

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

DISSERTATION

**Komorbidität der Adipositas im Kindes- und Jugendalter:
Das metabolische Syndrom, Proinsulin, Migrationshintergrund**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Carlotta von Berghes

aus Herdecke

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. Heiko Krude
 2. PD Dr. med. Dagmar L'Allemand-Jander
 3. Prof. Dr. med. Kurt Widhalm

Datum der Promotion: 09. September 2011

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | EINLEITUNG | 1 |
| 1.1 | Adipositas im Kindes- und Jugendalter | 1 |
| 1.1.1 | Definition, Epidemiologie, Bedeutung und Therapie | 1 |
| 1.1.2 | Migration als Risikofaktor für kindliche Adipositas | 3 |
| 1.2 | Komorbidität der Adipositas im Kindes- und Jugendalter | 5 |
| 1.2.1 | Das metabolische Syndrom | 6 |
| 1.2.2 | Insulinresistenz | 9 |
| 1.2.3 | Pathophysiologie: 'Von der Insulinresistenz zum Typ 2 Diabetes mellitus' | 9 |
| 1.2.4 | Risikofaktoren für das Auftreten einer Insulinresistenz | 12 |
| 1.2.5 | Weitere Komorbidität: Veränderungen metabolischer Marker – Proinsulin | 13 |
| 1.2.6 | Verlauf von metabolischem Syndrom und Glukoseregulationsstörung | 15 |
| 2 | HYPOTHESEN UND FRAGESTELLUNGEN | 17 |
| 2.1 | Querschnittstudie | 17 |
| 2.2 | Longitudinalstudie | 18 |
| 3 | PATIENTEN UND METHODEN | 19 |
| 3.1 | Patienten | 19 |
| 3.1.1 | Gruppeneinteilung und Aufbau der Studie | 19 |
| 3.1.1.1 | Risiko- und Vergleichsgruppe | 20 |
| 3.1.1.2 | Bestimmung von Proinsulin | 20 |
| 3.1.1.3 | Definition des Migrationshintergrundes | 21 |
| 3.1.1.4 | Längsschnittanalyse | 21 |
| 3.1.2 | Einschlusskriterien | 22 |
| 3.1.3 | Ausschlusskriterien | 22 |
| 3.2 | Methoden | 22 |
| 3.2.1 | Studienbeschreibung und Ablauf | 22 |
| 3.2.2 | Diagnostik des metabolischen Syndroms | 23 |
| 3.2.2.1 | Der orale Glukosetoleranztest (OGTT) | 24 |
| 3.2.2.2 | Berechnung von Insulinresistenz und Insulinsekretion | 25 |
| 3.2.2.3 | Berechnung des BMI und BMI-SDS-Wertes | 26 |
| 3.2.2.4 | Blutdruck-Diagnostik | 27 |
| 3.2.2.5 | Fettstoffwechselstörungen | 27 |
| 3.2.2.6 | Transaminasen und Harnsäure | 27 |
| 3.2.3 | Bestimmung von Proinsulin und Berechnung der Proinsulin/Insulin-Ratio | 28 |
| 3.3 | Statistik | 29 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 4 | ERGEBNISSE | 31 |
| 4.1 | Querschnittstudie..... | 31 |
| 4.1.1 | Beschreibung der Gesamtstichprobe | 31 |
| 4.1.2 | Das metabolische Syndrom im Zusammenhang mit dem Typ 2 Diabetes mellitus Risiko, Übergewicht und Adipositas..... | 32 |
| 4.1.2.1 | Klinische Charakteristika von Risiko- und Vergleichsgruppe..... | 32 |
| 4.1.2.2 | Prävalenz der Komponenten des metabolischen Syndroms in Risiko- und Vergleichsgruppe..... | 33 |
| 4.1.2.2.1 | Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels | 33 |
| 4.1.2.2.2 | Fettstoffwechselstörungen, erhöhte Transaminasen und Harnsäurewerte | 34 |
| 4.1.2.2.3 | Bluthochdruck | 36 |
| 4.1.2.3 | Prävalenz des metabolischen Syndroms in Risiko- und Vergleichsgruppe | 37 |
| 4.1.2.4 | Prävalenz des metabolischen Syndroms im Zusammenhang mit Übergewicht und Adipositas | 38 |
| 4.1.2.4.1 | Adipositas und Zeichen des metabolischen Syndroms..... | 38 |
| 4.1.2.4.2 | Prävalenz des metabolischen Syndroms und seiner Komponenten bei Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht..... | 39 |
| 4.1.3 | Proinsulin | 41 |
| 4.1.3.1 | Nüchternproinsulin im Zusammenhang mit klinischen Charakteristika, Kohlenhydratstoffwechsel und metabolischem Syndrom | 41 |
| 4.1.3.2 | Proinsulin/Insulin-Ratio: Nüchtern und im Verlauf des OGTT..... | 44 |
| 4.1.3.3 | Nüchternproinsulin als prädiktiver Parameter für eine gestörte Glukoseregulation? | 44 |
| 4.1.4 | Das metabolische Syndrom im Zusammenhang mit dem Migrationsstatus | 46 |
| 4.1.4.1 | Klinische Charakteristika in Bezug auf den Migrationsstatus | 46 |
| 4.1.4.2 | Prävalenz der Komponenten des metabolischen Syndroms und Migrationsstatus | 47 |
| 4.1.4.2.1 | Adipositas | 47 |
| 4.1.4.2.2 | Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels | 47 |
| 4.1.4.2.3 | Fettstoffwechselstörungen, erhöhte Transaminasen und Harnsäurewerte | 48 |
| 4.1.4.2.4 | Bluthochdruck | 49 |
| 4.1.4.3 | Prävalenz des metabolischen Syndroms nach Migrationsstatus..... | 49 |
| 4.1.4.4 | Migrationshintergrund als unabhängiger Einflussfaktor für das Vorliegen einer Insulinresistenz und des metabolischen Syndroms? | 51 |
| 4.2 | Longitudinalstudie | 53 |
| 4.2.1 | Veränderungen klinischer Charakteristika | 53 |
| 4.2.1.1 | Gewichtsentwicklung | 54 |
| 4.2.1.2 | Pubertätsfortschritt | 54 |
| 4.2.2 | Verlauf des metabolischen Syndroms | 54 |
| 4.2.3 | Verlauf der Glukoseregulationsstörung..... | 56 |
| 4.2.4 | Verlauf und Einflussfaktoren der Insulinresistenz..... | 59 |
| 4.2.4.1 | Univariate longitudinale Auswertung: Risikofaktoren und protektive Faktoren und das Risiko einer Insulinresistenzverschlechterung | 59 |
| 4.2.4.2 | Multivariate logistische Regression | 62 |
| 5 | DISKUSSION | 63 |
| 5.1 | Diskussion der Aufgabenstellung..... | 63 |

| | | |
|--------------|--|------------|
| 5.2 | Diskussion des Patientenkollektivs | 64 |
| 5.3 | Diskussion der Methoden | 65 |
| 5.3.1 | Parameter des metabolischen Syndroms | 65 |
| 5.3.1.1 | Insulinresistenz und Insulinsekretion..... | 65 |
| 5.3.1.2 | Bewertung der Blutzuckerwerte im OGTT..... | 67 |
| 5.3.1.3 | Beurteilung der Adipositas mittels BMI..... | 68 |
| 5.3.1.4 | Fettstoffwechselstörungen..... | 70 |
| 5.3.1.5 | Blutdruck-Diagnostik..... | 71 |
| 5.3.1.6 | Definition des metabolischen Syndroms..... | 71 |
| 5.3.2 | Definition des Migrationshintergrundes | 73 |
| 5.4 | Diskussion der Ergebnisse | 75 |
| 5.4.1 | Vorkommen des metabolischen Syndroms im Zusammenhang mit dem Typ 2 Diabetes mellitus Risiko und Übergewicht bzw. Adipositas | 75 |
| 5.4.1.1 | Das metabolische Syndrom bei adipösen und übergewichtigen Kindern und Jugendlichen im Zusammenhang mit dem Typ 2 Diabetes mellitus Risiko..... | 75 |
| 5.4.1.2 | Das metabolische Syndrom und seine Parameter bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen..... | 80 |
| 5.4.2 | Proinsulin als metabolischer Marker | 82 |
| 5.4.2.1 | Zusammenhang zwischen Nüchternproinsulin, Kohlenhydratstoffwechsel und klinischen Charakteristika..... | 83 |
| 5.4.2.2 | Zusammenhang zwischen der Proinsulin/Insulin-Ratio im OGTT und Glukoseregulationsgruppe..... | 85 |
| 5.4.2.3 | Proinsulin als prädiktiver Wert für eine gestörte Glukoseregulation?..... | 87 |
| 5.4.3 | Migrationshintergrund: Wirkungsweise und Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom | 87 |
| 5.4.3.1 | Wirkungsweise..... | 87 |
| 5.4.3.2 | Vorkommen des metabolischen Syndroms und seiner Parameter im Zusammenhang mit dem Migrationsstatus..... | 90 |
| 5.4.4 | Verlauf des metabolischen Syndroms mit besonderer Berücksichtigung von Glukoseregulationsstörung und Insulinresistenz | 96 |
| 5.4.4.1 | Verlauf der Glukoseregulationsstörung..... | 96 |
| 5.4.4.2 | Risikofaktoren und longitudinale Einflussfaktoren auf die Insulinresistenz..... | 100 |
| 6 | ZUSAMMENFASSUNG | 104 |
| 7 | LITERATURVERZEICHNIS | 107 |
| 8 | ANHANG | 122 |
| 8.1 | Erklärung..... | 122 |
| 8.2 | Lebenslauf und Publikationsliste..... | 123 |
| 8.3 | Danksagung..... | 125 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Maßeinheiten

| | |
|--------|------------------------------|
| Δ | Delta |
| µg/dl | Mikrogramm pro Deziliter |
| µU/ml | Micro-Units pro Milliliter |
| 95%-KI | Konfidenzintervall, 95%-iges |
| g | Gramm |
| h | Stunde |
| kg | Kilogramm |
| mg/dl | Milligramm pro Deziliter |
| Min | Minute |
| mmHg | Millimeter Quecksilbersäule |
| mmol/l | Millimol pro Liter |
| Mon | Monat |
| n | Anzahl |
| OR | Odds Ratio |
| p | Irrtumswahrscheinlichkeit p |
| P | Perzentile |
| pmol/l | Picomol pro Liter |
| U/l | Units pro Liter |

Abkürzungen, weitere

| | |
|-----------------|---|
| AAP | American Academy of Pediatrics |
| Abb. | Abbildung |
| ADA | American Diabetes Association |
| AGA | Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter |
| APS | Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen |
| BE | Blutentnahme |
| BMI | Body-Mass-Index |
| BMI-SDS | Standard Deviation Score des BMI |
| BZ | Blutzucker |
| Chol | Gesamtcholesterin |
| CPE | Carboxypeptidase E |
| CrP | C-reaktives Protein |
| d. h. | das heißt |
| DEXA | Dual-Energy X-Ray Absorptiometry |
| ECOG | European Childhood Obesity Group |
| et al. | et alii |
| ggf. | gegebenenfalls |
| GH | Wachstumshormon |
| GLP-1 | Glukagon-like peptid-1 |
| GLUT 4 | Glukosetransporter 4 |
| GOT / ASAT | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase GOT / Aspartat-Amino-Transferase |
| GPT / ALAT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase GPT / Alanin-Amino-Transferase |
| HDL-Cholesterin | High-Density-Lipoprotein-Cholesterin |
| HS | Harnsäure |
| i. S. | im Serum |
| i. v. | intravenös |
| IDF | International Diabetes Federation |
| IFG | impaired fasting glucose (gestörte Nüchtern glukose) |
| IGR | impaired glucose regulation (gestörte Glukoseregulation) |

| | |
|-----------------|--|
| IGT | impaired glucose tolerance (gestörte Glukosetoleranz) |
| IOTF | International Obesity Task Force |
| IR | Insulinresistenz |
| Irma | Immunradiometrischer Assay, sequentieller |
| ISI | Insulin-Sensitivity-Index |
| IVGTT | intravenöser Glukosetoleranztest |
| Kap. | Kapitel |
| KgAS | Konsensusgruppe Adipositaschulung im Kindes- und Jugendalter |
| KH | Kromeyer-Hauschild |
| KiGGS | Kinder- und Jugendgesundheitsurvey/ Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland |
| KiJu | Kinder und Jugendliche |
| KORA | Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg |
| LDL-Cholesterin | Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin |
| MAP | Mitogen-Activated-Protein |
| MD | Median |
| MetS | Metabolisches Syndrom |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MW | Mittelwert |
| NASH | nicht-alkoholische Steatohepatitis |
| NCEP / ATP III | US National Cholesterol Education Program/Adult treatment Panel III |
| NGR | Normale Glukoseregulation |
| NGT | Normale Glukosetoleranz |
| NHANES III | Third National Health And Nutrition Examination Survey |
| Nü | nüchtern |
| OGTT | Orales Glukosetoleranztest |
| OHC | Otto-Heubner-Centrum |
| PCOS | Polycystisches Ovarialsyndrom |
| PI | Proinsulin |
| PI/I-Ratio | Proinsulin/Insulin-Ratio |
| PI-3K | Phosphatidylinositol 3-Kinase |
| PPAR- γ | Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma |
| R-HOMA | Homeostasis Model Assessment |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| ROC | Receiver Operating Characteristic |
| RR | Blutdruck nach Riva Rocchi |
| s. o. / s. u. | siehe oben / siehe unten |
| SD | Standard Deviation |
| SPSS | Statistical Package for the Social Sciences |
| SPZ | Sozialpädiatrisches Zentrum |
| T2DM | Typ 2 Diabetes mellitus |
| Tab. | Tabelle |
| TCF7L2-Gen | Transcription Factor 7-like 2-Gen |
| TG | Triglyzeride |
| u. a. | unter anderem |
| USA | United States of America |
| vs. | versus |
| WC | Waist Circumference |
| WHO | World Health Organization |
| WHR | waist-hip-ratio / waist-to-hip-ratio |
| z. B. | zum Beispiel |
| β -Zelle | Beta-Zelle (des Pankreas) |

ABBILDUNGEN

| | |
|--|----|
| <i>Abb. 1 Pathophysiologie des Typ 2 Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen.</i> | 11 |
| <i>Abb. 2 Syntheseweg vom Präproinsulin zum Insulin in den β-Zellen des Pankreas</i> | 13 |
| <i>Abb. 3 Übersicht Gruppeneinteilung und Aufbau der Studie.</i> | 19 |
| <i>Abb. 4 Prävalenz der Insulinresistenz in Risiko- und Vergleichsgruppe</i> | 33 |
| <i>Abb. 5 Prävalenz von Glukoseregulationsstörungen in Risiko- und Vergleichsgruppe.</i> | 34 |
| <i>Abb. 6 Prävalenz von Fettstoffwechselstörungen in Risiko- und Vergleichsgruppe</i> | 35 |
| <i>Abb. 7 Prävalenz des metabolischen Syndroms in Risiko- und Vergleichsgruppe</i> | 37 |
| <i>Abb. 8 Anzahl der Zeichen des metabolischen Syndroms bei adipösen KiJu</i> | 38 |
| <i>Abb. 9 Vorkommen des metabolischen Syndroms und seiner Parameter bei übergewichtigen KiJu.</i> | 39 |
| <i>Abb. 10 Anzahl der Komponenten des metabolischen Syndroms bei übergewichtigen und adipösen KiJu der Gesamtgruppe.</i> | 40 |
| <i>Abb. 11 und 12 Zusammenhang zwischen Nüchternproinsulin und Pubertät bzw. relativem Gewicht.</i> | 42 |
| <i>Abb. 13 Nüchternproinsulin in Risiko- und Vergleichsgruppe</i> | 42 |
| <i>Abb. 14, 15 und 16 Nüchternproinsulin im Zusammenhang mit Kohlenhydratstoffwechsel und metabolischem Syndrom.</i> | 43 |
| <i>Abb. 17 Prävalenz von Fettstoffwechselstörungen, erhöhten Transaminasen und Harnsäure- werten bei Migranten und Nicht-Migranten</i> | 48 |
| <i>Abb. 18 Prävalenz des metabolischen Syndroms nach Migrationsstatus und Gewichts- klassen (BMI-SDS).</i> | 49 |
| <i>Abb. 19 Anzahl der Zeichen des metabolischen Syndroms zusätzlich zu Adipositas bei Migranten und Nicht-Migranten.</i> | 50 |
| <i>Abb. 20 Veränderungen der Prävalenzen der einzelnen Parameter des metabolischen Syndroms</i> | 54 |
| <i>Abb. 21 Veränderung der Prävalenz und Anzahl der Zeichen des metabolischen Syndroms</i> | 55 |
| <i>Abb. 22 Verlauf der Glukoseregulationsstörung.</i> | 56 |

TABELLEN

| | |
|--|-----------|
| <i>Tab. 1 Definition des metabolischen Syndroms für Erwachsene, nach WHO und NCEP.....</i> | <i>7</i> |
| <i>Tab. 2 Definition des metabolischen Syndroms nach WHO und pädiatrisch adaptiert.....</i> | <i>23</i> |
| <i>Tab. 3 Blutzucker-Grenzwerte in venösem Plasma und venösem Vollblut.....</i> | <i>24</i> |
| <i>Tab. 4 95. Alters- und Geschlechtsperzentile von R-HOMA nach Allard.....</i> | <i>25</i> |
| <i>Tab. 5 Klinische Charakteristika der Gesamtgruppe (n = 669).....</i> | <i>31</i> |
| <i>Tab. 6 Klinische Charakteristika von Risiko- und Vergleichsgruppe.....</i> | <i>32</i> |
| <i>Tab. 7 Diagnose des metabolischen Syndroms nach BMI-SDS (n = 669).....</i> | <i>37</i> |
| <i>Tab. 8 Zusammenhang zwischen PI/I-Ratio im OGTT und Glukoseregulationsgruppe.....</i> | <i>44</i> |
| <i>Tab. 9 Vier-Felder-Tafel: Nüchternproinsulin und Glukoseregulationsgruppe, Cut-Off 10pmol/l.....</i> | <i>45</i> |
| <i>Tab. 10 Vier-Felder-Tafel: Nüchternproinsulin und Glukoseregulationsgruppe, Cut-Off 45 pmol/l.....</i> | <i>45</i> |
| <i>Tab. 11 Klinische Charakteristika von Migranten und Nicht-Migranten.....</i> | <i>46</i> |
| <i>Tab. 12 Insulinresistenz und weitere Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei Migranten und Nicht-Migranten.....</i> | <i>47</i> |
| <i>Tab. 13 Risikofaktoren für das Vorliegen einer Insulinresistenz (R-HOMA > 95. P).....</i> | <i>51</i> |
| <i>Tab. 14 Migrationshintergrund als unabhängiger Risikofaktor für das Vorliegen eines... metabolischenSyndroms?.....</i> | <i>52</i> |
| <i>Tab. 15 Veränderungen klinischer Charakteristika 1. vs. 2. OGTT.....</i> | <i>53</i> |
| <i>Tab. 16 Potentielle Einflussfaktoren und das Risiko einer Insulinresistenzverschlechterung....</i> | <i>60</i> |
| <i>Tab. 17 Zusammenspiel der Einflussfaktoren und das Risiko (Odds Ratio) einer Verschlechterung der Insulinresistenz über die Zeit.....</i> | <i>62</i> |

1 Einleitung

1.1 Adipositas im Kindes- und Jugendalter

1.1.1 Definition, Epidemiologie, Bedeutung und Therapie

Eine Adipositas liegt vor, wenn der Körperfettanteil im Verhältnis zur Gesamtkörpermasse infolge einer positiven Energiebilanz des Körpers pathologisch erhöht ist. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit geht es um die primäre Adipositas, die durch mangelnde körperliche Aktivität und Überernährung entsteht, und auf dem Boden einer genetischen Veranlagung wirksam wird [1]. Zumeist handelt es sich um eine polygene Vererbung. Schätzungen zufolge ist die Adipositas zu 40 - 80% erblich bedingt [2].

