Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A*. *Biochem J*, 2003. **376**(Pt 1): p. 135-45.
155. Pedersen, K.O., *Fetuin, a new globulin isolated from Serum*. *Nature*, 1944(154): p. 575.
156. Auberger, P., et al., *Characterization of a natural inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase: cDNA cloning, purification, and anti-mitogenic activity*. *Cell*, 1989. **58**(4): p. 631-40.

## Literaturverzeichnis

157. Haasemann, M., P. Nawratil, and W. Muller-Esterl, *Rat tyrosine kinase inhibitor shows sequence similarity to human alpha 2-HS glycoprotein and bovine fetuin*. *Biochem J*, 1991. **274 ( Pt 3)**: p. 899-902.
158. Kalabay, L., et al., *Serum alpha 2-HS glycoprotein concentration in patients with hematological malignancies. A follow-up study*. *Ann Hematol*, 1991. **63(5)**: p. 264-9.
159. Rauth, G., et al., *The nucleotide and partial amino acid sequences of rat fetuin. Identity with the natural tyrosine kinase inhibitor of the rat insulin receptor*. *Eur J Biochem*, 1992. **204(2)**: p. 523-9.
160. Srinivas, P.R., A.S. Goustin, and G. Grunberger, *Baculoviral expression of a natural inhibitor of the human insulin receptor tyrosine kinase*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995. **208(2)**: p. 879-85.
161. Srinivas, P.R., et al., *Serum alpha 2-HS-glycoprotein is an inhibitor of the human insulin receptor at the tyrosine kinase level*. *Mol Endocrinol*, 1993. **7(11)**: p. 1445-55.
162. Kalabay, L., et al., *Human recombinant alpha 2-HS glycoprotein is produced in insect cells as a full length inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase*. *Horm Metab Res*, 1998. **30(1)**: p. 1-6.
163. Mathews, S.T., et al., *Alpha2-HSG, a specific inhibitor of insulin receptor autophosphorylation, interacts with the insulin receptor*. *Mol Cell Endocrinol*, 2000. **164(1-2)**: p. 87-98.
164. Mathews, S.T., et al., *Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene*. *Diabetes*, 2002. **51(8)**: p. 2450-8.
165. Lin, X., et al., *Differential expression of insulin receptor tyrosine kinase inhibitor (fetuin) gene in a model of diet-induced obesity*. *Life Sci*, 1998. **63(2)**: p. 145-53.
166. Hennige, A.M., et al., *Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production*. *PLoS One*, 2008. **3(3)**: p. e1765.
167. Xu, H., et al., *Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance*. *J Clin Invest*, 2003. **112(12)**: p. 1821-30.
168. Dasgupta, S., et al., *NF-kappaB mediates lipid-induced fetuin-A expression in hepatocytes that impairs adipocyte function effecting insulin resistance*. *Biochem J*, 2010. **429(3)**: p. 451-62.
169. Shi, H., et al., *TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance*. *J Clin Invest*, 2006. **116(11)**: p. 3015-25.
170. Milanski, M., et al., *Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity*. *J Neurosci*, 2009. **29(2)**: p. 359-70.
171. Tsukumo, D.M., et al., *Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance*. *Diabetes*, 2007. **56(8)**: p. 1986-98.
172. Poggi, M., et al., *C3H/HeJ mice carrying a toll-like receptor 4 mutation are protected against the development of insulin resistance in white adipose tissue in response to a high-fat diet*. *Diabetologia*, 2007. **50(6)**: p. 1267-76.
173. Davis, J.E., et al., *Tlr-4 deficiency selectively protects against obesity induced by diets high in saturated fat*. *Obesity (Silver Spring)*, 2008. **16(6)**: p. 1248-55.
174. Heinrichsdorff, J. and J.M. Olefsky, *Fetuin-A: the missing link in lipid-induced inflammation*. *Nat Med*, 2012. **18(8)**: p. 1182-3.
175. Pal, D., et al., *Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance*. *Nat Med*, 2012.
176. Ix, J.H., et al., *Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study*. *Circulation*, 2006. **113(14)**: p. 1760-7.