Exakte Methoden für die prozentuale Körperfettmessung sind z. B. die Magnetresonanztomographie (MRT), die Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) oder die Densitometrie. Da diese Methoden aber aufwändig und kostenintensiv sind, wird für die Abschätzung von Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen international der Körpermassen- oder Body Mass Index (BMI) verwendet, der sich aus Körpergröße und Körpergewicht berechnen lässt ($\text{BMI} = \text{Körpergewicht in kg} / (\text{Körpergröße in m})^2$) [3]. Die Bestimmung des BMI ist eine im klinischen Alltag leicht durchzuführende und zudem kostengünstige Methode. Bei Erwachsenen werden nach der World Health Organization (WHO) feste Grenzwerte zur Beurteilung von Übergewicht und Adipositas empfohlen: Übergewicht liegt ab einem BMI von 25 kg/m^2 vor, Adipositas ab einem BMI von 30 kg/m^2 [4]. Extreme Adipositas (Adipositas per magna) liegt vor, wenn der BMI einen Wert von 40 kg/m^2 oder mehr beträgt. In zahlreichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass der BMI ein akzeptables Maß für die Gesamtkörperfettmasse darstellt, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen [5-8]. Aus diesem Grund wird bei Kindern und Jugendlichen sowohl von der Childhood Group der International Obesity Task Force (IOTF) und der European Childhood Obesity Group (ECOG) als auch von der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA, <http://www.a-g-a.de/leitlinien2.pdf>, Stand 04. November 2010) ebenfalls die Verwendung des BMI zur Definition von Übergewicht und Adipositas empfohlen [9-12].

Da bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen von Wachstum und Pubertät die prozentuale Körperfettmasse physiologischen Schwankungen unterliegt und der BMI sich deutlich mit dem Alter verändert [13, 14], sollte die Beurteilung des BMI hier anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilen erfolgen. Entsprechend den Vorgaben der ECOG [10] empfiehlt die AGA für deutsche Kinder und Jugendliche Perzentilwerte nach Kromeyer-Hauschild [15] als Referenzperzentile zu benutzen und als Grenzwerte für Übergewicht und Adipositas die 90. bzw. 97. BMI-Perzentile, für extreme Adipositas die 99,5. Perzentile zu verwenden (<http://www.a-g-a.de/leitlinien2.pdf>, Stand 04. November 2010).

Die Berechnung der Referenz-Perzentile für den BMI deutscher Kinder und Jugendlicher erfolgte dabei von Kromeyer-Hauschild et al. [15] aus den Körpergrößen- und Körpergewichtsdaten von über 34.000 Jungen und Mädchen aus verschiedenen Regionen Deutschlands nach der LMS-Methode von Cole [16] (vgl. Kap. 3.2.2.3).

Neben dem BMI sind weitere Methoden zur Abschätzung der Adipositas die Messung des Taillenumfanges (waist circumference, WC), die Berechnung des Taille-Hüft-Quotienten (waist-hip-ratio, WHR) oder die Messung der Hautfaltendicke.

Vergleichbar mit der Entwicklung bei Erwachsenen hat die Anzahl der übergewichtigen und adipösen Kinder und Jugendlichen in den letzten Jahrzehnten weltweit in allen Industrienationen zugenommen. In den USA hat sich die Anzahl der übergewichtigen Kinder und Jugendlichen in den letzten zwei bis drei Dekaden verdoppelt [17]. Dem IOTF-Childhood Obesity Report der WHO von 2004 zufolge sind in Europa schätzungsweise knapp 14 Millionen Kinder übergewichtig, davon 3 Millionen adipös. Der geschätzte Prozentsatz liegt bei 24% [18]. Auch in Deutschland hat die Zahl der übergewichtigen bzw. adipösen Kinder und Jugendlichen in den letzten 25 Jahren zugenommen, wie Reihenuntersuchungen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes in verschiedenen Bundesländern zeigen [19]. Der durch das Robert Koch-Institut (RKI) von 2003 bis 2006 durchgeführte repräsentative Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) mit über 17.000 teilnehmenden Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren hat erstmalig Daten hinsichtlich der Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland geliefert. Den Ergebnissen des KiGGS zufolge sind 15% der 3- bis 17-jährigen Kinder und Jugendlichen übergewichtig, unter den 15% sind 6,3% mit Adipositas. Der höchste Anteil von Übergewicht und Adipositas findet sich dabei mit 17% bzw. 8,5% bei den 14- bis 17-Jährigen [18]. Verglichen mit der Referenzpopulation aus den 1980er- und 1990er Jahren hat sich der Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Übergewicht und Adipositas um 50% erhöht, der Anteil adipöser Jugendlicher zwischen 14 und 17 Jahren sogar verdoppelt [18].

In den USA ist die Adipositas nach dem Rauchen die zweithäufigste Todesursache im Erwachsenenalter. Klinisch relevant ist sie vor allem durch die mit ihr assoziierte erhöhte Morbidität und Mortalität [20]. Laut WHO zählt ein erhöhter BMI zu den zehn wichtigsten Risikofaktoren für Morbidität und Mortalität weltweit [21]. Den eigentlichen Krankheitswert und das Gesundheitsrisiko der Adipositas bedingen zahlreiche Begleit- und Folgeerkrankungen [22]. Bei Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass die Hypertonie eine der häufigsten Begleiterkrankungen der Adipositas darstellt [23]. Der dabei zugrunde liegende Pathomechanismus beruht vermutlich auf einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems und des sympathischen Nervensystems [24]. Insbesondere das erhöhte Risiko für

kardiovaskuläre Erkrankungen stellt ein zunehmendes gesundheitspolitisches und gesellschaftliches Problem dar [25].

Auch im Kindes- und Jugendalter ist das Gesundheitsrisiko der Adipositas vor allem von der Komorbidität abhängig [26, 27]. Eine Adipositas im Kindes- und Jugendalter bleibt oftmals bis ins Erwachsenenalter bestehen und kann somit die Prävalenz für adipositasassoziierte Folgeerkrankungen erhöhen.

Die Therapie der Adipositas im Kindes- und Jugendalter besteht aus Lifestyle Interventionen, die eine Ernährungsberatung, Förderung der körperlichen Aktivität und ggf. Psychotherapie beinhalten. Leider gibt es bislang kaum evidenzbasierte Informationen über die Effektivität einzelner Adipositastherapien bei Kindern und Jugendlichen [28, 29].

1.1.2 Migration als Risikofaktor für kindliche Adipositas

Als Risikofaktoren für Übergewicht und Adipositas werden u. a. eine zu kalorienreiche Ernährung, elterliches Übergewicht, ein hohes Geburtsgewicht, wenig Schlaf, wenig körperliche Aktivität, häufig und langer Computer- oder Fernsehkonsum, psychische Faktoren sowie Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft diskutiert [18].

Aus den USA sind schon seit längerem bestimmte ethnische Risikogruppen bekannt, die eine besonders hohe Prävalenz von Übergewicht und Adipositas haben. Dies sind u. a. Pima-Indianer oder Kinder und Jugendliche afroamerikanischer und hispanischer Herkunft [30].

Für Deutschland hat der bundesweit durchgeführte KiGGS [18] über eine Zunahme von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen berichtet. Darüber hinaus hat er gezeigt, dass vor allem Kinder und Jugendliche aus Familien mit niedrigem sozioökonomischen Status [31] und Migrationshintergrund [32] als besondere Risikogruppen für kindliche Adipositas anzusehen sind.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist vor allem der Migrationshintergrund von Interesse, weswegen der Begriff Migrant sowie seine Bedeutung im Zusammenhang mit Übergewicht bzw. Adipositas bei Kindern und Jugendlichen im Folgenden näher erläutert werden.

Der Begriff 'Migrant' bzw. 'Migrationshintergrund' (beide Begriffe werden in der vorliegenden Arbeit synonym verwendet) klassifiziert ein Individuum und dessen Nachkommen anhand eines lebensbiografischen Ereignisses - der Migration - und den daraus resultierenden Besonderheiten in der Lebenssituation [33]. Im Kontext dieser Arbeit interessiert vor allem die internationale Migration. Darunter wird ein in der Regel auf Dauer angelegter Wechsel einzelner oder mehrerer Menschen in eine andere Gesellschaft bzw. in ein anderes Land verstanden [34]. Der Begriff bezeichnet auch Menschen bzw. deren Kinder und Kindeskinde als Migranten, die über keine eigene Migrationserfahrung verfügen und zum überwiegenden Teil seit ihrer Geburt

in Deutschland leben (zweite bzw. dritte Generation). Anteilsmäßig stellen Migranten eine bedeutende Bevölkerungsgruppe der Gesamtbevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland dar: Dem Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes von 2005 zufolge lag der Anteil der Bevölkerung mit Migrationshintergrund bei 18,4% [35]. Von den Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 - 18 Jahren wiesen 28,6% einen Migrationshintergrund auf [36]. Die meisten der insgesamt 10,4 Millionen Zuwanderer kommen aus Europa. Zu den zahlenmäßig wichtigsten Herkunftsländern gehören mit 14,2% aller Zugewanderten die Türkei, die Russische Föderation (8,4%), Polen (6,9%) sowie Italien (4,1%) [37].

In Berlin lag im Jahre 2006 der Anteil der Personen mit Migrationshintergrund an der Gesamtbevölkerung bei 20 - 25% [37], unter Berliner Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 - 17 Jahren waren 26,1% Migranten [31]. In den von der Senatsverwaltung für Gesundheit, Soziales und Verbraucherschutz in Berlin durchgeführten Schuleingangsuntersuchungen von 2005 betrug der Gesamtanteil der Migranten 30,5%, der Anteil von Kindern türkischer Herkunft lag bei 11,9% [38]. Hierbei wurde auch die dritte Generation der Migranten erfasst.

In manchen deutschen Städten haben bis zu 50% der Schulanfänger einen familiären Migrationshintergrund (erste, zweite oder dritte Generation) [39].

Mittlerweile geht man davon aus, dass die Migration gesundheitliche Auswirkungen haben kann [40], wobei insbesondere Übergewicht und Adipositas einigen Autoren zufolge ein spezielles Gesundheitsproblem von Migranten darstellen [41]. Dies zeigt sich unter anderem besonders auffällig bei Kindern und Jugendlichen: Sowohl in Deutschland als auch in anderen europäischen Ländern und in den USA wurden bei Kindern und Jugendlichen mit Migrationshintergrund verglichen mit den Nicht-Migranten der jeweiligen Länder nahezu übereinstimmend höhere Prävalenzraten von Übergewicht und Adipositas festgestellt, [19, 41-49]. In besonderem Ausmaß sind in Deutschland Kinder und Jugendliche türkischer Herkunft betroffen, wie beispielsweise eine Berliner Studie zeigte [19]. Auch in anderen europäischen Ländern haben Kinder und Jugendliche mit türkischem Migrationshintergrund, oder beispielsweise aus dem ehemaligen Jugoslawien, höhere Prävalenzraten von Übergewicht und Adipositas [41, 45, 50].

Der kausale Zusammenhang zwischen Migrationshintergrund und Gesundheitszustand ist bisher jedoch nur unzureichend erforscht [33]. Zum einen spielen wahrscheinlich genetische Faktoren eine Rolle, zum anderen soziokulturelle und -ökonomische Faktoren, die Gesundheit und Körpergewicht auf vielfältige Weise beeinflussen. Darüber hinaus wird ein Gesundheitsrisiko in der Migration selbst gesehen, da sie ein Lebensereignis mit hohem Anpassungsdruck darstellt, das auch nachfolgende Generationen beeinflussen kann [51]. Insgesamt handelt es sich um ein kompliziertes Zusammenspiel verschiedener Faktoren, wobei die genauen Anteile der einzelnen Faktoren am Gesamteinfluss derzeit noch nicht bekannt

sind. Da zudem bei gesundheitswissenschaftlichen Studien die Erfassung des Migrationsstatus oftmals nicht oder nur unzureichend erfolgt, ist die Datenlage zur Migration als Gesundheitsrisiko vor allem bei Kindern und Jugendlichen insgesamt noch dürftig [33]. Die Komorbidität von übergewichtigen Kindern und Jugendlichen mit Migrationshintergrund in Deutschland ist noch nicht erforscht.

1.2 Komorbidität der Adipositas im Kindes- und Jugendalter

Ebenso wie im Erwachsenenalter ist auch im Kindes- und Jugendalter das Gesundheitsrisiko der Adipositas vor allem von der Komorbidität abhängig [26, 52]. Die vielfältigen Begleit- und Folgeerkrankungen einer Adipositas können sich bereits in der Kindheit und Jugend manifestieren. So liegt bei ungefähr der Hälfte der adipösen Kinder und Jugendlichen mindestens eine Folgeerkrankung (Arterieller Hypertonus, Fettstoffwechselstörung, Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM), orthopädische Komplikationen) bzw. ein weiterer metabolischer Risikofaktor (z. B. Hyperinsulinämie) vor (Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (2009): Prävalenz/Epidemiologie www.a-g-a.de, Stand 04. November 2010).

Als weitere Folgeerkrankungen treten beispielsweise im Bereich des Respirationstraktes das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom und Asthma auf. Gastrointestinal kann eine Cholezystolithiasis vorkommen, in der Niere kann sich eine Glomerulosklerose entwickeln. Manifestationen im orthopädischen Bereich sind Störungen des Stütz- und Halteapparats wie Genua valga, Senkfuß und Epiphysiolysis capitis femoris sowie Kniegelenkschmerzen und eine Wirbelsäulenfehlstellung. Als neurologische Komplikation ist der Pseudotumor cerebri anzusehen. An endokrinologischen Veränderungen kann bei Mädchen eine Hyperandrogenämie hinzukommen. Daneben sind häufige klinische Begleitbefunde einer bestehenden Adipositas eine Beschleunigung des Längenwachstums und der Skelettreife, Striae distensae sowie eine frühnormale Pubertät bei Mädchen und bei Jungen Pseudogynäkomastie und Pseudohypogonitalismus. Auch psychosoziale Beeinträchtigungen wie Selbstwertprobleme, Depressionen und Essstörungen sind zu nennen. Darüber hinaus schränkt die Adipositas gerade bei Kindern und Jugendlichen die subjektive Lebensqualität der Betroffenen vergleichbar mit der krebserkrankter Kinder deutlich ein [53].

Im Fokus dieser Arbeit steht die Komorbidität der Adipositas im Kindes- und Jugendalter mit besonderer Berücksichtigung des so genannten 'metabolischen Syndroms' (MetS), das im folgenden Abschnitt näher erläutert wird.

1.2.1 Das metabolische Syndrom

Der Begriff des metabolischen Syndroms [54], auch als 'Syndrom X' [55], 'Insulin-Resistenz-Syndrom' [56], 'Wohlstandssyndrom', oder 'tödliches Quartett' [57] bezeichnet, geht zurück auf die 1988 von Reaven et al. geprägte Bezeichnung für das gemeinsame Auftreten der metabolischen Störungen Insulinresistenz (IR), Glukoseintoleranz und / oder Typ 2 Diabetes mellitus mit einer Dyslipidämie und / oder einem Hypertonus [58].

Als weitere mit dem metabolischen Syndrom assoziierte Manifestationen können eine Hyperurikämie, das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) oder eine nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) vorliegen. In den letzten Jahren wurde vermehrt auch über Zeichen einer subklinischen, systemischen Entzündung [59, 60], einen prothrombotischen Zustand [61] und Störungen metabolischer Marker wie eine Hypoadiponektinämie [60] oder eine Hyperproinsulinämie [62, 63] im Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom berichtet.

Die verschiedenen Komponenten des metabolischen Syndroms treten als so genanntes 'Cluster' von Symptomen auf, d. h. sie bilden eine Gruppe von Risikofaktoren [64], die überdurchschnittlich häufig zusammen auftreten. Die Bedeutung des metabolischen Syndroms ergibt sich aus der Beobachtung, dass bei Erwachsenen mit dem Auftreten eines oder mehrerer Symptome des metabolischen Syndroms das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten und Typ 2 Diabetes mellitus deutlich erhöht ist [65].

Die beiden gängigsten Definitionen des metabolischen Syndroms für Erwachsene stammen von der WHO [66] und dem Adult Treatment Panel III des US National Cholesterol Education Program (ATP III des NCEP) [67] und sind in Tab. 1 dargestellt. Obligat für die Diagnose eines metabolischen Syndroms ist nach den Empfehlungen der WHO das Vorliegen einer Kohlenhydratstoffwechselstörung (Insulinresistenz oder gestörte Nüchternglukose / impaired fasting glucose (IFG) oder gestörte Glukosetoleranz / impaired glucose tolerance (IGT) oder Typ 2 Diabetes mellitus). Nach dem NCEP müssen mindestens drei von insgesamt fünf Risikofaktoren vorhanden sein (vgl. Tab. 1).

Mit der weltweit rapiden Zunahme von Übergewicht und Adipositas [68, 69] sind das metabolische Syndrom und seine Parameter auch bereits in der Kindheit und Adoleszenz zu beobachten [70, 71]. Zunehmend häufiger finden sich bei Kindern und Jugendlichen Zeichen dieses Risiko-Clusters. Schätzungen zufolge gibt es in den USA eine Million Jugendliche, auf die die ATP III-Kriterien des NCEP zur Diagnose eines metabolischen Syndroms zutreffen würden [72]. Die Prävalenz des metabolischen Syndroms liegt in den USA bei 4% aller Kinder und Jugendlichen, und bei 30 - 50% der übergewichtigen Kinder und Jugendlichen [70, 73]. Bei normalgewichtigen Kindern und Jugendlichen weisen unabhängig von der verwendeten Definition nur 1% oder weniger ein metabolisches Syndrom auf [70, 74].

Neben Studien aus den USA [70, 73-76] haben sich auch in Europa in den letzten Jahren vermehrt Forschergruppen mit der Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Kindern und

Jugendlichen mit Übergewicht und Adipositas beschäftigt [61, 64, 77-79]. Die Angaben zur Prävalenz des metabolischen Syndroms bei europäischen Kindern und Jugendlichen schwanken dabei. In einer spanischen Studie zeigten fast 18% der adipösen Kinder und Jugendlichen ein metabolisches Syndrom [77], in England hatten ersten Studien zufolge ca. ein Drittel der 2- bis 18-Jährigen mit Adipositas ein metabolisches Syndrom [79]. Darüber hinaus zeigen Berichte unter anderem aus dem Nahen Osten [80] oder Asien [81], dass das metabolische Syndrom bei übergewichtigen bzw. adipösen Kindern und Jugendlichen weltweit präsent ist.

Tab. 1 Definition des metabolischen Syndroms für Erwachsene, nach WHO und NCEP

| WHO, 1999 [66] | NCEP, 2002 [67] |
|---|--|
| <p>obligat: Insulinresistenz (IR) <i>oder</i> gestörter Nüchternblutzucker (IFG) <i>oder</i> gestörte Glukosetoleranz (IGT) <i>oder</i> Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>2 der folgenden Kriterien:</p> | <p>insgesamt 3 von 5 Kriterien:</p> <p>1.) Nüchternblutzucker \geq 110 mg/dl</p> |
| <p>Adipositas, abdominelle waist-to-hip-ratio (WHR) $> 0,90$ (Männer), $> 0,85$ (Frauen) <i>oder</i> BMI > 30 kg/m²</p> | <p>Adipositas, abdominelle 2.) Taillenumfang (waist circumference, WC) > 102 cm (Männer), > 88 cm (Frauen)</p> |
| <p>Dyslipidämie Triglyzeride (TG) ≥ 150 mg/dl <i>oder</i> HDL < 35 (Männer) mg/dl HDL < 39 (Frauen) mg/dl</p> | <p>Dyslipidämie 3.) Triglyzeride ≥ 150 mg/dl 4.) HDL < 40 (Männer) mg/dl HDL < 50 (Frauen) mg/dl</p> |
| <p>Hypertonus Arterieller Blutdruck (RR) $\geq 140/90$ mmHg <i>oder</i> Einnahme antihypertensiver Medikamente</p> | <p>Hypertonus 5.) Arterieller Blutdruck $\geq 130/85$ mm/Hg <i>oder</i> Einnahme antihypertensiver Medikamente</p> |
| <p><i>fakultativ</i> Mikroalbuminurie ≥ 20 μg/Min)</p> | |

Dass auch bei Kindern und Jugendlichen das Vorliegen eines metabolischen Syndroms oder seiner Parameter einen potentiellen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt, legen postmortale Daten der 'Bogalusa Heart Study' nahe: Frühe arteriosklerotische Veränderungen wie 'Fatty Streaks' und fibröse Plaques in der Aorta und den Koronarien waren schon bei 2- bis 15-Jährigen präsent. Dabei zeigte das Ausmaß der Läsionen eine starke Assoziation zu BMI, Blutdruck und Lipidwerten [82]. Auch andere Studien mit Daten aus Autopsiebefunden legen nahe, dass der arteriosklerotische Prozess in der Aorta und den Koronarien bereits in der Jugend beginnt [83] und mit Komponenten des metabolischen Syndroms, wie dem BMI und erhöhten HbA1c-Werten, als Risikofaktoren assoziiert ist [84]. Studien zufolge beschleunigte auch das Vorliegen einer Hypertonie die Bildung von arteriosklerotischen Läsionen [85, 86]. Bei adipösen Kindern und Jugendlichen mit

metabolischem Syndrom bzw. einzelnen Komponenten desselben zeigten neuere Studien darüber hinaus eine gestörte vaskuläre Funktion sowie eine abnorme Verdickung der Wand der Arteria carotis (Verhältnis Intima- / Mediadicke erhöht) als weitere Zeichen kardiovaskulärer Veränderungen [87-89]. Der Verlauf des metabolischen Syndroms wird in Kap. 1.2.6 erläutert.

Derzeit gibt es für Kinder und Jugendliche noch keine einheitlich anerkannte Definition des metabolischen Syndroms. In Anlehnung an die Erwachsenen-Definitionen der WHO oder des NCEP haben verschiedene Forschergruppen Vorschläge zur Definition des metabolischen Syndroms bei Kindern und Jugendlichen erarbeitet. Eine erste modifizierte, pädiatrisch adaptierte Definition stammte von Cook et al. [70], weitere beispielsweise von Weiss et al. [73], De Ferranti et al. [76] und Viner et al. [79].

Die derzeit aktuellste Definition des metabolischen Syndroms im Kindes- und Jugendalter ist die der International Diabetes Federation (IDF), veröffentlicht in ihrem Konsensus-Bericht von 2007 [90]. Sie gilt für Kinder und Jugendliche ab dem 10. Lebensjahr, beinhaltet Übergewicht bzw. Adipositas als obligate Komponente sowie mindestens zwei weitere Komponenten des metabolischen Syndroms (Triglyzeride ≥ 150 mg/dl, HDL-Cholesterol < 40 mg/dl, Blutdruck ≥ 130 mmHg systolisch oder ≥ 85 mmHg diastolisch, Nüchtern glukose ≥ 100 mg/dl (= IFG, oraler Glukosetoleranztest (OGTT) empfohlen) oder ein bekannter Typ 2 Diabetes mellitus). Hierbei wurde Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen bis zum 16. Lebensjahr definiert als Taillenumfang (WC) ≥ 90 . Perzentile, ab dem 16. Lebensjahr sollten ethnisch-spezifische Werte für Erwachsene verwendet werden. Nach der IDF erfolgt die Diagnose einer IFG (Nüchtern glukosewert ≥ 100 mg/dl) in Anlehnung an die seit 2003 von der American Diabetes Association (ADA) [91], bzw. neuerdings auch durch das NCEP [92], empfohlene Senkung der Grenzwerte.

Neben der Definition wird auch kontrovers diskutiert, ob es überhaupt sinnvoll ist, die Diagnose eines metabolischen Syndroms zu stellen, mit anderen Worten, ob die Diagnose über die Summe ihrer Teile hinaus eine Bedeutung als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Typ 2 Diabetes mellitus hat [93-96].

Obwohl in den letzten Jahren weltweit Berichte über die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht bzw. Adipositas zugenommen haben, ist die Studienlage zum metabolischen Syndrom im Kindes- und Jugendalter verglichen mit der Datenlage bei Erwachsenen noch schlecht. Vor allem über die zugrunde liegende Pathophysiologie und den longitudinalen Verlauf ist bislang noch wenig bekannt [73].

Die Diagnostik des metabolischen Syndroms bei Kindern und Jugendlichen wird in Kap. 3.2.2. dargestellt. Die Therapie des metabolischen Syndroms deckt sich größtenteils mit den therapeutischen Ansätzen der Adipositas. Sie beinhaltet hauptsächlich eine

Ernährungsumstellung und körperliche Bewegung. Die weitere, auch medikamentöse Therapie richtet sich nach den einzelnen Komponenten des metabolischen Syndroms.

1.2.2 Insulinresistenz

Eine Insulinresistenz ist charakterisiert durch eine verminderte Sensitivität der insulinregulierten Gewebe, auf Insulin zu reagieren [97], mit der Folge einer konsekutiven Hyperinsulinämie. Die Insulinresistenz führt, zusammen mit der β -Zell-Dysfunktion und weiteren Faktoren, wie der hepatischen Glukoseproduktion, zu einer Hyperglykämie und im weiteren Verlauf zu einem Typ 2 Diabetes mellitus [98-100]. Der Typ 2 Diabetes mellitus ist charakterisiert durch Hyperglykämie, Insulinresistenz und einer in Relation dazu gestörten Insulinsekretion durch die β -Zellen des Pankreas. Der genaue Beitrag von Störungen der jeweiligen metabolischen Parameter und auch anthropometrischer Faktoren an der tatsächlichen Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen ist allerdings noch unbekannt [101]. Dies ist derzeit Anlass zu intensiver Forschung und Diskussion.

Darüber hinaus kann die Insulinresistenz selbst einen eigenständigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen. Der zugrunde liegende Mechanismus ist noch unbekannt [102].

Die Adipositas ist, vor allem bei einem erhöhten abdominellen Körperfettanteil (= abdominelle Adipositas), bei gegebener genetischer Prädisposition einer der Hauptrisikofaktoren für eine Insulinresistenz bei Erwachsenen [103, 104]. Auch bei Kindern und Jugendlichen wurde eine Assoziation zwischen Adipositas und Insulinresistenz berichtet [105, 106]. Des Weiteren wurde ein Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Adipositas sowie weiteren Komponenten des metabolischen Syndroms beschrieben [107].

Die WHO-Definition des metabolischen Syndroms für Erwachsene berücksichtigt neben Glukoseregulationsstörungen und Typ 2 Diabetes mellitus die Insulinresistenz als zentrale Komponente des metabolischen Syndroms. Die Entstehung einer Insulinresistenz im Zusammenhang mit der Adipositas, ihre molekularen Grundlagen sowie ihre Rolle bei der Entwicklung von Hyperglykämien und Typ 2 Diabetes mellitus werden daher im folgenden Abschnitt näher erläutert.

1.2.3 Pathophysiologie: 'Von der Insulinresistenz zum Typ 2 Diabetes mellitus'

Insulin ist einer der Hauptregulationsmechanismen von Glukose- und Fettstoffwechsel mit anaboler Funktion. Antagonistisch zu Insulin wirken Glukagon, Wachstumshormon (GH), Katecholamine und Cortisol. Die Glukosehomöostase hängt von der Balance zwischen Insulinsekretion der pankreatischen β -Zellen und der Insulinwirkung in den insulin sensitiven

Gewebe (z. B. Leber, quergestreifter Muskel, Fettgewebe und Gefäßendothel) ab [108]. Auf intrazellulärer Ebene werden die beiden Haupt-Signaltransduktionswege des Insulins durch die Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI-3K) und die Mitogen-Activated-Protein-Kinase (MAP-Kinase) vermittelt. Nach Bindung des Insulins an den Rezeptor mit folgender Autophosphorylierung des Rezeptors bewirkt der PI-3K Signaltransduktionsweg dann über verschiedene Schritte u. a. die Translokation des Glukosetransporters GLUT 4 an die Zelloberfläche, welcher für die Aufnahme von Glukose in die Zelle verantwortlich ist. Bei dem MAP-Kinase Signaltransduktionsweg werden über verschiedene Mediatoren wachstumsfördernde und proinflammatorische Effekte des Insulins vermittelt [109].

Durch Insulin vermittelte Wirkungen sind: Senkung des Glukosespiegels im Blut durch Hemmung der hepatischen Glukoneogenese und Glykogenolyse, Förderung der Glukoseaufnahme in Fettgewebe und quergestreiftes Muskelgewebe, Erhöhung der Triglyzerid-Synthese in Leber und Fettgewebe und die Verminderung der Lipolyse in diesen Organen [110]. Darüber hinaus ist Insulin ein Induktor der für die Hydrolyse triglyzeridreicher Lipoproteine benötigten Lipoproteinlipase.

Insulinrezeptoren in Leber, Muskel und Fettgewebe reagieren bei gesunden Individuen sehr sensibel auf Insulin (hohe Insulinsensitivität bzw. geringe Insulinresistenz). Postprandial steigt Insulin an, inhibiert die hepatische Glukoneogenese und stimuliert die Glukoseaufnahme, vor allem in die Muskelzelle. Während der Nüchtern-Phase sinkt die Insulinsekretion auf einen basalen Level. Die Inhibition auf die Glukoneogenese in der Leber nimmt somit ab und die normale Nüchternglukose-Konzentration im Blut kann aufrecht erhalten werden [111]. Liegt eine Insulinresistenz vor, ist die Fähigkeit des Insulins zur Steigerung der Glukoseaufnahme und Inhibition der Glukoneogenese in der Leber vermindert.

Verschiedene molekulare Defekte werden mit einer Insulinresistenz in Verbindung gebracht. So wurde unter anderem eine verminderte Expression von Insulinrezeptoren auf Zielzellen in der Peripherie beschrieben [112]. Diskutiert wird ebenfalls eine gestörte Insulinwirkung durch fehlerhafte Insulinrezeptorbindung mit konsekutiv verminderter Tyrosinkinaseaktivität [113]. Eine verminderte Anzahl der Glukosetransporter auf zellulärer Ebene kann ebenfalls eine Insulinresistenz hervorrufen [114]. Diese Störungen der Insulin-Signaltransduktion werden sowohl auf genetische als auch auf erworbene Defekte zurückgeführt [115].

In der Pathogenese des Typ 2 Diabetes mellitus führt bei vorhandener genetischer Disposition initial die Adipositas zur Hyperinsulinämie. In Folge werden durch das Insulinüberangebot die Insulinrezeptoren der Zielorgane vermindert (Downregulation) [115] und es entsteht eine Insulinresistenz.

Aufgrund der Insulinresistenz kommt es zu einer ungehemmten Lipolyse. Freie Fettsäuren werden in großer Menge freigesetzt [116]. Die freien Fettsäuren verstärken die hepatische Insulinresistenz und führen zu einer gesteigerten Glukoneogenese [117, 118]. Daneben bewirkt die erhöhte Konzentration freier Fettsäuren im Muskel eine Hemmung der Glukoseverwertung. Diese gegenseitige Beeinflussung von freien Fettsäuren und Glukosestoffwechsel, die bereits 1963 von Randle at al. postuliert wurde (Randle-Zyklus) [119], führt zu einem zunehmenden Bedarf an Insulin.

Zu Beginn sind die Insulin produzierenden β -Zellen noch in der Lage, die zelluläre Insulinresistenz durch eine gesteigerte Insulinsekretion auszugleichen. Die Hyperinsulinämie kann zunächst noch einen normalen Blutglukosespiegel aufrechterhalten, bis sie letztlich in einem Sekretionsdefizit der β -Zelle resultiert und es zur Manifestation eines Typ 2 Diabetes mellitus kommt. Der zeitliche Verlauf der Erkrankung ist in Abb. 1 dargestellt.

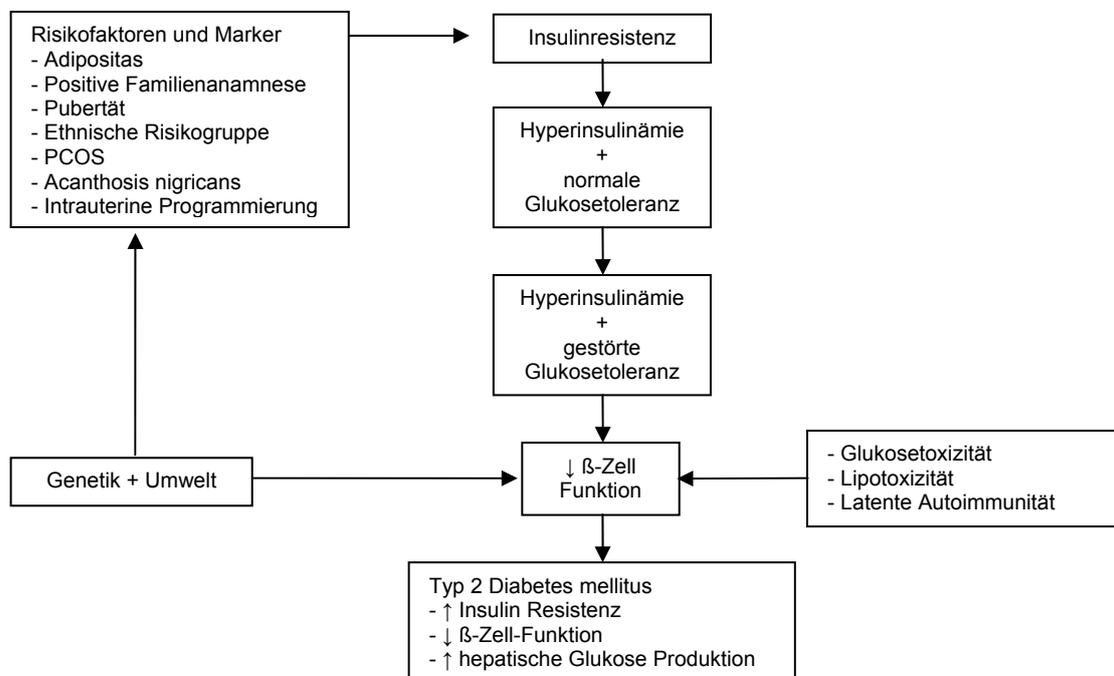


Abb. 1 Pathophysiologie des Typ 2 Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen

Adaptiert und modifiziert nach Hamman [120].

Nach der heutigen Vorstellung entwickeln vor allem diejenigen Übergewichtigen bzw. Adipösen eine Hyperglykämie bzw. einen Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen die kompensatorische Hyperinsulinämie infolge eines genetisch festgelegten β -Zell Defektes auf Dauer nicht aufrechterhalten werden kann [121]. Die erhöhten freien Fettsäuren beschleunigen dabei den Prozess, indem sie die Insulinsekretion zusätzlich hemmen (Lipotoxizität) [118].

Auch die Hyperglykämie selbst trägt zur Progression von Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes mellitus bei. Zu hohe Glukosespiegel haben einen negativen Effekt auf Insulinresistenz und

gestörte Insulinsekretion und fördern so den Übergang von gestörter Glukosetoleranz zu Diabetes bzw. verschlimmern den Diabetes. Dieser Effekt wird Glukosetoxizität genannt [108]. Diskutiert wird derzeit der genaue Entstehungszeitpunkt der gestörten β -Zell-Funktion und bei welchen Individuen diese Störung auftritt. Tritt eine Hyperglykämie auf, ist eine Dysfunktion der β -Zelle hinsichtlich der Insulinsekretion offensichtlich. In einer Studie wiesen Kinder und Jugendliche mit bereits manifestem Typ 2 Diabetes mellitus, analog zu Erwachsenen, eine deutliche Reduktion der β -Zell-Sekretion auf [122]. Bei Erwachsenen zeigte sich, dass Personen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus auch schon eine reduzierte β -Zell-Funktion zu einem Zeitpunkt aufweisen, zu dem viele von ihnen noch normale Glukosespiegel haben. So konnte beispielsweise bei Verwandten von Individuen mit Typ 2 Diabetes mellitus eine verminderte frühe Insulinantwort auf die intravenöse Gabe von Glukose im Verhältnis zur Insulinresistenz demonstriert werden [123], was eine β -Zell-Dysfunktion anzeigt. Diese Ergebnisse wurden von Längsschnittstudien bei Pima-Indianern unterstützt, die ergaben, dass bei denjenigen, die im Verlauf eine Hyperglykämie entwickelten, eine β -Zell-Dysfunktion bereits im Stadium der Normoglykämie präsent war. Dies war ebenfalls an einer im Verhältnis zur Insulinresistenz reduzierten Insulinantwort auf die intravenöse Gabe von Glukose erkennbar [124]. Ferner konnten sie im Verlauf die Insulinsekretion trotz Zunahme der Insulinresistenz nicht in gleichem Maße steigern wie Individuen, die später keine Hyperglykämie entwickelten [124].

Anhand dieser Beispiele wird zum einen die genetische Disposition für eine β -Zell-Dysfunktion deutlich, da Verwandte von Individuen mit Typ 2 Diabetes mellitus sowie Pima-Indianer, die eine ethnische Risikogruppe für Typ 2 Diabetes mellitus (s. u.) darstellen, ebenfalls ein genetisch bedingt erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus haben. Zum anderen legen sie die Vermutung nahe, dass die β -Zell-Dysfunktion bei genetisch Disponierten bereits früh in der Entwicklung von Hyperglykämien und Typ 2 Diabetes mellitus vorhanden ist, d. h. auch bereits zum Zeitpunkt der Normoglykämie. Ob dies auch bei Kindern und Jugendlichen der Fall ist, und bei welchen Individuen letztlich eine Progression zu Typ 2 Diabetes mellitus erfolgt, ist noch nicht bekannt.

1.2.4 Risikofaktoren für das Auftreten einer Insulinresistenz

Zu den bekannten Risikofaktoren einer Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen gehören eine genetische Veranlagung, d. h. eine positive Familienanamnese für Typ 2 Diabetes mellitus, und / oder die Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Risikogruppen, weibliches Geschlecht, Frühgeburtlichkeit und Adipositas (siehe auch Abb. 1). Des Weiteren geht man davon aus, dass die Pubertät einen Risikofaktor für die Entwicklung eines gestörten Kohlenhydratstoffwechsels darstellt [125].

1.2.5 Weitere Komorbidität: Veränderungen metabolischer Marker – Proinsulin

Bei der Insulinsynthese in den β -Zellen des Pankreas entsteht als inaktive Vorstufe Proinsulin. Dieses wird zunächst in den sekretorischen Granula gespeichert und bei Bedarf in C-Peptid und Insulin gespalten und dann in die Zirkulation abgegeben [126]. Auslöser für die Freisetzung von Insulin sind beispielsweise Glukose, Aminosäuren, Fettsäuren und intestinale Hormone. Je höher die Glukosekonzentration, desto stärker ist deren glykolytischer Abbau in der β -Zelle. Dabei werden über eine Aktivierung der Glukoserezeptoren der β -Zelle Signale freigesetzt, die eine Ausschüttung von Insulin aus den sekretorischen Granula und die Neusynthese von Insulin bewirken [127]. Die Umwandlung von Proinsulin zu Insulin geschieht dabei durch die kombinierte Wirkung von zwei Proprotein-Convertasen und Carboxipeptidase E (CPE, Synonym: β -Carboxipeptidase H), die zusammen mit Proinsulin in den sekretorischen Granula gespeichert sind und deren Aktivierung autokatalytisch erfolgt [128]. Der Syntheseweg von Präproinsulin zu Insulin ist in *Abb. 2* dargestellt.