177. Stefan, N., et al., *Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans*. Diabetes Care, 2006. **29**(4): p. 853-7.
178. Kalabay, L., et al., *Human fetuin/alpha2HS-glycoprotein level as a novel indicator of liver cell function and short-term mortality in patients with liver cirrhosis and liver cancer*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2002. **14**(4): p. 389-94.
179. Kalabay, L., et al., *Correlation of maternal serum fetuin/alpha2-HS-glycoprotein concentration with maternal insulin resistance and anthropometric parameters of neonates in normal pregnancy and gestational diabetes*. Eur J Endocrinol, 2002. **147**(2): p. 243-8.
180. Weikert, C., et al., *Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke*. Circulation, 2008. **118**(24): p. 2555-62.
181. Jahnen-Dechent, W., et al., *Cloning and targeted deletion of the mouse fetuin gene*. J Biol Chem, 1997. **272**(50): p. 31496-503.
182. Jahnen-Dechent, W., et al., *Systemic inhibition of spontaneous calcification by the serum protein alpha 2-HS glycoprotein/fetuin*. Z Kardiol, 2001. **90 Suppl 3**: p. 47-56.
183. Schafer, C., et al., *The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification*. J Clin Invest, 2003. **112**(3): p. 357-66.
184. Ketteler, M., et al., *Association of low fetuin-A (AHS) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study*. Lancet, 2003. **361**(9360): p. 827-33.
185. Westenfeld, R., W. Jahnen-Dechent, and M. Ketteler, *Vascular calcification and fetuin-A deficiency in chronic kidney disease*. Trends Cardiovasc Med, 2007. **17**(4): p. 124-8.
186. Merx, M.W., et al., *Myocardial stiffness, cardiac remodeling, and diastolic dysfunction in calcification-prone fetuin-A-deficient mice*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(11): p. 3357-64.
187. Sato, M., et al., *Fetuin-A negatively correlates with liver and vascular fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease subjects*. Liver Int, 2014. **35**(3): p. 925-35.
188. Benedetto, F.A., et al., *Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(11): p. 2458-64.
189. Litwin, M., et al., *Altered morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(5): p. 1494-500.
190. Reinehr, T. and C.L. Roth, *Fetuin-A and its relation to metabolic syndrome and fatty liver disease in obese children before and after weight loss*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(11): p. 4479-85.
191. Bau, A.M., et al., *Hormonal regulatory mechanisms in obese children and adolescents after previous weight reduction with a lifestyle intervention: maintain - paediatric part - a RCT from 2009-15*. BMC Obes, 2016. **3**: p. 29.
192. Allard, P., et al., *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, 2003. **49**(4): p. 644-9.
193. Marshall, W.A. and J.M. Tanner, *Variations in pattern of pubertal changes in girls*. Arch Dis Child, 1969. **44**(235): p. 291-303.