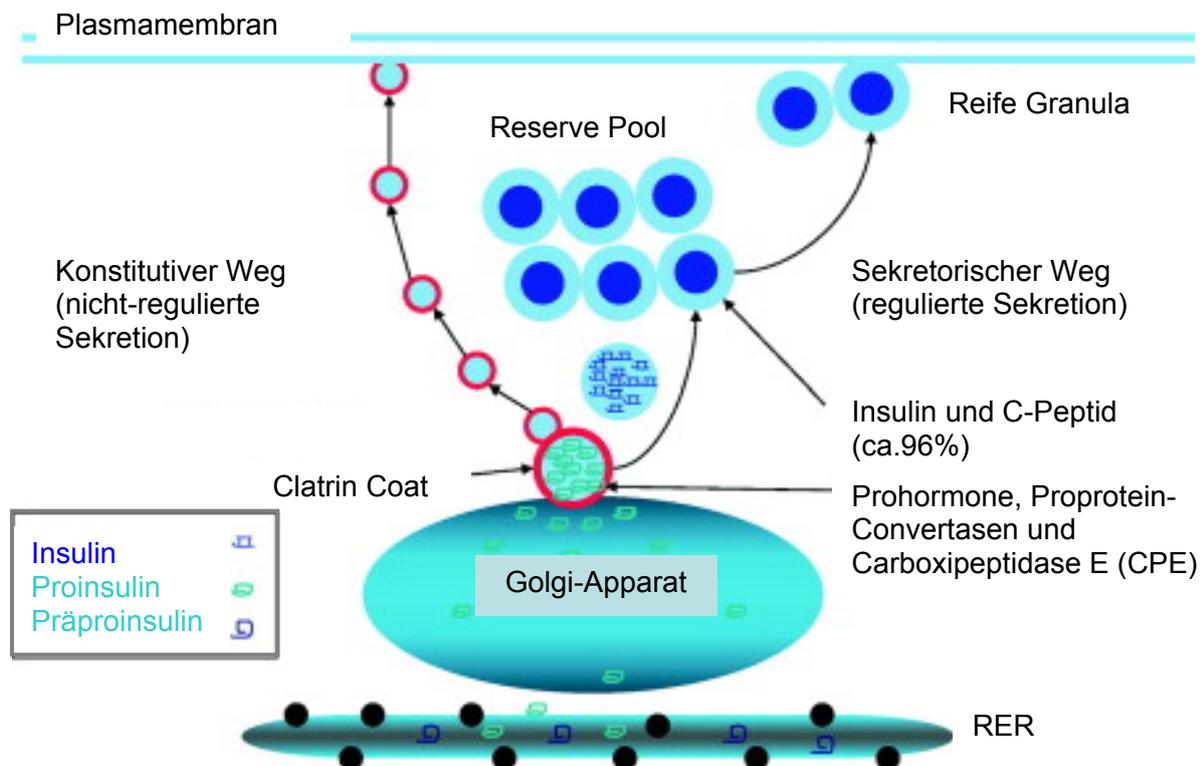


Abb. 2 Syntheseweg vom Präproinsulin zum Insulin in den β -Zellen des Pankreas. Präproinsulin wird im rauen endoplasmatischen Retikulum (RER) synthetisiert und durch Abspaltung des Signalpeptids und Faltung in Proinsulin überführt. Es erfolgt dann der Transport zum Golgi-Apparat und die Speicherung in unreifen sekretorischen Granula. Die sekretorischen Granula reifen bis zur Sekretion des Granulums, indem Calciumionen und die mitverpackten Enzyme die Umwandlung von Proinsulin zu Insulin und C-Peptid bewirken. Parallel dazu wird ein Teil des Proinsulins über die nicht-regulierte Sekretion (konstitutiver Weg) abgegeben. *Abb. nach Steiner [128].*

Die Prozessierung von Proinsulin zu Insulin (Proinsulin-zu-Insulin Konversion) verläuft allerdings nicht vollständig. Etwa 3% werden beim Gesunden nicht in Insulin umgewandelt

sondern zusammen mit den anfallenden Proinsulin-Spaltprodukten (Des64, 65-Proinsulin und Des31,32-Proinsulin) ebenfalls in die Zirkulation abgegeben.

Aufgrund der längeren Halbwertszeit des Proinsulins gegenüber dem Insulin macht Proinsulin beim Gesunden etwa 10% des immunologisch aktiven Insulins im Plasma aus. Es hat (durch eine geringe Rezeptoraffinität) nur eine 3%-ige Aktivität verglichen mit Insulin. Die niedrige Clearance von Proinsulin im Vergleich zu Insulin führt zu seiner unverhältnismäßigen Erhöhung im Plasma im Vergleich zur Sekretion [126].

Bei Funktionsstörungen der β -Zelle (z. B. bei Hyperglykämien, Typ 2 Diabetes mellitus und teilweise dem metabolischen Syndrom) kann der Anteil an Proinsulin und seinen Spaltprodukten (= totales Proinsulin) im Blut erhöht sein [126]. Bedingt durch eine chronische Hyperglykämie wird vermehrt Insulin benötigt, es resultiert ein Hyperinsulinismus, der zur Überbeanspruchung der β -Zellen führt. Ab einem bestimmten Punkt ist die Spaltungskapazität der β -Carboxypeptidase H für Proinsulin vermindert und es wird vermehrt Proinsulin sezerniert [126].

Proinsulin wird somit als ein Marker für die Funktion der β -Zelle angesehen. Erhöhte Proinsulinspiegel oder eine erhöhte Proinsulin/Insulin-Ratio (PI/I-Ratio), nüchtern oder nach Stimulation der Insulinsekretion (z. B. mittels Glukose), werden als ein Zeichen der β -Zell-Dysfunktion interpretiert. Eine erhöhte Proinsulin/Insulin-Ratio wurde in einigen Studien bei Erwachsenen mit IGT [129, 130] und Typ 2 Diabetes mellitus gefunden [131-134], bei anderen Individuen mit IGT nicht [135].

Ist der Proinsulinspiegel erhöht, so wird das Vorliegen einer Insulinresistenz als sicher angesehen. Dies wurde in epidemiologischen Untersuchungen bei Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes beschrieben [136, 137]. Die Spezifität hierfür liegt bei 100% verglichen mit dem intravenösen Glukosetoleranztest. Ein normaler Proinsulinspiegel schließt eine Insulinresistenz jedoch nur zu 50% aus (eingeschränkte Sensitivität) [138]. Studien zufolge besteht eine enge Korrelation zwischen intaktem Proinsulin und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko [139-141]. Ergebnisse von Studien bei Erwachsenen legen nahe, dass Proinsulin als unabhängiger kardiovaskulärer Risikoparameter bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann [138].

Auch bei Erwachsenen ohne Typ 2 Diabetes mellitus wurde eine direkte Assoziation zwischen Proinsulin und einer Insulinresistenz gefunden [142]. Möglicherweise ist Proinsulin auch bei erwachsenen Nicht- bzw. Prä-Diabetikern als ein Marker für eine beginnende metabolische Dekompensation anzusehen. Ein Zusammenhang zwischen Nüchternproinsulin und kardiovaskulären Risikofaktoren (Triglyzeride, systolischer Blutdruck) [143] bzw. ein disproportional hohes Nüchternproinsulin im Vergleich zum Insulin (erhöhte Proinsulin/Insulin-Ratio), assoziiert mit einer größeren Anzahl an metabolischen Störungen [62], ist beschrieben

worden. Auch das Alter spielt offenbar eine Rolle bei der Verschlechterung der β -Zell-Funktion und Proinsulin-zu-Insulin Konversion [144].

Studien bei Kindern und Jugendlichen zeigten erhöhte Nüchternproinsulinspiegel bei adipösen Patienten mit IGT verglichen mit NGT (Sinha et al., 2002 [145]). Die Proinsulin/Insulin-Ratio unterschied sich allerdings *nicht* signifikant bei diesen Patienten. Weiss et al. berichteten 2005 über eine erhöhte Proinsulin/Insulin-Ratio nach akuter Stimulation der Insulinsekretion bei adipösen Kindern und Jugendlichen mit Typ 2 Diabetes mellitus, aber nicht bei Patienten mit IGT [122]. Gungor et al. [146] fanden bei Typ 2 diabetischen Kindern und Jugendlichen, ähnlich wie bei Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, sowohl erhöhte Nüchternproinsulinspiegel als auch eine erhöhte Proinsulin/Insulin-Ratio. Elder et al. [147] beschrieben *keine* Unterschiede der Proinsulin/Insulin-Ratio zwischen adipösen Kindern und Jugendlichen mit Typ 2 Diabetes mellitus verglichen mit adipösen Probanden ohne Diabetes, weder nüchtern noch nach Stimulation im intravenösen Glukosetoleranztest (IVGTT).

Dass sich bei adipösen Kindern und Jugendlichen die Nüchternproinsulinspiegel möglicherweise besser zur Vorhersage für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus eignen als Insulin, schlussfolgerten Kamoda et al. [148].

Die Ergebnisse bei Kindern und Jugendlichen variieren untereinander und decken sich nur teilweise mit denen von Erwachsenen.

1.2.6 Verlauf von metabolischem Syndrom und Glukoseregulationsstörung

Zum Verlauf des metabolischen Syndroms bei Kindern und Jugendlichen gibt es bisher erst relativ wenige longitudinale Studien. Für den Verlauf der Adipositas haben Studien gezeigt, dass aus adipösen Kindern und Jugendlichen mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% auch adipöse Erwachsene werden [149]. Erste bevölkerungsbasierte Längsschnittstudien, wie die 'Bogalusa Heart Study', haben gezeigt, dass auch das Cluster von Risikofaktoren des metabolischen Syndroms von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter bestehen bleibt [150]. Weitere Analysen von Daten der 'Bogalusa Heart Study' kamen zu dem Ergebnis, dass das gemeinsame Auftreten von Werten im Bereich des jeweils höchsten Quartils von BMI, Blutdruck, Insulin, Triglyzeriden bzw. niedrigem HDL-Cholesterinwert in der Kindheit das Auftreten des Risiko-Clusters im jungen Erwachsenenalter prognostizierte. Dabei war der BMI der stärkste Prädiktor, weniger stark auch Insulin [151]. Auch hinsichtlich einer erhöhten kardialen Morbidität im Erwachsenenalter haben aktuellere Analysen von Längsschnittdaten der 'Bogalusa Heart Study' [152] und die 'Cardiovascular Risk in Young Finns Study' [153, 154] ergeben, dass in der Kindheit und Jugend aufgetretene Komponenten des metabolischen Syndroms bis ins Erwachsenenalter präsent sein können und dann zu einer erhöhten kardialen Morbidität führen.

Auch über den Langzeitverlauf von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels im Rahmen des metabolischen Syndroms im Kindes- und Jugendalter ist noch nicht viel bekannt. Beim Erwachsenen werden im natürlichen Verlauf der Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus zwei 'prädiabetische' Stadien, IFG und IGT, zusammen bezeichnet als Glukoseregulationsstörung (IGR), beobachtet. Einer Stellungnahme der ADA zufolge beträgt bei erwachsenen Individuen mit IFG oder IGT die kumulative Inzidenz von Diabetes nach fünf bis sechs Jahren 20 - 34% [155], was einer Konversionsrate (d. h. Anteil der Betroffenen mit einer IGR die einen Typ 2 Diabetes mellitus entwickeln) von ca. 5% pro Jahr entspricht.

Über mit der Entstehung der IGR assoziierte Faktoren, ihren natürlichen Verlauf, d. h. ihre genaue Bedeutung im Rahmen der Progression zu Typ 2 Diabetes mellitus, und die Konversionsrate von IGR zu Typ 2 Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen ist derzeit nicht viel bekannt, da es bislang nur wenig relevante Daten gibt. Längsschnittanalysen der 'Bogalusa Heart Study' zufolge charakterisiert v. a. das *gemeinsame* Auftreten von als besonders ungünstig geltenden Komponenten des metabolischen Syndroms, wie Adipositas und gestörten Parametern der Glukosehomöostase, sowie deren beschleunigte Verschlechterung im Vergleich zu Individuen mit Normoglykämie, von der Kindheit an den natürlichen Verlauf der Kohlenhydratstoffwechselstörung: Negative longitudinale Veränderungen von LDL-Cholesterin und Glukose waren unabhängig assoziiert mit einem prädiabetischen Status, mit einem diabetischen Status waren negative longitudinale Veränderungen von Adipositas, HDL-Cholesterin und Glukose assoziiert [156].

Es steht somit zu befürchten, dass Kinder und Jugendliche mit einem metabolischen Syndrom auch im Erwachsenenalter ein metabolisches Syndrom und somit ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben (siehe auch Kap. 1.2.1). Prospektive Langzeitstudien, die den Zusammenhang zwischen dem Vorkommen eines metabolischen Syndroms im Kindes- und Jugendalter und kardiovaskulären Erkrankungen im Erwachsenenalter untersuchen, sind dringend nötig.

2 Hypothesen und Fragestellungen

In der vorliegenden Arbeit wurde die Komorbidität der Adipositas im Kindes- und Jugendalter untersucht. Es wurden in einer Querschnittstudie sowie in einer longitudinalen Untersuchung Komponenten des metabolischen Syndroms unter besonderer Berücksichtigung des Proinsulins als Parameter des gestörten Glukosestoffwechsels sowie der Migrationshintergrund als Risikofaktor der Komorbidität untersucht. Von besonderem Interesse war der Verlauf der Komorbidität mit Schwerpunkt der Entwicklung von Insulinresistenz und Glukoseregulationsstörung (im OGTT) bei übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen mit einem definitionsgemäß erhöhten Risiko für einen Typ 2 Diabetes mellitus (zur Definition vgl. Kap. 3.1.1.1). Entsprechend den Fragestellungen wurde die Arbeit methodisch in eine Querschnitt- und eine Longitudinalstudie unterteilt. Im Einzelnen wurden in den jeweiligen Anteilen der Arbeit folgende Hypothesen und Fragestellungen bearbeitet:

2.1 Querschnittstudie

Metabolisches Syndrom bei Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht und Adipositas

Hypothesen:

- Es gibt eine relevante Prävalenz des metabolischen Syndroms und seiner Parameter bei adipösen Kindern und Jugendlichen.
- Bei adipösen Kindern und Jugendlichen mit einem Risiko für Typ 2 Diabetes mellitus finden sich neben Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels auch weitere Komponenten des metabolischen Syndroms. Sie sind deshalb als Risikogruppe für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen später im Leben anzusehen.

Fragestellungen:

- In welcher Form (Häufigkeit, Komponenten) gibt es das metabolische Syndrom in der Gruppe mit Risiko für Typ 2 Diabetes mellitus im Vergleich zu sonstigen übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen?
- Gibt es das metabolische Syndrom und seine Parameter auch schon bei Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht (90. bis 97. BMI-Perzentile)?

Proinsulin als metabolischer Marker von Kohlenhydratstoffwechselstörungen im Rahmen des metabolischen Syndroms

Hypothesen:

- Erhöhte Proinsulinspiegel oder Veränderungen der Proinsulin/Insulin-Ratio beim nüchternen Patienten oder nach Glukosestimulation können Hinweise auf eine Störung der β -Zell-Funktion sein. Deshalb sind sie ein Hinweis auf bzw. mögliche Risiko-Marker für die Entstehung eines Typ 2 Diabetes mellitus.

Fragestellungen:

- Gibt es eine Assoziation bzw. einen statistischen Zusammenhang zwischen Nüchternproinsulin und Gewicht, Pubertätsstadium, Geschlecht und / oder Ethnizität?
- Unterscheiden sich die Proinsulinspiegel im Nüchternzustand bzw. nach Glukosestimulation signifikant bei adipösen Kindern und Jugendlichen mit gestörter und ohne gestörte Glukoseregulation?
- Ist Proinsulin prädiktiv für eine gestörte Glukoseregulation?

Migrationshintergrund und metabolisches Syndrom

Hypothesen:

- Der KiGGS-Survey weist Migranten als Risikogruppe für Adipositas aus. Das Vorliegen eines Migrationshintergrundes ist ein zusätzlicher Risikofaktor für das metabolische Syndrom bei adipösen und übergewichtigen Kindern und Jugendlichen.

Fragestellungen:

- Welche Unterschiede hinsichtlich klinischer und metabolischer Parameter gibt es zwischen Kindern und Jugendlichen mit und ohne Migrationshintergrund?
- Gibt es Unterschiede in der Prävalenz des metabolischen Syndroms und seiner Parameter in den beiden Gruppen?
- Hat der Migrationshintergrund einen von anderen Faktoren (Pubertätsstadium, Geschlecht, relatives Gewicht) unabhängigen Einfluss auf das Risiko einer Insulinresistenz und das Vorliegen eines metabolischen Syndroms?

2.2 Longitudinalstudie

Hypothesen:

- Insulinresistenz und Glukosetoleranz sind abhängig von Gewichtsverlauf, Pubertätsfortschritt sowie ethnischen Hintergrund.
- Auch bei Kindern und Jugendlichen gibt es bereits eine Konversion von gestörter Glukoseregulation zu Typ 2 Diabetes mellitus.

Fragestellungen:

- Welche Faktoren sind assoziiert mit einer Veränderung der Glukoseregulation / Glukosetoleranz im OGTT? Wie ist die Konversion zu einer gestörten Glukoseregulation bzw. zu Typ 2 Diabetes mellitus?
- Einflussfaktoren auf die Insulinresistenz: Was sind protektive, was Risikofaktoren für eine R-HOMA-Änderung (R-HOMA als Maß für Insulinresistenz)?
- Wie ist der longitudinale Verlauf des metabolischen Syndroms und seiner Parameter in dieser Risikogruppe für Typ 2 Diabetes mellitus?

3 Patienten und Methoden

Die Untersuchung wurde als Querschnitt- und prospektive longitudinale Studie an der Kinderklinik der Charité (Otto-Heubner-Centrum), Campus Virchow-Klinikum, Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Die Zustimmung der Ethikkommission der Charité lag vor.

3.1 Patienten

Die Gesamtgruppe bestand aus n = 669 Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht bzw. Adipositas, die in der Zeit von Oktober 2003 bis November 2005 in der Adipositasprechstunde des Sozialpädiatrischen Zentrums (SPZ) und der pädiatrischen endokrinologischen Poliklinik des Virchow-Klinikums vorstellig geworden waren und bei denen im Rahmen der Diagnostik eine Nüchtern-Blutentnahme stattfand. Die Patienten waren von Kinder- und Jugendärzten aus Berlin und Brandenburg überwiesen worden.

3.1.1 Gruppeneinteilung und Aufbau der Studie

Für die Analyse wurden die Patienten der Gesamtgruppe nach verschiedenen Gesichtspunkten in Untergruppen eingeteilt. Eine Übersicht der Gruppen ist in *Abb. 3* dargestellt.

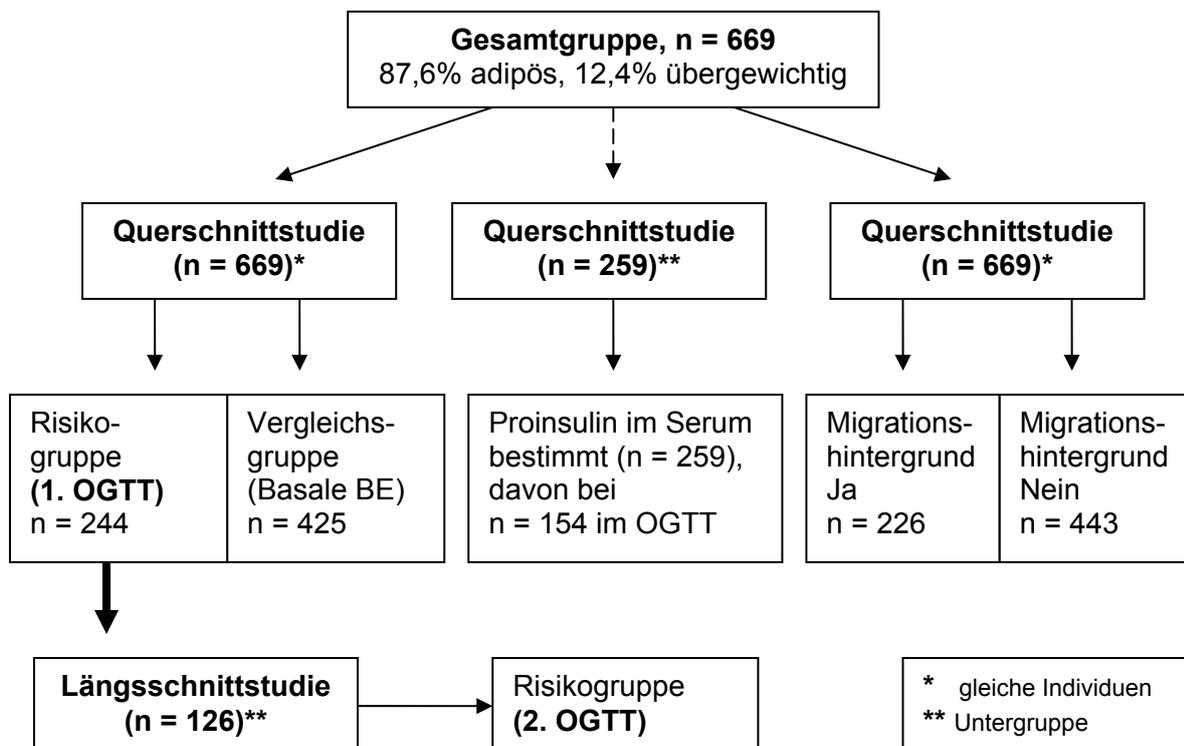


Abb. 3 Übersicht Gruppeneinteilung und Aufbau der Studie

Bei den Patienten der Risiko- und Vergleichsgruppe bzw. Migrationshintergrund Ja/Nein handelt es sich um die gleichen Individuen, die Gruppen sind jedoch unterschiedlich stratifiziert. Jeweils ein Teil von ihnen bildet die Probanden der Proinsulin- und Längsschnittanalyse (vgl. *Abb. 3*). Die zur Gruppeneinteilung verwendeten Kriterien werden im Folgenden näher erläutert.

3.1.1.1 Risiko- und Vergleichsgruppe

Die in diesem Teil der Querschnittanalyse vorgenommene Einteilung der Patienten in Risiko- und Vergleichsgruppe beruht auf den Empfehlungen der ADA für ein Diabetes-Screening bei Risiko-Patienten [157]. Bei $n = 244$ Kindern und Jugendlichen lag nach diesen Kriterien ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Glukosetoleranzstörung oder eines Typ 2 Diabetes vor. Diese Kinder und Jugendlichen, im Folgenden als Risikogruppe bezeichnet, erhielten zum Ausschluss einer Kohlenhydratstoffwechselstörung einen diagnostischen OGTT nach folgenden Kriterien (Empfehlungen der AGA [158], modifiziert nach ADA 2000 [157]):

Übergewicht (BMI > 90. Perzentile) **und** gleichzeitiges Vorliegen von **zwei** der folgenden **Risikofaktoren**:

- positive Familienanamnese für Typ 2 Diabetes mellitus bei Verwandten ersten oder zweiten Grades
- klinische Zeichen einer Insulinresistenz oder eines metabolischen Syndroms wie Acanthosis nigricans, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, PCOS sind vorhanden
- der Patient gehört zu einer ethnischen Risikogruppe (z. B. hispanischer, indo-asiatischer oder afrikanischer Abstammung)
- extreme Adipositas (BMI > 99,5. Perzentile)

Kinder und Jugendliche der Gesamtgruppe, bei denen zwar einzelne dieser Risikofaktoren vorlagen, die aber insgesamt nicht die Kriterien der ADA für ein Diabetes-Screening erfüllten, bilden im Folgenden die Vergleichsgruppe ($n = 425$).

3.1.1.2 Bestimmung von Proinsulin

Bei $n = 259$ Kindern und Jugendlichen der Gesamtgruppe wurde zur erweiterten Diagnostik von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels Nüchternproinsulin im Serum (i. S.) gemessen. Diese Untergruppe unterschied sich weder in Bezug auf Alter noch Geschlecht oder Herkunft von der Gesamtgruppe.

Bei n = 154 dieser Probanden wurde zusätzlich Proinsulin nach Stimulation der Insulinsekretion im Verlauf eines OGTT zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, und 120 Minuten bestimmt (nur Risikogruppe, zur Definition vgl. Kap. 3.1.1.1).

3.1.1.3 Definition des Migrationshintergrundes

Eine weitere Unterteilung der n = 669 Kinder und Jugendlichen der Gesamtgruppe erfolgte für die Querschnittanalyse unter dem Überbegriff 'Migrationshintergrund Ja/Nein'.

Um auch die Kinder der dritten Generation der Einwanderer zu erfassen, diente in der vorliegenden Arbeit als Unterscheidungskriterium zur Beurteilung des Migrationsstatus das Merkmal 'Sprache', in Anlehnung an die von der Senatsverwaltung für Gesundheit, Soziales und Verbraucherschutz in Berlin durchgeführten Schuleingangsuntersuchungen [38]. Demnach wurden in der vorliegenden Arbeit Kinder und Jugendliche, deren zuhause überwiegend gesprochene Sprache nicht Deutsch ist, als Migranten bezeichnet, Individuen deutscher Muttersprache als Nicht-Migranten.

Daneben wurden in den Analysen folgende Gruppen nach der regionalen Herkunft unterschieden:

- Kaukasier / Mitteleuropäer (außer Türken)
- Türken
- Andere (z. B. arabischer, afrikanischer, indo-asiatischer, hispanischer, südamerikanischer Abstammung)

Hinsichtlich der Herkunft wurden Kinder und Jugendliche türkischer Herkunft gesondert ausgewertet, da sie die größte Migrantengruppe sowohl in Berlin als auch in der Adipositasprechstunde bilden.

3.1.1.4 Längsschnittanalyse

N = 126 Patienten der Risikogruppe aus der Querschnittanalyse (vgl. Kap. 3.1.1.1) wurden in die Längsschnittuntersuchung mit einbezogen. Bei ihnen wurde im Verlauf ein zweites OGTT durchgeführt. Der mediane Abstand (1.-3. Quartil) der Untersuchungen lag bei 13,9 (8,5 - 27,9) Monaten.

Patienten der Risikogruppe, bei denen nur ein OGTT durchgeführt wurde bzw. deren Adipositaschwerpunkt zwischen dem ersten und zweiten OGTT endete (z. B. bei Wohnortwechsel oder Non-Compliance), konnten nicht in die Längsschnittanalyse einbezogen werden.

3.1.2 Einschlusskriterien

Alle in oben genanntem Zeitraum vorstellig gewordenen Patienten, die mindestens übergewichtig waren (BMI > 90. Perzentile) [15] und bei denen eine Nüchtern-Blutentnahme erfolgte, wurden in die Analyse einbezogen, sofern keine Ausschlusskriterien (s. Kap. 3.1.3) vorlagen.

3.1.3 Ausschlusskriterien

Patienten wurden aus der Datenanalyse ausgeschlossen, wenn sie an syndromaler Adipositas (z. B. Prader-Willi-Syndrom), monogenetischen Ursachen der Adipositas (z. B. MC4-Rezeptor-Mutation), sekundärer Adipositas (z. B. aufgrund eines Hirntumors) oder anderen endokrinologischen Primärerkrankungen wie einer Hypothyreose (alle Kinder und Jugendlichen hatten Schilddrüsenwerte im Normbereich) oder einem Morbus Cushing litten. Ein Ausschluss erfolgte ebenso bei Vorliegen von Typ 1 Diabetes spezifischen Antikörpern (Glutamat-Decarboxylase-Antikörper, Tyrosin-Phosphatase-Antikörper, Insulin-Antikörper). Auch andere physische oder psychische Erkrankungen, die eine Durchführung des OGTT unmöglich machten, führten zum Ausschluss.

3.2 Methoden

3.2.1 Studienbeschreibung und Ablauf

Es handelte sich sowohl um eine Querschnitt- als auch um eine Längsschnittbetrachtung eines Kollektivs übergewichtiger und adipöser Kinder und Jugendlicher, die in der Adipositasprechstunde des SPZ der Charité betreut wurden. Alle Kinder und Jugendlichen erhielten im Rahmen der regulären Betreuung die Basisdiagnostik entsprechend den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (<http://www.a-g-a.de/Leitlinien2.pdf>, Stand 04. November 2010). Ein OGTT wurde durchgeführt, wenn eine Indikation dazu vorlag (siehe Kap. 3.1.1.1), bei Fortbestehen der Indikation zusätzlich ein zweites OGTT nach einem medianen Abstand (1.-3. Quartil) von 13,9 (8,5 - 27,9) Monaten. Zwischen dem ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt wurde den Patienten eine multiprofessionelle Adipositas-therapie nach den Empfehlungen der Konsensusgruppe Adipositas-schulung im Kindes- und Jugendalter (KgAS, <http://www.adipositas-schulung.de/>, Stand 04. November 2010) angeboten. Diese bestand aus Ernährungsberatung, Sportgruppen und psychologischer Beratung.

Zur erweiterten Diagnostik wurde bei n = 259 Kindern und Jugendlichen der Gesamtgruppe Nüchternproinsulin im Serum gemessen. Bei n = 154 dieser Probanden wurde zusätzlich

Proinsulin im Verlauf eines OGTT zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, und 120 Minuten bestimmt (nur Risikogruppe).

Bei allen Kindern und Jugendlichen wurde im Rahmen der regulären Adipositasprechstunde eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese durchgeführt. In der Familienanamnese wurden u. a. an Typ 2 Diabetes mellitus erkrankte Verwandte ersten oder zweiten Grades ermittelt. Des Weiteren wurden Angaben zur Herkunft bzw. der Migrationsstatus erhoben.

Bei allen Patienten wurde ein allgemeiner pädiatrischer Status erhoben. Das Körpergewicht wurde mit einer elektrischen Waage (Firma Soehnle) ermittelt, die Körpergröße mittels eines Stadiometers (Firma Keller). Der Blutdruck wurde entsprechend den Empfehlungen der AGA zur Durchführung der Blutdruckmessung (<http://www.a-g-a.de/leitlinien2.pdf>, Stand 04. November 2010) ermittelt, wie in Kap. 3.2.2.4 näher erläutert. Das Pubertätsstadium wurde nach Tanner [159, 160] bestimmt.

3.2.2 Diagnostik des metabolischen Syndroms

In der vorliegenden Arbeit wurde eine für Kinder und Jugendliche alters- und geschlechtsadaptierte WHO-Definition des metabolischen Syndroms verwendet, wie in Tab. 2 dargestellt. Die Methoden und verwendeten Grenzwerte der einzelnen Parameter werden in den folgenden Abschnitten näher erläutert.

Tab. 2 Definition des metabolischen Syndroms nach WHO und pädiatrisch adaptiert

| | WHO, 1999 [66] | Pädiatrisch adaptierte Definition |
|--|--|--|
| Obligat: | <ul style="list-style-type: none"> • Insulinresistenz <i>oder</i> • gestörte Glukosetoleranz <i>oder</i> • gestörte Nüchtern glukose <i>oder</i> • Typ 2 Diabetes mellitus | <ul style="list-style-type: none"> • Insulinresistenz (R-HOMA > 95. Perzentile [161] <i>oder</i> • gestörte Glukosetoleranz <i>oder</i> • Typ 2 Diabetes mellitus |
| + 2 der folgenden Kriterien: | | |
| Adipositas, abdominale | Waist-to-hip-ratio > 0,90 (Männer), > 0,85 (Frauen) <i>oder</i> BMI > 30 kg/m ² | BMI > 97. Perzentile [15] |
| Hypertriglyzeridämie | TG ≥ 150 mg/dl <i>oder</i> | TG ≥ 150 mg/dl |
| Niedriges HDL - Cholesterin | HDL < 35 (Männer) mg/dl HDL < 39 (Frauen) mg/dl | HDL < 35 mg/dl |
| Hypertonie, arterielle <i>Fakultativ:</i> Mikroalbuminurie | ≥ 140/90 mmHg <i>oder</i> Einnahme antihypertensiver Medikamente ≥ 20 µg / Min) | RR ≥ 95. Perzentile [162] |

BMI: Body-Mass-Index; TG: Triglyzeride; RR: Blutdruck

3.2.2.1 Der orale Glukosetoleranztest (OGTT)

Der Test wurde gemäß den WHO-Richtlinien durchgeführt [163]. Vor dem Test wurden die Patienten dazu angehalten, über drei Tage eine kohlenhydratreiche Ernährung (> 150g Kohlenhydrate pro Tag) einzuhalten. Am Untersuchungstag erschien der Patient nüchtern (seit mindestens 10 Stunden) in der Sprechstunde. Nachdem ein peripherer venöser Zugang gelegt wurde, erfolgte zunächst die Nüchternblutentnahme. Nach oraler Gabe von 1,75 g Glukose / kg Körpergewicht (maximal 75g) in Form einer 25%igen Lösung folgten vier weitere Blutentnahmen zu den Zeitpunkten 30, 60, 90 und 120 Minuten zur Insulin- und Blutzuckerbestimmung. Während des Tests wurden die Patienten zu körperlicher Ruhe angehalten.

Die Bewertung des OGTT erfolgte nach den Kriterien der ADA (2000) zur Erkennung eines Typ 2 Diabetes bei Kindern- und Jugendlichen [164], wie in *Tab. 3* dargestellt:

Tab. 3 Blutzucker-Grenzwerte in venösem Plasma und venösem Vollblut

| | Nüchternblutzucker (mg/dl)* | | 2h - Blutzucker (mg/dl)* im OGTT | |
|-----------------------|-----------------------------|------------------|----------------------------------|------------------|
| | Plasma (venös) | Vollblut (venös) | Plasma (venös) | Vollblut (venös) |
| NGR: | < 110 | < 100 | < 140 | < 120 |
| IFG/IGT (IGR): | 110 - 125 | 100 - 109 | 140 - 199 | 120-179 |
| T2DM: | ≥ 126 | ≥ 110 | ≥ 200 | ≥ 180 |

NGR: normale Glukoseregulation; IFG: gestörte Nüchternglukose; IGT: gestörte Glukosetoleranz; IGR: gestörte Glukoseregulation; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; * zur Umrechnung in mmol/l Multiplikation mit 0,0551

Die Bestimmung von Serum-Insulin erfordert eine venöse Blutentnahme. Um eine zusätzliche Blutentnahme zu vermeiden, wurde auch Glukose in venösem Vollblut bestimmt. Die im Plasma gemessenen Glukosewerte sind höher als die im Vollblut gemessenen Werte. Die entsprechend verwendeten Grenzwerte sind *Tab. 3* zu entnehmen.

Das Pädiatrisch-Endokrinologische Labor der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, hat die Bestimmung des Insulins mittels des AutoDELFIA Insulin-Assays (Perkin Elmer; Turku, Finland) durchgeführt. Die Intra- bzw. Interassayvarianz für Insulin lag bei 3,4% bzw. 2,8%, die Kreuzreaktivität mit C-Peptid betrug < 0,18% und < 1% mit Proinsulin. Glukose wurde durch die Glukose-Oxidase-Methode aus venösem Vollblut mit sofortiger Deproteinisierung durch Perchlorsäure bestimmt.

Nach den Vorgaben der WHO [66] war eine normale Glukoseregulation (NGR) definiert als Nüchtern- und 120-Minuten Blutzucker im Normalbereich. Eine gestörte Glukoseregulation (IGR) lag vor bei einer gestörten Nüchternglukose (impaired fasting glucose, IFG) und / oder einer gestörten Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance, IGT), ein Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) bei Nüchtern- und / oder 120-Minuten-Werten im diabetischen Bereich (s. *Tab. 3*).

3.2.2.2 Berechnung von Insulinresistenz und Insulinsekretion

Neben der Glukosemessung ist auch die Bestimmung der Insulinresistenz von diagnostischer Bedeutung für das metabolische Syndrom. Gold-Standard der Insulinresistenz-Bestimmung ist der euglykämische-hyperinsulinämische Clamp (vgl. Kap. 5.3.1.1). Verschiedene Insulinresistenz-Indizes, die auf Nüchternglukose- und Nüchterninsulinwerten bzw. Insulin- und Glukosewerten während eines OGTTs basieren, eignen sich für die Abschätzung der Insulinresistenz unter Routinebedingungen.

Mittels Homöostase-Model-Assessment der Insulinresistenz (R-HOMA) kann mit Hilfe von Glukose- und Insulinnüchternwert das Ausmaß der Insulinresistenz abgeschätzt werden [165]. Der HOMA-Index wurde nach der Formel von Matthews et al. [165] folgendermaßen berechnet:

$$\frac{\text{Insulinnüchternwert } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Glukosenüchternwert } (\text{mmol/l})}{22,5} = \text{HOMA-Index}$$

Die Bewertung des R-HOMA erfolgte anhand von alters- und geschlechtsspezifischen pädiatrischen Normalwerten nach Allard [161], wie in *Tab. 4* dargestellt. Bei R-HOMA-Werten über der 95. Alters- und Geschlechtspersistente lag definitionsgemäß eine Insulinresistenz vor.

Tab. 4 95. Alters- und Geschlechtspersistente von R-HOMA nach Allard

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

Diese Normalwerte wurden mittels linearer Extrapolation für alle Altersklassen anwendbar gemacht. Der HOMA-Index spiegelt vorwiegend die hepatische Insulinresistenz wider.

Um die Sekretionsleistung bzw. Funktion der β -Zellen abzuschätzen, wurde der Insulinogenic-Index berechnet. Dieser setzt die Veränderung der Insulinwerte zu den Veränderungen der Glukosewerte in den ersten 30 Minuten (Min) des oralen Glukosetoleranztests ins Verhältnis.

$$\text{Insulinogenic-Index} = (\text{Insulin 30 Min} - \text{Insulin 0 Min}) / (\text{Glukose 30 Min} - \text{Glukose 0 Min})$$

Ein niedriger Insulinogenic-Index zeigt eine geringe Insulin-Sekretionsleistung der β -Zelle an (siehe auch Kap. 5.3.1.1). Normalwerte des Insulinogenic-Index sind für Kinder und Jugendliche derzeit nicht vorhanden.

3.2.2.3 Berechnung des BMI und BMI-SDS-Wertes

Um das Ausmaß der Adipositas zu bestimmen, wurde der Body-Mass-Index (BMI) als Quotient aus Körpergewicht und der Körperlänge (kg/m^2) berechnet.

Da der BMI im Kindes- und Jugendalter entsprechend den physiologischen Änderungen der prozentualen Körperfettmasse von deutlichen alters- und geschlechtsspezifischen Besonderheiten beeinflusst wird, wurden alters- und geschlechtsspezifische Perzentilen zur Einschätzung der individuellen BMI-Werte verwendet. Hierbei dienten als Referenzwerte Perzentilkurven nach Kromeyer-Hausschild [15]. Analog zu den von der ADA empfohlenen Vorgaben der ECOG [10] wird in der vorliegenden Arbeit mit Überschreiten der 90. BMI-Perzentile von Übergewicht, ab der 97. Perzentile von Adipositas gesprochen.

Die Perzentilberechnung für den BMI erfolgte dabei nach der LMS-Methode von Cole [16] mit den Referenzwerten von Kromeyer-Hauschild (KH) [15] aus den Körpergewichts- und Körperlängen-Daten von über 17.000 Mädchen und Jungen. Mittels der LMS-Methode werden diese Körpergewichts- und Körperlängen-Daten alters- und geschlechtsspezifisch in drei geglätteten Kurven, genannt Lambda (L), Mu (M) und Sigma (S), zusammengefasst.

Die LMS-Methode ermöglicht auch bei nicht normalverteilten Merkmalen wie dem BMI die Berechnung von Standard Deviation Scores (SDS_{LMS}). SDS_{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 die Einordnung eines Individualwertes in die Verteilung der Referenzgruppe erfolgen. Die Berechnung des BMI-SDS bietet dabei die Möglichkeit, den individuellen Adipositasgrad alters- und geschlechtsunabhängig darzustellen. Ein Ansteigen des BMI-SDS über die Zeit bedeutet eine relative Gewichtszunahme, ein Abfall des BMI-SDS einen relativen Gewichtsabfall, bezogen auf Alter und Geschlecht. Die BMI-SDS-Werte wurden nach folgender Formel berechnet:

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

Hierbei ist der 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. BMI-Perzentile) vergleichen bzw. BMI-Veränderungen 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. Neben der BMI-Perzentile zeigen in dieser Arbeit BMI-SDS-Werte bis 2 Übergewicht an, Werte von 2 bis 2,5 Adipositas und Werte über 2,5 extreme Adipositas.

3.2.2.4 Blutdruck-Diagnostik

Entsprechend den Empfehlungen der AGA (<http://www.a-g-a.de/leitlinien2.pdf>, Stand 04. November 2010) und der Hochdruckliga (<http://www.paritaet.org/RR-Liga/guideline.htm>, Stand 04. November 2010) zur Durchführung der Blutdruckmessung wurde der Blutdruck oszilometrisch am sitzenden Patienten in ruhiger Umgebung nach 5-minütiger Ruhephase am rechten Arm mit Hilfe eines DINAMAP-Gerätes gemessen. Die Manschettengröße wurde an den jeweiligen Oberarmumfang angepasst, wobei sie 2/3 des Oberarmumfanges einnahm. Der Mittelwert aus drei aufeinander folgenden Messungen wurde verwendet. Da der Blutdruck mit dem Alter physiologischen Veränderungen unterliegt, wurden altersspezifische Perzentilen zur Beurteilung herangezogen [162]. Entsprechend den Empfehlungen der Hochdruckliga wurde eine arterielle Hypertonie definiert als systolischer und / oder diastolischer Blutdruckwert über oder auf der 95. Perzentile für Alter und Geschlecht. Situativ bedingte (Aufregung, Stress) hypertone Blutdruckwerte wurden verworfen (bei n = 7 Kindern und Jugendlichen).

3.2.2.5 Fettstoffwechselstörungen

Die Diagnose von Fettstoffwechselstörungen erfolgte in Anlehnung an die Empfehlungen der American Academy of Pediatrics (AAP) [166] und an europäische Referenzwerte für Kinder und Jugendliche [167]. In der vorliegenden Arbeit wurde von einer Dyslipidämie ab Nüchtern-Triglyzeridwerten > 150 mg/dl und / oder Gesamtcholesterinwerten (Chol) > 200 mg/dl und / oder LDL-Cholesterinwerten > 130 mg/dl und / oder HDL-Cholesterinwerten < 35 mg/dl ausgegangen (<http://www.aps-med.de>, Stand 04. November 2010).