## Literaturverzeichnis

194. Marshall, W.A. and J.M. Tanner, *Variations in the pattern of pubertal changes in boys*. Arch Dis Child, 1970. **45**(239): p. 13-23.
195. Ma, W.Y., et al., *Measurement of Waist Circumference: midabdominal or iliac crest?* Diabetes Care, 2013. **36**(6): p. 1660-6.
196. Levy-Marchal, C., et al., *Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(12): p. 5189-98.
197. Matthews, D.R., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia, 1985. **28**(7): p. 412-9.
198. *American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood*. Pediatrics, 1998. **101**(1 Pt 1): p. 141-7.
199. Del Prato, S., P. Marchetti, and R.C. Bonadonna, *Phasic insulin release and metabolic regulation in type 2 diabetes*. Diabetes, 2002. **51 Suppl 1**: p. S109-16.
200. Freedman, D.S., et al., *The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study*. Pediatrics, 1999. **103**(6 Pt 1): p. 1175-82.
201. Atabek, M.E., O. Pirgon, and A.S. Kivrak, *Evidence for association between insulin resistance and premature carotid atherosclerosis in childhood obesity*. Pediatr Res, 2007. **61**(3): p. 345-9.
202. Stefan, N. and H.U. Haring, *The role of hepatokines in metabolism*. Nat Rev Endocrinol, 2013. **9**(3): p. 144-52.
203. Hausler, M., et al., *The physiologic development of fetuin-a serum concentrations in children*. Pediatr Res, 2009. **66**(6): p. 660-4.
204. Wigger, M., et al., *Fetuin-A serum concentrations in healthy children*. Ann Clin Biochem, 2009. **46**(Pt 6): p. 511-3.
205. Dziegielewska, K.M., et al., *alpha 2HS-glycoprotein is expressed at high concentration in human fetal plasma and cerebrospinal fluid*. Fetal Diagn Ther, 1993. **8**(1): p. 22-7.
206. Mathews, S.T., et al., *Fetuin-null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging*. Biochem Biophys Res Commun, 2006. **350**(2): p. 437-43.
207. Dogru, T., et al., *Plasma fetuin-A is associated with endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in subjects with nonalcoholic fatty liver disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 2013. **78**(5): p. 712-7.
208. Haukeland, J.W., et al., *Fetuin A in nonalcoholic fatty liver disease: in vivo and in vitro studies*. Eur J Endocrinol, 2012. **166**(3): p. 503-10.
209. Yilmaz, Y., et al., *Serum fetuin A/alpha2HS-glycoprotein levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease: relation with liver fibrosis*. Ann Clin Biochem, 2010. **47**(Pt 6): p. 549-53.
210. Lebensztejn, D.M., et al., *Serum fetuin A concentration is elevated in children with non-alcoholic fatty liver disease*. Adv Med Sci, 2014. **59**(1): p. 81-4.
211. Mori, K., et al., *Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type 2 diabetic and nondiabetic subjects*. Diabetes Care, 2006. **29**(2): p. 468.
212. Stefan, N., et al., *Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes*. Diabetes, 2008. **57**(10): p. 2762-7.
213. Ishibashi, A., et al., *Serum fetuin-A is an independent marker of insulin resistance in Japanese men*. J Atheroscler Thromb. **17**(9): p. 925-33.
214. Song, A., et al., *Serum fetuin-A associates with type 2 diabetes and insulin resistance in Chinese adults*. PLoS One, 2011. **6**(4): p. e19228.

215. Reinehr, T., et al., *Fibroblast Growth Factor 21 and Fetuin-A in Obese Adolescents With and Without Type 2 Diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(8): p. 3004-10.
216. McGill, H.C., Jr., et al., *Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men*. Circulation, 2002. **105**(23): p. 2712-8.
217. Libby, P., *Atherosclerosis: the new view*. Sci Am, 2002. **286**(5): p. 46-55.
218. Napoli, C., et al., *Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions*. J Clin Invest, 1997. **100**(11): p. 2680-90.
219. Napoli, C., et al., *Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study*. Lancet, 1999. **354**(9186): p. 1234-41.
220. Dogru, T., et al., *Elevated asymmetric dimethylarginine in plasma: an early marker for endothelial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease?* Diabetes Res Clin Pract, 2012. **96**(1): p. 47-52.
221. Rittig, K., et al., *High plasma fetuin-A is associated with increased carotid intima-media thickness in a middle-aged population*. Atherosclerosis, 2009. **207**(2): p. 341-2.
222. Jahnen-Dechent, W., et al., *Mineral chaperones: a role for fetuin-A and osteopontin in the inhibition and regression of pathologic calcification*. J Mol Med (Berl), 2008. **86**(4): p. 379-89.
223. Scialla, J.J., et al., *Biomarkers of vascular calcification and mortality in patients with ESRD*. Clin J Am Soc Nephrol, 2014. **9**(4): p. 745-55.
224. Reynolds, J.L., et al., *Multifunctional roles for serum protein fetuin-a in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(10): p. 2920-30.
225. Lorenz, M.W., et al., *Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis*. Circulation, 2007. **115**(4): p. 459-67.
226. Boyd, G.S., et al., *Effect of obesity and high blood pressure on plasma lipid levels in children and adolescents*. Pediatrics, 2005. **116**(2): p. 442-6.
227. Chambless, L.E., et al., *Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. J Clin Epidemiol, 2003. **56**(9): p. 880-90.
228. Lurbe, E., V. Alvarez, and J. Redon, *Obesity, body fat distribution, and ambulatory blood pressure in children and adolescents*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2001. **3**(6): p. 362-7.
229. Davis, P.H., et al., *Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults. The Muscatine study*. Circulation, 1999. **100**(8): p. 838-42.
230. Sass, C., et al., *Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure*. J Hypertens, 1998. **16**(11): p. 1593-602.
231. l'Allemand, D., et al., *Cardiovascular risk in 26,008 European overweight children as established by a multicenter database*. Obesity (Silver Spring), 2008. **16**(7): p. 1672-9.
232. Glowinska-Olszewska, B., J. Tolwinska, and M. Urban, *Relationship between endothelial dysfunction, carotid artery intima media thickness and circulating*