Lipidwerte wurden nicht in die Analyse einbezogen wenn die Annahme bestand, dass Probanden nicht nüchtern waren (je nach Parameter des Fettstoffwechsels bei 1,3% bis 3,7% der Kindern und Jugendlichen der Gesamtstichprobe der Fall).

Triglyzeride, Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin wurden mittels enzymatischem Farbttest (Analyser 704-717, Firma Roche-Hitachi) vom Labor28, Berlin bestimmt.

3.2.2.6 Transaminasen und Harnsäure

Als weitere mit dem metabolischen Syndrom assoziierte Manifestationen können eine Hyperurikämie und erhöhte Transaminasen vorkommen. Im Rahmen der Routinediagnostik wurden die Leberenzyme Glutamat-Oxalacetat-Transaminase GOT (bzw. Aspartat-Amino-Transferase ASAT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase GPT (bzw. Alanin-Amino-Transferase

ALAT) mittels standardisiertem UV-Farb-Test nach IFFCC (37°- Methode) der Firma Roche und Harnsäure durch enzymatischen Farbttest (Firma Hitachi 747-400) durch das Labor28 bestimmt. Werte der GPT lagen bei 90% der Gesamtgruppe vor, Werte der GOT bei über 60%. Harnsäurewerte wurden bei über 80% der Kinder und Jugendlichen bestimmt. Die Beurteilung erfolgte anhand von alters- und geschlechtsadaptierten Normalwerten.

3.2.3 Bestimmung von Proinsulin und Berechnung der Proinsulin/Insulin-Ratio

Im Rahmen der erweiterten Diagnostik zur Beurteilung der β -Zell-Funktion wurde Proinsulin im Serum gemessen. Bei Funktionsstörungen der pankreatischen β -Zellen kann der Anteil des sezernierten Proinsulins erhöht sein [126]. Bei Erwachsenen werden als Referenzwerte für erhöhtes Nüchternproinsulin je nach Author > 10 pmol/l [136], bzw. > 11 pmol/l [138] angegeben, bzw. > 45 pmol/l für 'stark erhöht' bei Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes [168]. Referenzwerte für Kinder und Jugendliche gibt es bislang nicht. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden zumeist relative Vergleiche zwischen den Gruppen durchgeführt, bzw. es galt orientierend: Nüchternproinsulin > 10 pmol/l = erhöht.

Berechnung der Proinsulin/Insulin-Ratio

Eine erhöhte Proinsulin/Insulin-Ratio ist indikativ für eine gestörte β -Zell-Funktion hinsichtlich der Proinsulin-Prozessierung und -Sekretion. Die Proinsulin/Insulin-Ratio (PI/I-Ratio) wurde sowohl nüchtern, als auch nach akuter Stimulation der Insulinsekretion im OGTT (nur Risikogruppe) zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, 120 Minuten mittels folgender Formel berechnet:

$$\text{Proinsulin/Insulin-Ratio} = \frac{\text{Proinsulin (pmol/l)}}{\text{Insulin (\mu U/ml)} * 7,175}$$

wobei der Faktor 7,175 der Umrechnungsfaktor von $\mu\text{U/ml}$ zu pmol/l ist (http://www.charite.de/iesl/einheitenrechner_0.html, Stand 15. November 2007). Da Grenzwerte für Kinder und Jugendliche fehlen, wurden relative Vergleiche zwischen den Gruppen durchgeführt. Höhere PI/I-Ratios zeigen eine disproportionierte Hyperproinsulinämie im Verhältnis zur Insulinresistenz an, was auf eine Reduzierung der β -Zell-Funktion hinweist (vgl. Kap.1.2.5).

Der Nachweis von Proinsulin erfolgte mit Hilfe eines sequentiellen immunradiometrischen Assays (Irma) mittels monoklonaler Antikörper, durchgeführt durch das Endokrinologische Labor der Medizinischen Hochschule Hannover (Prof. G. Brabant). Die Nachweisgrenze des Assays für Proinsulin lag bei < 1 pmol/l, die Intra- und Interassayvarianz bei $< 5\%$ bzw. $< 8\%$.

3.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) für Windows, Version 14.0.

Für die deskriptive Auswertung der Patientendaten und die Darstellung der Patientencharakteristika wurden Häufigkeiten und Kreuztabellen verwendet. Mittelwert und Standardabweichung ($MW \pm SD$) sowie, wenn sinnvoll, der Range dienten als Maße bei kontinuierlichen, normalverteilten Variablen bzw. Median und 1.-3. Quartil (MD (1.-3.Quartil)) bei kontinuierlichen, nicht normalverteilten oder ordinal skalierten Daten. Testunterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% oder weniger ($p < 0,05$) wurden als statistisch signifikant eingestuft, als statistisch hochsignifikant wenn $p < 0,001$.

Die Überprüfung der Variablen auf Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov-Test. In der Querschnittanalyse wurde für Mittelwertsvergleiche von normalverteilten Variablen zwischen den Gruppen der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Zum Vergleich von stetigen, rangskalierten Variablen oder bei Verteilungsschiefe kam der U-Test nach Mann-Whitney zur Anwendung, bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben der H-Test nach Kruskal und Wallis. Beim Vergleich von kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Für die R-HOMA-Bewertung wurden die alters- und geschlechtsspezifischen pädiatrischen Normalwerte, die nur für drei Altersklassen vorliegen [161], mittels linearer Extrapolation für alle Altersklassen anwendbar gemacht.

Um zu analysieren, ob ein familiärer Migrationshintergrund ein von anderen Parametern unabhängiger Risikofaktor für das Vorliegen einer Insulinresistenz oder des metabolischen Syndroms ist, wurde eine multivariate logistische Regression durchgeführt.

Cut-Off Punkte sowie Sensitivitäts- und Spezifitäts-Berechnungen für Proinsulin (nüchtern) als möglichen prädiktiven Wert für eine IGT basierten auf der Analyse von ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristic). In Vier-Felder-Tafeln wurden Sensitivität (definiert als Anteil der richtig Positiven an der Gesamtanzahl), Spezifität (Anteil der richtig Negativen unter den Gesunden) sowie der positiv prädiktive Wert (Anteil der richtig Positiven von richtig und falsch Positiven) in Prozent dargestellt.

In der Verlaufsuntersuchung wurde der t-Test für abhängige Stichproben benutzt, um Unterschiede zwischen Mittelwerten von normalverteilten Variablen des ersten Zeitpunkts im Vergleich zum zweiten Zeitpunkt zu untersuchen. Bei ordinalskalierten Variablen oder Verteilungsschiefe wurde der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben verwendet, um Rang-Unterschiede festzustellen. Bei nominalem Datenniveau wurde bei dichotomen Ausprägungen der McNemar-Test angewendet, bei mehr als zwei Ausprägungen der Rand-Homogenitätstest, um zu testen, ob der Anteil der Wechsler zwischen den Kategorien im Verlauf statistisch signifikant häufig war.

Die Analyse des Einflusses von möglichen Risiko- und protektiven Faktoren in Bezug auf eine Änderung der Insulinresistenz erfolgte zunächst mittels univariater, binärer logistischer Regression. Die Faktoren, die sich in dieser Analyse als signifikant herausgestellt hatten, wurden in einem zweiten Schritt in einer multivariaten Regression näher untersucht. Eine Zunahme des Δ R-HOMA $\geq 0,2$ war als Verschlechterung der Insulinresistenz definiert, im Gegensatz zu Δ R-HOMA $< 0,2$ (Konstanz, Verbesserung).

Die Darstellung der Daten erfolgte als Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD), bzw. Median (1.-3. Quartil), bzw. Anzahl (n) und Prozent (%) mit dazugehörigen p-Werten; bei der logistischen Regression als Odds Ratio (OR), 95%-Konfidenzintervall und dazugehörigen p-Werten.

4 Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt unterteilt nach Quer- und Längsschnittanalyse. Die Querschnittanalyse (Kap. 4.1) umfasst eine kurze Beschreibung der Gesamtstichprobe (Kap. 4.1.1) sowie die Ergebnisse zu den Untergruppen Risiko- und Vergleichsgruppe (Kap. 4.1.2), der Untergruppe Proinsulin (Kap. 4.1.3) sowie Migranten und Nicht-Migranten (Kap. 4.1.4). Die Ergebnisse der Längsschnittanalyse sind in Kap. 4.2 dargestellt. Die Kriterien zur Einteilung der Untergruppen wurden in Abschnitt 3.1.1 näher erläutert.

4.1 Querschnittstudie

4.1.1 Beschreibung der Gesamtstichprobe

Die Gesamtgruppe bestand aus $n = 669$ Kindern und Jugendlichen (im Ergebnisteil mit KiJu bezeichnet) einer multinationalen, mitteleuropäischen Population, die sich von Oktober 2003 bis November 2005 in den Sprechstunden des Sozialpädiatrischen Zentrums (SPZ) und der pädiatrischen endokrinologischen Poliklinik des Virchow-Klinikums vorstellten. Die Patienten wurden von ambulanten Kinder- und Jugendärzten aus Berlin und Brandenburg zur Abklärung ihres Übergewichtes bzw. ihrer Adipositas überwiesen. Tab. 5 zeigt die klinischen Charakteristika der Gesamtgruppe.

Tab. 5 Klinische Charakteristika der Gesamtgruppe ($n = 669$)

| Parameter | Anzahl n (%) |
|---------------------------------------|---------------------------------|
| Geschlecht | |
| männlich | 325 (48,6%) |
| weiblich | 344 (51,4%) |
| Alter (Jahre)* | $11,4 \pm 3,57$ (1,7 - 20) |
| BMI (kg/m²)** | 28,5 (25 - 32,6) (18,5 - 61) |
| BMI-Perzentile (nach KH) | |
| 90. - 97. Perzentile | 83 (12,4%) |
| > 97. Perzentile | 586 (87,6%) |
| BMI-SDS (KH)* | $2,58 \pm 0,65$ (0,5 - 4,7) |
| Pubertätsstadium (nach Tanner) | |
| präpubertär (Tanner I) | 256 (40,4%) |
| frühe Pubertät (Tanner II,III) | 188 (29,7%) |
| späte Pubertät (Tanner IV,V) | 189 (29,9%) |
| fehlend | 36 |
| Herkunft | |
| mitteleuropäisch (außer türkisch) | 499 (74,6%) |
| türkisch | 137 (20,5%) |
| andere | 33 (4,9%) |

*Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD), (Range)

**Median (1.-3. Quartil), (Range); KH: Kromeyer-Hausschild

4.1.2 Das metabolische Syndrom im Zusammenhang mit dem Typ 2 Diabetes mellitus Risiko, Übergewicht und Adipositas

In diesem Teil der Arbeit wurde analysiert, welche einzelnen Komponenten des metabolischen Syndroms auftraten bzw. wie häufig und in welcher Ausprägung das metabolische Syndrom in der Gruppe der KiJu mit Risiko für Typ 2 Diabetes mellitus (im Ergebnisteil mit T2DM abgekürzt) (= Risikogruppe) im Vergleich zu sonstigen übergewichtigen und adipösen KiJu (= Vergleichsgruppe; zur Definition der Gruppen vgl. Kap. 3.1.1.1) auftrat. Weiterhin werden Vorkommen bzw. Ausprägung des metabolischen Syndroms im Zusammenhang mit Übergewicht und Adipositas dargestellt (Kap. 4.1.2.4).

Unterschiede zwischen Risiko- und Vergleichsgruppe bezüglich klinischer Charakteristika und der Häufigkeit des Vorkommens des metabolischen Syndroms und seiner Parameter sind dabei erwartungsgemäß, da sie u. a. auf die Auswahlkriterien für die Risikogruppe zurück zu führen sind (vgl. Kap. 3.1.1.1).

4.1.2.1 Klinische Charakteristika von Risiko- und Vergleichsgruppe

Tab. 6 Klinische Charakteristika von Risiko- und Vergleichsgruppe

| Parameter | Risikogruppe n = 244 | Vergleichsgruppe n = 425*** | p - Wert |
|---------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| Geschlecht | | | |
| männlich | 119 (48,8%) | 206 (48,5%) | p = 0,94 |
| weiblich | 125 (51,2%) | 219 (51,5%) | |
| Alter (Jahre)* | 12,9 ± 3,0 (5,3 - 19,5) | 10,5 ± 3,6 (1,7 - 20) | p < 0,001 |
| Pubertätsstadium (nach Tanner) | | | |
| präpubertär (Tanner I) | 49 (20,1%) | 207 (53,2%) | p < 0,001 ¹ |
| frühe Pubertät (Tanner II,III) | 91 (37,3%) | 97 (24,9%) | |
| späte Pubertät (Tanner IV,V) | 104 (42,6%) | 85 (21,9%) | |
| BMI (kg/m²)** | 31,8 (28,7-36,5) (20,5 - 61) | 26,5 (24-29,8) (18,5 - 56) | p < 0,001 |
| BMI-Perzentile (nach KH) | | | |
| 90. - 97. Perzentile | 15 (6,1%) | 68 (16,%) | p < 0,001 |
| > 97. Perzentile | 229 (93,9%) | 357 (84%) | |
| BMI-SDS (nach KH)* | 2,78 ± 0,58 (1 - 4,5) | 2,47 ± 0,65 (0,5 - 4,7) | p < 0,001 |
| Herkunft | | | |
| mitteleuropäisch (außer türkisch) | 159 (65,2%) | 340 (80,0%) | p < 0,001 ¹ |
| türkisch | 64 (26,2%) | 73 (17,2%) | |
| andere | 21 (8,6%) | 12 (2,8%) | |
| Migrationshintergrund | | | |
| nein | 143 (58,6%) | 300 (70,6%) | p = 0,002 |
| ja | 101 (41,4%) | 125 (29,4%) | |

*MW±SD (Range) bzw. **Median (1.-3.Quartil)(Range), bzw. N (%); ¹ p-Werte bei 3 Kategorien: 1. vs. 2./3. Kategorie; KH: Kromeyer-Hauschild; *** bei ‚Pubertätsstadium‘ n = 36 fehlend

Risiko- und Vergleichsgruppe unterschieden sich signifikant bzw. hochsignifikant ($p < 0,05$ bzw. $< 0,001$) in allen in *Tab. 6* dargestellten Parametern, mit Ausnahme der Geschlechterverteilung ($p > 0,05$). Die KiJu der Risikogruppe waren älter und somit häufiger in der Pubertät bzw. in einem weiter fortgeschrittenen Stadium derselben. Sie waren häufiger adipös (BMI > 97. Perzentile) und das Ausmaß von Übergewicht und Adipositas war größer, sowohl absolut (BMI), als auch bezogen auf Alter und Geschlecht (BMI-SDS), als in der Vergleichsgruppe.

4.1.2.2 Prävalenz der Komponenten des metabolischen Syndroms in Risiko- und Vergleichsgruppe

4.1.2.2.1 Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels

Die KiJu der Risikogruppe hatten im Mittel hochsignifikant höhere Nüchternblutzuckerwerte ($89,3 \pm 7,96$ mg/dl; MW \pm SD) und Nüchterninsulinwerte ($21,6$ ($14,5 - 31$) μ U/ml; Median (1.-3. Quartil)) als die KiJu der Vergleichsgruppe (Nüchternblutzucker $76,1 \pm 11,23$ mg/dl, Nüchterninsulin $10,2$ ($6,6 - 15,2$) μ U/ml; p jeweils $< 0,001$). Dementsprechend war auch der mediane R-HOMA der Risikogruppe hochsignifikant höher als in der Vergleichsgruppe (R-HOMA $4,64$ ($3,3 - 7,0$) vs. $1,89$ ($1,2 - 3,0$); $p < 0,001$).

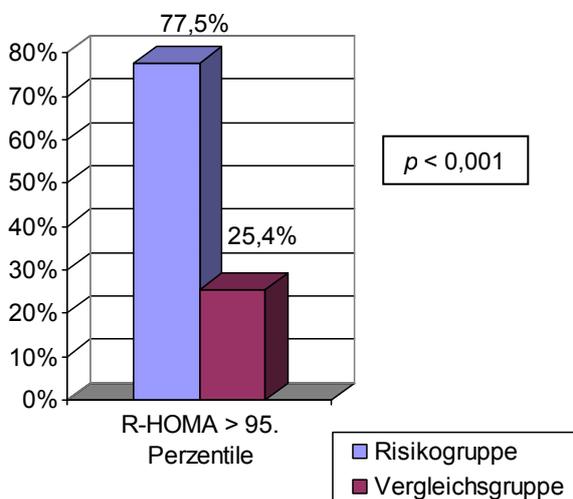


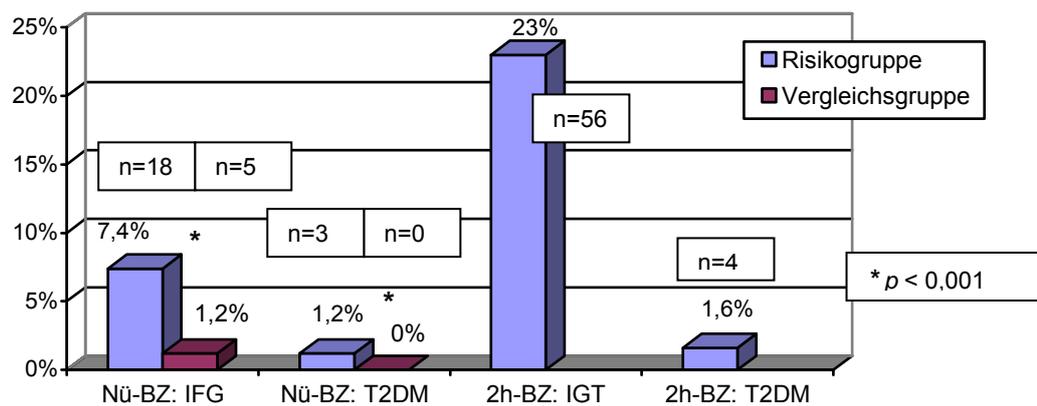
Abb. 4 Prävalenz der Insulinresistenz in Risiko- und Vergleichsgruppe

Bei der Abschätzung der Prävalenz der Insulinresistenz fanden sich erwartungsgemäß große Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Eine Insulinresistenz, gemessen an R-HOMA-Werten über der 95. Perzentile für das jeweilige Alter und Geschlecht (vgl. Kap. 3.2.2.2) [161], lag bei 77,5% ($n = 189$) der Individuen der Risikogruppe und 25,4% ($n = 108$) der Vergleichsgruppe vor ($p < 0,001$), wie in *Abb. 4* dargestellt.

Der größte Teil der KiJu in Risiko- und Vergleichsgruppe wies eine normale Nüchternglukose (Nüchternblutzucker < 100 mg/dl) auf. Eine gestörte Nüchternglukose (impaired fasting glucose, IFG) mit Blutzuckerwerten $\geq 100-109$ mg/dl kam mit 7,4% ($n = 18$) hochsignifikant häufiger in der Risikogruppe als in der Vergleichsgruppe vor (1,2% ($n = 5$); $p < 0,001$). In der Risikogruppe

hatten zudem 1,2% (n = 3) der KiJu Nüchternblutzuckerwerte im diabetischen Bereich (≥ 110 mg/dl).

Im Rahmen des in der Risikogruppe durchgeführten OGTT zeigten 75,4% (n = 184) der KiJu eine normale Glukosetoleranz (NGT: 120 Min-Wert < 120mg/dl), 23% (n = 56) eine gestörte Glukosetoleranz (IGT: 120 Min-Wert 120-179 mg/dl). Werte im diabetischen Bereich (120 Min-Wert ≥ 180 mg/dl) hatten 1,6% (n = 4). Die angegebenen Werte gelten für venöses Vollblut. Die Einteilung der Glukoseregulationsstörungen wurde in Kap. 3.2.2.1 erläutert. Abb. 5 zeigt die Prävalenz von Glukoseregulationsstörungen und T2DM in Risiko- und Vergleichsgruppe.



Nü-BZ: Nüchternblutzucker; 2h-BZ: Blutzucker 120 Min nach oraler Glukosebelastung im OGTT; IFG: gestörte Nüchternglukose; IGT: gestörte Glukosetoleranz; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus

Abb. 5 Prävalenz von Glukoseregulationsstörungen in Risiko- und Vergleichsgruppe

Insgesamt kamen eine Insulinresistenz (R-HOMA > 95. Perzentile für Alter und Geschlecht) und / oder weitere Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels (IFG und / oder IGT; T2DM) bei 79,9% (n = 195) der KiJu der Risikogruppe vor. In der Vergleichsgruppe lag der Anteil der KiJu mit Insulinresistenz und / oder IFG / IGT bei 25,9% (n = 110).