## Literaturverzeichnis

- markers of vascular inflammation in obese hypertensive children and adolescents.* J Pediatr Endocrinol Metab, 2007. **20**(10): p. 1125-36.
233. Sorof, J.M., et al., *Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure.* Pediatrics, 2003. **111**(1): p. 61-6.
234. Saely, C.H., et al., *The metabolic syndrome, insulin resistance, and cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients.* J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(10): p. 5698-703.
235. Guardamagna, O., et al., *Endothelial activation, inflammation and premature atherosclerosis in children with familial dyslipidemia.* Atherosclerosis, 2009. **207**(2): p. 471-5.
236. Rubba, P., et al., *Non-invasive vascular detection of early signs of atherosclerosis in hypercholesterolemic children: why and how.* Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2001. **11 Suppl 5**: p. 10-5.
237. Li, S., et al., *Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study.* JAMA, 2003. **290**(17): p. 2271-6.
238. Iannuzzi, A., et al., *Comparison of two diets of varying glycemic index on carotid subclinical atherosclerosis in obese children.* Heart Vessels, 2009. **24**(6): p. 419-24.
239. Litwin, M., et al., *Intima-media thickness and arterial elasticity in hypertensive children: controlled study.* Pediatr Nephrol, 2004. **19**(7): p. 767-74.

## 8. Anhang

### 8.1 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Mareike Bürmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Rolle des Fetuin-A bei der Adipositas-assoziierten Komorbidität im Kindes- und Jugendalter“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

**Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Mareike Bürmann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Wiegand S., l'Allemand D., Hübel H., Krude H., **Buermann M.**, Martus P., Holl R.

*Metformin and Placebo therapy both improve weight management and fasting insulin in obese insulin resistant adolescents: a prospective, placebo-controlled, randomized study.*

European Journal of Endocrinology, 2010, **163**, 585-592

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

Zu Beginn ihrer Dissertation hat Mareike Bürmann an der Rekrutierung und klinischen Untersuchung der Patienten für die o.g. Studie mitgewirkt. Im weiteren Verlauf änderte sich der Themenschwerpunkt ihrer Dissertation (s. folgenden Kongressbeitrag).

Publikation 2:

S. Wiegand, **M. Bürmann**, A. Ernert, S. Briese, M. Bau, H. Krude

*A dual role of FETUIN-A on cardiovascular risk in obese children and adolescents*

Abstract # P1-D2-124. 53rd Annual Meeting of the European Society of Paediatric Endocrinology, 18-20 September 2014, Dublin

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **8.2 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## Publikationsliste

### Originalarbeiten

Wiegand S., l'Allemand D., Hübel H., Krude H., **Buermann M.**, Martus P., Holl R.

*Metformin and Placebo therapy both improve weight management and fasting insulin in obese insulin resistant adolescents: a prospective, placebo-controlled, randomized study.*

European Journal of Endocrinology, 2010, **163**, 585-592

### Kongressbeiträge

S. Wiegand, **M. Bürmann**, A. Ernert, S. Briese, M. Bau, H. Krude

*A dual role of FETUIN-A on cardiovascular risk in obese children and adolescents*

Abstract # P1-D2-124. 53rd Annual Meeting of the European Society of Paediatric Endocrinology (ESPE), 18-20. September 2014, Dublin

### **8.3 Danksagung**

Mein Dank gilt Susanna Wiegand, Leiterin des Adipositaszentrums des interdisziplinären SPZ der Charité-Kinderkliniken und Heiko Krude, Leiter des Instituts für experimentelle pädiatrische Endokrinologie der Charité, für das Überlassen des Themas im Rahmen der Klinischen Forschergruppe „MAINTAIN“ (KFO 218) und die Begleitung bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit. Frau Andrea Ernert, Mitarbeiterin der Klinischen Forschergruppe „MAINTAIN“, danke ich für die fachkundige Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Mein Dank gilt zudem meiner Wegbereiterin Almut Dannemann wie meinen Wegbegleiterinnen Carlotta von Berghes und Hanna Hübel.

Und ich danke meiner Familie für ihre Geduld und Unterstützung, v.a. meiner Schwester Inga.

*When too perfect, lieber Gott böse.* - Nam June Paik