4.1.2.2.2 Fettstoffwechselstörungen, erhöhte Transaminasen und Harnsäurewerte

Ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen fand sich bezüglich der Absolutwerte der Triglyzeride und HDL-Cholesterin (p jeweils < 0,001). Der Median der Triglyzeride lag bei den KiJu der Risikogruppe bei 125 (82,5 - 187) mg/dl, in der Vergleichsgruppe bei 98 (66 - 140) mg/dl. HDL-Cholesterin war im Mittel in der Risikogruppe niedriger als in der Vergleichsgruppe ($44 \pm 9,97$ mg/dl vs. $50 \pm 10,5$ mg/dl; p < 0,001). Nicht signifikant unterschieden sich die mittleren Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte in den beiden Gruppen (Gesamtcholesterin: $171 \pm 36,8$ mg/dl vs. $173 \pm 33,5$ mg/dl, LDL-Cholesterin: $99 \pm 33,85$ mg/dl vs. $102 \pm 28,6$ mg/dl; p > 0,05).

Wie in *Abb. 6* dargestellt, wiesen in der Risikogruppe im Einzelnen etwas mehr als die Hälfte der KiJu (54,5%, n = 128) eine Dyslipidämie, definiert als Gesamtcholesterin > 200 mg/dl und / oder Triglyzeride > 150 mg/dl und / oder LDL-Cholesterin > 130 mg/dl und / oder HDL-Cholesterin < 35 mg/dl, auf (vgl. Kap. 3.2.2.5). In der Vergleichsgruppe war der Dyslipidämie-Anteil mit 35,3% (n = 144) um ca. 20% niedriger (p < 0,001). Die häufigste Dyslipidämie-Ursache war in Risiko- und Vergleichsgruppe eine Hypertriglyzeridämie (38,9% (n = 91) vs. 30% (n = 80)), gefolgt von einer Erhöhung des Gesamtcholesterins (20,5% (n = 48) vs. 19,1% (n = 78)). In der Risikogruppe machte zudem eine pathologische Erniedrigung des HDL-Cholesterins (< 35 mg/dl) mit 18% (n = 42) die dritthäufigste Ursache aus. Ein niedriges HDL-Cholesterin war mit 4,2% (n = 17) die seltenste Ursache für eine Dyslipidämie in der Vergleichsgruppe. Der Anteil derer, die erhöhte LDL-Cholesterinspiegel aufwiesen, war in beiden Gruppen mit 13,9% (n = 31, Risikogruppe) vs. 14% (n = 57, Vergleichsgruppe) nahezu gleich (p > 0,05).

In der Risikogruppe war die Prävalenz einer Hypertriglyzeridämie, einer pathologischen HDL-Erniedrigung sowie einer Dyslipidämie insgesamt hochsignifikant häufiger (p < 0,001). Zur Einteilung der Lipidwerte siehe auch Kap. 3.2.2.5.

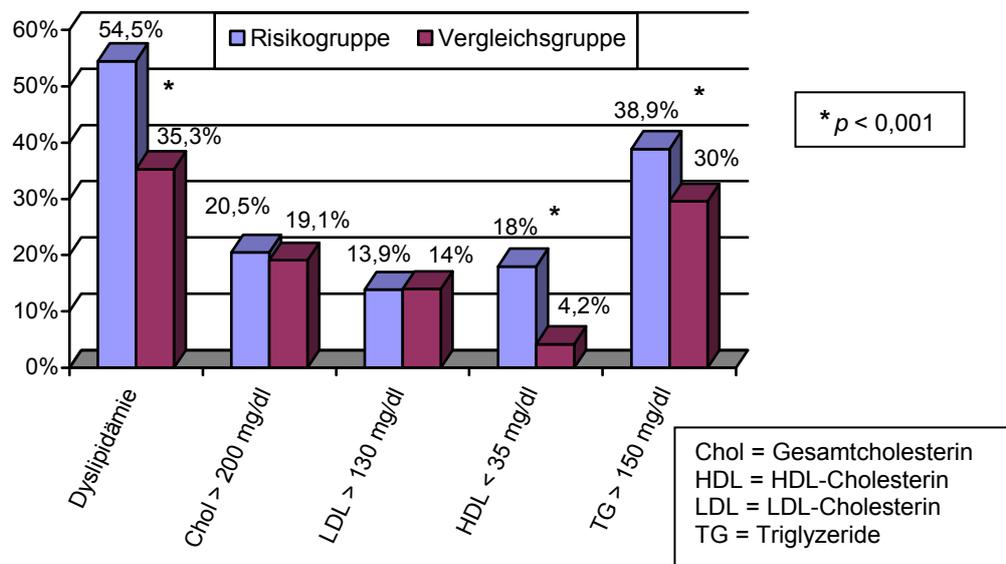


Abb. 6 Prävalenz von Fettstoffwechselstörungen in Risiko- und Vergleichsgruppe

Weiterhin fanden sich hochsignifikante Unterschiede zwischen den absoluten GPT- und Harnsäurewerten in den beiden Gruppen (p < 0,001). Der Median der GPT bzw. mittlere Harnsäurewert lag bei 19 (11-37) U/l bzw. 5,6 ± 1,57 U/l in der Risikogruppe, gegenüber 16 (10-26) U/l bzw. 5,0 ± 1,15 U/l in der Vergleichsgruppe. Nicht signifikant unterschieden sich die medianen GOT-Werte in Risiko- und Vergleichsgruppe (17 (11-29) U/l vs. 15 (12-30) U/l; p = 0,65).

Im Einzelnen hatten in der Risikogruppe 67,9% (n = 146) normale GOT-Werte, bezogen auf Alter und Geschlecht. Erhöhte GOT-Werte hatten 32,1% (n = 69). Die GPT-Werte waren bei

54,5% (n = 122) normal, bei 45,5% (n = 102) fanden sich erhöhte Werte, bezogen auf Alter und Geschlecht. Demgegenüber waren in der Vergleichsgruppe sowohl die GOT mit 19% (n = 35) als auch die GPT mit 22,2% (n = 86) seltener erhöht. Der Anteil der KiJu mit normalen Transaminasen betrug hier 81% (n = 149) für GOT bzw. 77,8% (n = 301) für die GPT.

Eine Erhöhung der Harnsäurewerte, bezogen auf Alter und Geschlecht, fand sich in der Risikogruppe mehr als doppelt so häufig wie in der Vergleichsgruppe. In der Risikogruppe hatten 33,8% (n = 70) erhöhte Werte und 66,2% (n = 137) normale, in der Vergleichsgruppe 15,9% (n = 56) erhöhte und 84,1% (n = 297) normale Werte. Die Unterschiede in den Häufigkeiten der Transaminasen- bzw. Harnsäure-Erhöhlungen waren alle signifikant bzw. hochsignifikant (GOT: $p = 0,003$; GPT und Harnsäure: $p < 0,001$).

4.1.2.2.3 *Bluthochdruck*

Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck waren in der Risikogruppe im Mittel hochsignifikant höher als in der Vergleichsgruppe ($125 \pm 14,2$ vs. $118 \pm 12,3$ mmHg bzw. $70 \pm 9,5$ vs. $65 \pm 9,1$ mmHg; $p < 0,001$).

Bezogen auf Alter und Geschlecht wiesen in der Risikogruppe 36,7% (n = 87) der KiJu einen Hypertonus (definiert als systolischer und / oder diastolischer Blutdruckwert ≥ 95 . Perzentile [162], vgl. Kap. 3.2.2.4) auf. Der Anteil lag damit um 10% höher als in der Vergleichsgruppe; hier hatten 26,5% (n = 107) einen Hypertonus. Dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,007$). In beiden Gruppen war die Ursache für einen Bluthochdruck häufiger ein systolischer (33,8% in der Risikogruppe, 24,5% in der Vergleichsgruppe) als ein diastolischer Hypertonus (7,2% bzw. 3,9%).

4.1.2.3 Prävalenz des metabolischen Syndroms in Risiko- und Vergleichsgruppe

In der Gesamtgruppe (n = 669) lag ein manifestes metabolisches Syndrom (Definition siehe Kap. 3.2.2) bei 29% (n = 195) der KiJu vor. 63,4% (n = 424) der KiJu der Gesamtgruppe wiesen zwar ein oder mehrere Zeichen des metabolischen Syndroms (außer Adipositas) auf, nicht aber ein manifestes metabolisches Syndrom. Bezogen auf das Ausmaß von Übergewicht und Adipositas, ausgedrückt durch den BMI-SDS, stellte sich die Diagnose eines metabolischen Syndroms folgendermaßen dar (s. Tab. 7):

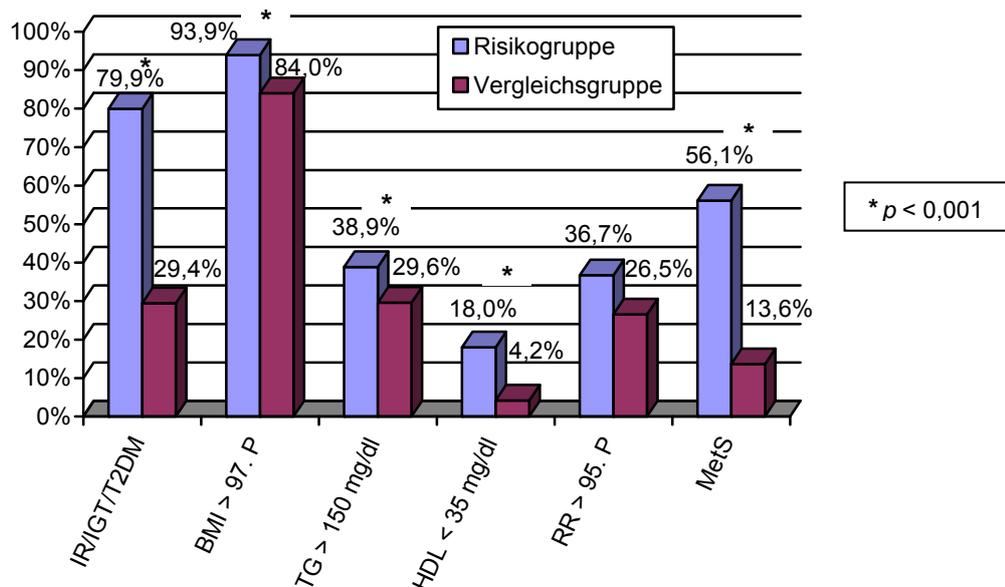
Tab. 7 Diagnose des metabolischen Syndroms nach BMI-SDS (n = 669)

| BMI-SDS* (n = 669) | Metabolisches Syndrom |
|-----------------------|--------------------------|
| < 2 (n = 105) | 0,9% (n = 6) |
| 2 - 2,5 (n = 218) | 7,5% (n = 50) |
| > 2,5 (n = 346) | 20,8% (n = 139) |

* nach Kromeyer-Hauschild [15]

Es fiel auf, dass in der Gesamtgruppe schon ein geringer Teil (0,9%, n = 6) der KiJu mit einem BMI-SDS-Wert < 2 (= Übergewicht) ein manifestes metabolisches Syndrom aufwies.

Bei getrennter Betrachtung von Risiko- und Vergleichsgruppe zeigte sich, dass in ersterer über die Hälfte der KiJu (56%, n = 137) ein metabolisches Syndrom hatte. In der Vergleichsgruppe war ein metabolisches Syndrom bei 13,6% (n = 58) manifest. Dieser Unterschied war hochsignifikant ($p < 0,001$) (vgl. Abb. 7).



IR: Insulinresistenz; IGT: gestörte Glukosetoleranz; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; BMI: Body-Mass-Index; TG: Triglyzeride; HDL: HDL-Cholesterin; RR: Blutdruck; MetS = metabolisches

Abb. 7 Prävalenz des metabolischen Syndroms in Risiko- und Vergleichsgruppe

4.1.2.4 Prävalenz des metabolischen Syndroms im Zusammenhang mit Übergewicht und Adipositas

4.1.2.4.1 Adipositas und Zeichen des metabolischen Syndroms

Wie in Tab. 5 dargestellt, hatten in der Gesamtgruppe 87,6% (n = 586) der KiJu einen BMI über der 97. BMI-Perzentile von Kromeyer-Hauschild und waren somit definitionsgemäß adipös (vgl. Kap. 3.2.2.3). Von diesen KiJu wiesen 29,5% (n = 173) ein weiteres Zeichen des metabolischen Syndroms zusätzlich zu der bestehenden Adipositas auf, 70,5% (n = 413) hatten zwei oder mehr Zeichen. Darunter waren 1,5% (n = 9) KiJu, die alle fünf Zeichen des metabolischen Syndroms aufwiesen (vgl. Abb. 10).

In der Risikogruppe waren 93,9% (n = 229) der KiJu adipös. Von diesen KiJu hatten lediglich 7% kein weiteres Zeichen des metabolischen Syndroms neben der Adipositas. Zusätzlich zur Adipositas lag bei 31% dieser KiJu ein Zeichen, bei 62% lagen zwei oder mehr Zeichen des metabolischen Syndroms vor. 2,6% (n = 6) KiJu der Risikogruppe wiesen die volle Ausprägung des metabolischen Syndroms mit allen fünf Merkmalen auf. Bei 90,4% (n = 207) der adipösen KiJu der Risikogruppe fand sich also neben der Adipositas mindestens ein weiteres Zeichen des metabolischen Syndroms.

In der Vergleichsgruppe lag der Anteil der adipösen KiJu bei 85% (n = 357). Von diesen KiJu zeigte fast die Hälfte (44%, n = 157) keine weiteren Zeichen des metabolischen Syndroms neben der Adipositas, sie waren 'nur' adipös. Der Anteil der KiJu, die noch ein weiteres Zeichen zusätzlich zur Adipositas aufwiesen, war mit 34% (n = 122) vergleichbar hoch wie in der Risikogruppe. Mit 22% hatten in der Vergleichsgruppe wesentlich weniger KiJu als in der Risikogruppe zwei oder mehr Zeichen des metabolischen Syndroms zusätzlich zur Adipositas (vgl. Abb. 8).

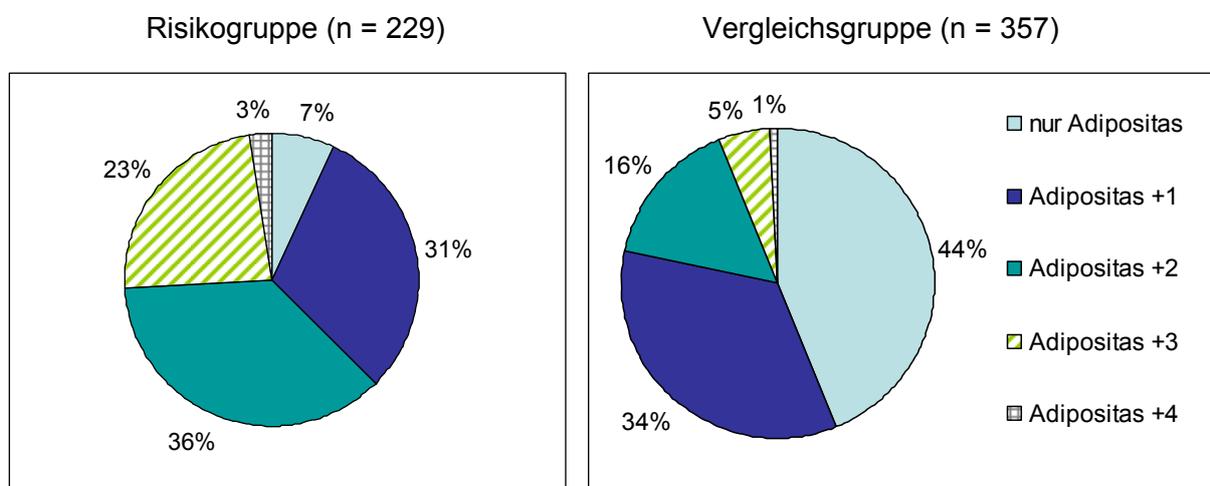


Abb. 8 Anzahl der Zeichen des metabolischen Syndroms bei adipösen KiJu

4.1.2.4.2 Prävalenz des metabolischen Syndroms und seiner Komponenten bei Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht

In der Gesamtgruppe waren 12,4% (n = 83 v. 669) KiJu, die mit ihren BMI-Werten zwischen der 90. und 97. BMI-Perzentile für ihr jeweiliges Alter und Geschlecht lagen und somit definitionsgemäß übergewichtig waren (vgl. Kap. 3.2.2.3). Obwohl diese KiJu auf Grund dessen ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer Insulinresistenz oder weiteren Störung des Kohlenhydratstoffwechsels hatten, sollte analysiert werden, ob bzw. in welchem Ausmaß auch sie schon eine Insulinresistenz, andere Zeichen des metabolischen Syndroms oder ein manifestes metabolisches Syndrom zeigten.

Wie aus *Abb. 9* ersichtlich, kamen bei einem Teil dieser übergewichtigen Mädchen und Jungen auch schon Störungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, erhöhte Transaminasen und Harnsäurewerte sowie eine Hypertonie vor.

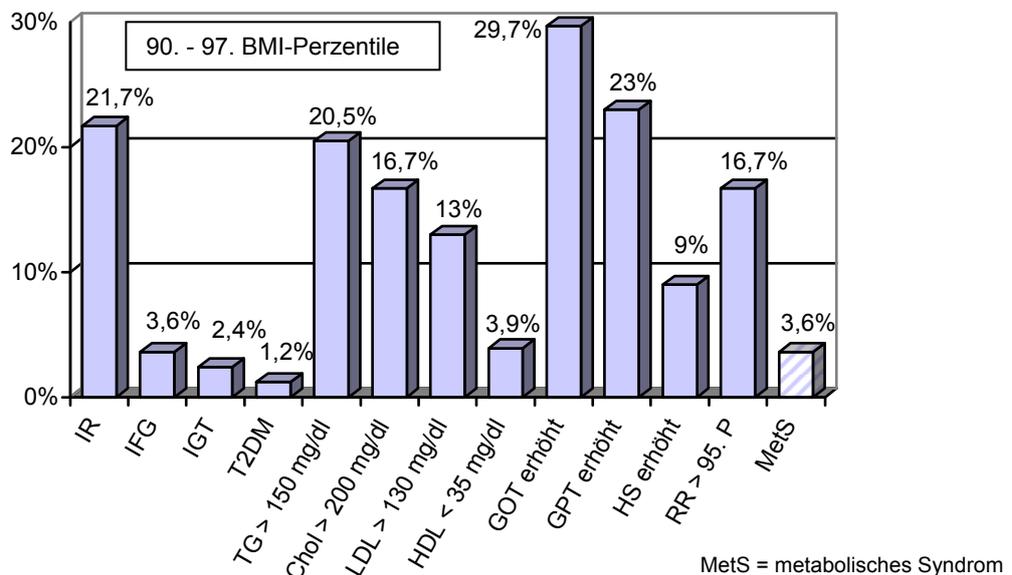


Abb. 9 Vorkommen des metabolischen Syndroms und seiner Parameter bei übergewichtigen KiJu (n = 83)

Insgesamt betrug der Anteil der übergewichtigen KiJu, die entweder eine Insulinresistenz und / oder einen gestörten Glukosestoffwechsel (IFG / IGT / T2DM) aufwiesen, 24% (n = 20). Eine Dyslipidämie zeigten 33,3% (n = 26) von ihnen. Eine Hypertonie (systolischer und / oder diastolischer Blutdruck \geq 95. Perzentile) fand sich bei 16,7%. Ein manifestes metabolisches Syndrom lag bei 3,6% (n = 3) dieser KiJu vor.

Über ein Drittel (38,6%, n = 32) der übergewichtigen KiJu wies bereits eine Komponente des metabolischen Syndroms (ausgenommen Adipositas) auf. Weitere 13,2% (n = 11) zeigten zwei

oder drei Zeichen des metabolischen Syndroms. *Abb. 10* zeigt die Anzahl der Komponenten des metabolischen Syndroms bei den übergewichtigen und adipösen KiJu der Gesamtgruppe.

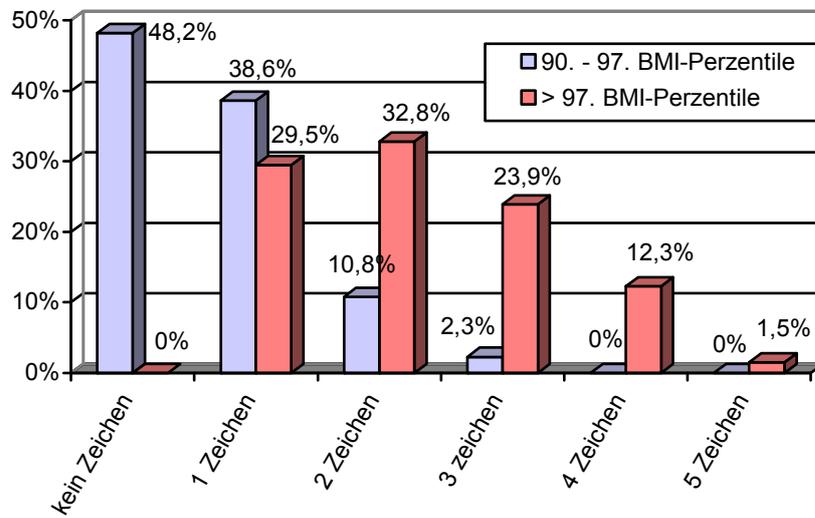


Abb. 10 Anzahl der Komponenten des metabolischen Syndroms bei übergewichtigen ($n=83$) und adipösen ($n=586$) KiJu der Gesamtgruppe

4.1.3 Proinsulin

Nüchternproinsulin wurde bei $n = 259$ KiJu der Gesamtgruppe zur erweiterten Diagnostik von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels im Serum gemessen (vgl. Kap. 3.1.1.2). Weiterhin wurde bei $n = 154$ der KiJu der Risikogruppe Proinsulin im Verlauf eines OGTT gemessen und die dazugehörige Proinsulin/Insulin-Ratio berechnet. Zunächst werden die Ergebnisse der Analyse der Nüchternproinsulinspiegel dargestellt (Kap. 4.1.3.1). Der Zusammenhang zwischen der Proinsulin/Insulin-Ratio und dem Kohlenhydratstoffwechsel ist in Kap. 4.1.3.2 dargestellt. Außerdem wurde geprüft, ob sich Nüchternproinsulin als prädiktiver Parameter für eine IGR eignet (Kap. 4.1.3.3).

4.1.3.1 Nüchternproinsulin im Zusammenhang mit klinischen Charakteristika, Kohlenhydratstoffwechsel und metabolischem Syndrom

Die $n = 259$ KiJu, bei denen Proinsulin bestimmt wurde, unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer klinischen Charakteristika von der Gesamtgruppe ($n = 669$). Der Median (1.-3. Quartil) des Nüchternproinsulins lag bei 10 ($5,4$ - 18) pmol/l. Nüchterninsulin und Nüchternproinsulin korrelierten signifikant innerhalb der Gruppe ($r = 0,69$, $p < 0,001$).

Bei Betrachtung der Pubertätsstadien zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen präpubertären KiJu (Tanner I) und pubertären KiJu (Tanner II-V) hinsichtlich ihrer Nüchternproinsulinwerte ($p < 0,001$). Bei KiJu im Tanner-Stadium I ($n = 86$) lag der Proinsulin-Median (1.-3.Quartil) bei $5,85$ ($3,4$ - $13,3$) pmol/l, KiJu im Tanner-Stadium II-III ($n = 82$) hatten einen Proinsulin-Median von $13,5$ ($6,9$ - $21,3$) pmol/l und bei KiJu im Tanner-Stadium IV-V ($n = 83$) betrug er 14 ($8,8$ - 26) pmol/l (bei $n = 8$ KiJu lagen keine Daten zum Pubertätsstatus vor).

Auch mit zunehmendem relativem Gewicht (alters- und geschlechtsadaptiert) zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Proinsulinwerte. Bei KiJu mit einem BMI-SDS < 2 lag der Median (1.-3. Quartil) bei $5,95$ ($4,1$ - $9,9$) pmol/l, bei einem BMI-SDS von 2 - $2,5$ bei $9,85$ ($5,1$ - 15) pmol/l, und bei einem BMI-SDS von $> 2,5$ bei 14 ($6,1$ - $21,5$) pmol/l ($p = 0,04$ bzw. $p = 0,026$ jeweils zur nächst höheren Kategorie). Der Zusammenhang zwischen Proinsulin und Pubertätsstadium bzw. Gewichtsklasse war jeweils linear (vgl. auch *Abb. 11* und *Abb. 12*).

Die Jungen ($n = 124$) und Mädchen ($n = 135$) unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich ihrer medianen Proinsulinwerte. Ebenso zeigten sie keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch, türkisch, andere) oder Migrationshintergrund Ja / Nein (p -Werte jeweils $> 0,05$). In der Risikogruppe betrug der Proinsulin-Median 14 ($7,3$ - $24,3$) pmol/l ($n = 154$), in der Vergleichsgruppe $7,1$ ($3,7$ - $13,5$) pmol/l ($n = 105$). Diese Unterschiede waren hochsignifikant ($p < 0,001$) (vgl. *Abb. 13*).

Abb. 11 und 12 Zusammenhang zwischen Nüchternproinsulin und Pubertät bzw. relativem Gewicht

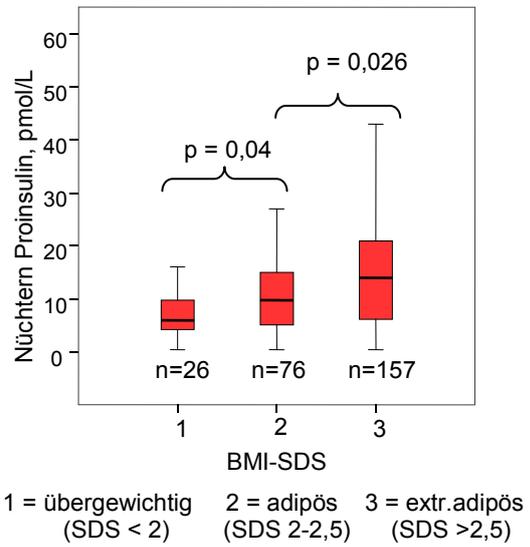
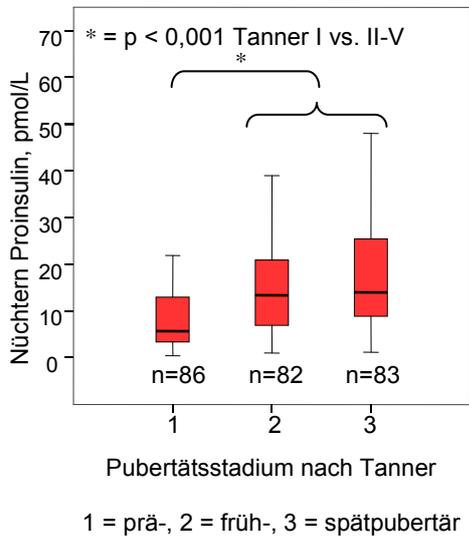
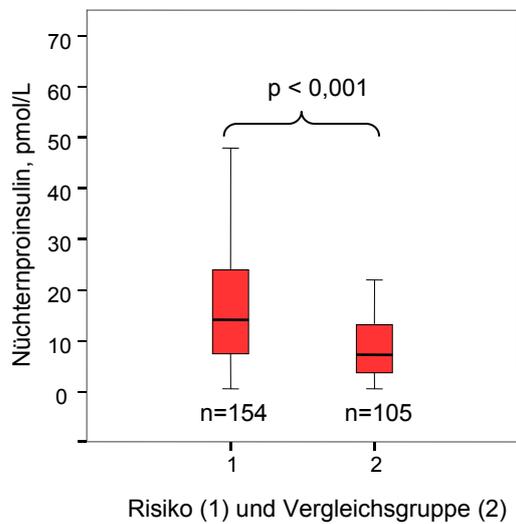
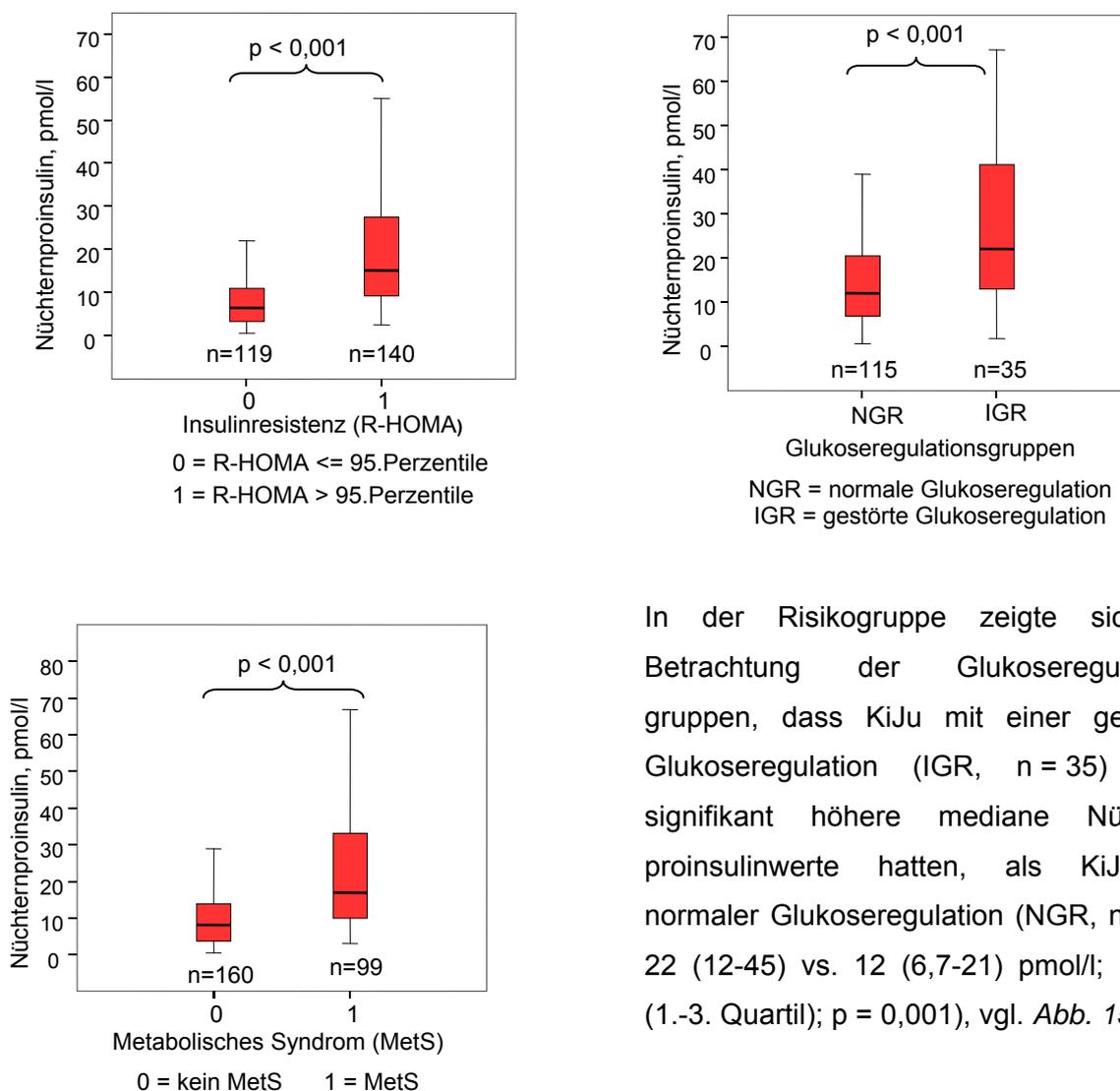


Abb. 13 Nüchternproinsulin in Risiko- und Vergleichsgruppe



Bezogen auf Insulinresistenz, weitere Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels und das metabolische Syndrom wiesen diejenigen KiJu, bei denen eine Insulinresistenz vorlag (R-HOMA > 95. Perzentile, n = 140), hochsignifikant höhere mediane Nüchternproinsulinwerte auf, verglichen mit denen ohne Insulinresistenz (n = 119), vgl. *Abb. 14*. Median und Quartile von KiJu mit bzw. ohne Insulinresistenz lagen bei 15 (9-27,8) bzw. 6,4 (3,3-11) pmol/l ($p < 0,001$). KiJu mit einem metabolischen Syndrom (n = 99) zeigten mehr als doppelt so hohe mediane Proinsulinspiegel als diejenigen ohne metabolisches Syndrom (n = 160): 17 (10-33) pmol/l vs. 8,1 (3,8-14) pmol/l, wie in *Abb. 16* dargestellt. Diese Unterschiede waren hochsignifikant ($p < 0,001$).

Abb. 14, 15 und 16 Nüchternproinsulin im Zusammenhang mit Kohlenhydratstoffwechsel und metabolischem Syndrom



In der Risikogruppe zeigte sich bei Betrachtung der Glukoseregulationsgruppen, dass KiJu mit einer gestörten Glukoseregulation (IGR, n = 35) hochsignifikant höhere mediane Nüchternproinsulinwerte hatten, als KiJu mit normaler Glukoseregulation (NGR, n = 115; 22 (12-45) vs. 12 (6,7-21) pmol/l; Median (1.-3. Quartil); $p = 0,001$), vgl. *Abb. 15*.

4.1.3.2 Proinsulin/Insulin-Ratio: Nüchtern und im Verlauf des OGTT

Bei n = 259 KiJu der Gesamtgruppe wurde die Proinsulin/Insulin-Ratio aus Nüchternproinsulin und Nüchterninsulin berechnet (Formel s. Kap. 3.2.3). Ein Vergleich der Nüchtern-PI/I-Ratio bei KiJu mit und ohne Insulinresistenz ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (PI/I-Ratio 0,09 (0,06-0,14), bzw. 0,09 (0,06-0,15); Median (1.-3. Quartil); $p > 0,05$). Weiterhin zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Nüchtern-PI/I-Ratio bei KiJu mit metabolischem Syndrom gegenüber denjenigen ohne metabolisches Syndrom ($p = 0,37$) oder von Migranten und Nicht-Migranten ($p > 0,05$).

Bei den n = 154 KiJu der Risikogruppe, bei denen Proinsulin auch im Verlauf eines OGTT gemessen wurde, erfolgte zusätzlich die Berechnung der PI/I-Ratio zu den Zeitpunkten 30, 60 und 120 Minuten nach oraler Glukosebelastung.

Bei Betrachtung der medianen PI/I-Ratio in den verschiedenen Glukoseregulationsgruppen wiesen KiJu mit IGR sowohl signifikant höhere Werte der Nüchtern-, als auch der 30 Min PI/I-Ratio auf, verglichen mit KiJu mit NGR ($p < 0,05$). Nicht signifikant unterschieden sich die 60 bzw. 120 Min Werte in den beiden Gruppen ($p > 0,05$) (vgl. Tab. 8).

Tab. 8 Zusammenhang zwischen PI/I-Ratio im OGTT und Glukoseregulationsgruppe

| Glukoseregulationsgruppe | PI/I-Ratio 0 Min Median | PI/I-Ratio 30 Min Median | PI/I-Ratio 60 Min Median | PI/I-Ratio 120 Min Median |
|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| NGR | 0,085 (n=115) | 0,047 (n=91) | 0,073 (n=85) | 0,124 (n=92) |
| IGR | 0,105 (n=35) | 0,066 (n=29) | 0,089 (n=28) | 0,134 (n=29) |
| p-Wert | $p = 0,049^*$ | $p = 0,014^*$ | $p = 0,12$ | $p = 0,94$ |

PI/I-Ratio: Proinsulin/Insulin-Ratio; NGR: normale Glukoseregulation; IGR: gestörte Glukoseregulation

4.1.3.3 Nüchternproinsulin als prädiktiver Parameter für eine gestörte Glukoseregulation?

Bei Anwendung der derzeit für Erwachsene in der Literatur empfohlenen Grenzwerte zur Beurteilung des Nüchternproinsulinspiegels von > 10 pmol/l für 'erhöht' [136], bzw. > 45 pmol/l für 'stark erhöht' [168], wiesen mit 44% (n = 114) fast die Hälfte der KiJu, bei denen Proinsulin bestimmt wurde, erhöhte und 5,4% (n = 14) stark erhöhte Nüchternproinsulinspiegel auf.

Um herauszufinden, ob Nüchternproinsulin als prädiktiver Parameter für eine IGR geeignet ist, wurden in ROC-Kurven-Analysen Sensitivität und Spezifität von Proinsulin mit verschiedenen Cut-Off Werten untersucht (nur Risikogruppe). Bei einem Cut-Off von 10 pmol/l ergab sich eine Sensitivität von 82,8% bei einer Spezifität von 45,2% (vgl. Tab. 9). Der positiv prädiktive Wert betrug hierbei 31,5%.

Tab. 9 Vier-Felder-Tafel: Nüchternproinsulin und Glukoseregulationsgruppe, Cut-Off 10 pmol/l

| Nüchternproinsulin | NGR (n = 115) | IGR (n = 35) |
|----------------------------|----------------|----------------|
| | % (n) von NGR | % (n) von IGR |
| normal (≤ 10 pmol/l) | 45,2% (n = 52) | 17,1% (n = 6) |
| erhöht (> 10 pmol/l) | 54,8% (n = 63) | 82,9% (n = 29) |

Bei einem Cut-Off von Nüchternproinsulin ≥ 45 pmol/l zeigte sich eine Spezifität von 95,5% bei einer Sensitivität von 22,8%. Der positiv prädiktive Wert von Proinsulin lag bei 61,5% (siehe auch Tab. 10).

Tab. 10 Vier-Felder-Tafel: Nüchternproinsulin und Glukoseregulationsgruppe, Cut-Off 45 pmol/l

| Nüchternproinsulin | NGR (n = 115) | IGR (n = 35) |
|----------------------------|-----------------|----------------|
| | % (n) von NGR | % (n) von IGR |
| normal (< 45 pmol/l) | 95,7% (n = 110) | 77,1% (n = 27) |
| erhöht (≥ 45 pmol/l) | 4,3% (n = 5) | 22,9% (n = 8) |

Unter Verwendung des Proinsulin-Medians dieser Stichprobe (≥ 14 pmol/l) oder der 75. Perzentile ($> 24,25$ pmol/l) als Cut-Off, ergab sich eine Spezifität von 55,65% bei einer Sensitivität von 65,7%, bzw. eine Spezifität von 81,7% und Sensitivität von 42,8%.

Anhand der dargestellten Ergebnisse konnte eine Eignung von Proinsulin als prädiktiver Parameter für eine IGR somit nicht nachgewiesen werden, da bei keinem der gewählten Cut-Off Punkte eine hohe Sensitivität bei gleichzeitig hoher Spezifität erzielt werden konnte.

4.1.4 Das metabolische Syndrom im Zusammenhang mit dem Migrationsstatus

Die Gesamtstichprobe setzte sich aus 66,2% (n = 443) KiJu ohne und 33,8% (n = 226) KiJu mit Migrationshintergrund zusammen (Definition s. Kap. 3.1.1.3). 60,2% der Individuen mit Migrationshintergrund waren Kaukasier türkischer Abstammung, 25,7% sonstige Kaukasier (u. a. mittel-, ost- und südeuropäischer Abstammung) und 14,2% anderer Herkunft als die genannten (darunter 3,5% KiJu asiatischer und 3,1% afrikanischer Herkunft).

Die beiden Gruppen mit bzw. ohne Migrationshintergrund werden im Folgenden hinsichtlich klinischer Merkmale sowie der Prävalenz des metabolischen Syndroms und seiner Parameter miteinander verglichen. In Abschnitt 4.1.4.4 sind die Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression dargestellt, mittels der untersucht wurde, ob ein Migrationshintergrund ein unabhängiger Risikofaktor für das Vorliegen einer Insulinresistenz und des metabolischen Syndroms ist.

4.1.4.1 Klinische Charakteristika in Bezug auf den Migrationsstatus

Migranten und Nicht-Migranten dieser Stichprobe waren vergleichbar hinsichtlich der in *Tab. 11* dargestellten klinischen Parameter (p jeweils $> 0,05$).

Tab. 11 Klinische Charakteristika von Migranten und Nicht-Migranten (n=669)

| Parameter | Migrationshintergrund | | p - Wert |
|--|-----------------------|------------------|-----------------------|
| | Nein n = 443 | Ja n = 226 | |
| Geschlecht | | | |
| männlich | 208 (47%) | 117 (51,8%) | p = 0,24 |
| weiblich | 235 (53%) | 109 (48,2%) | |
| Alter (Jahre)* | 11,5 ± 3,6 | 11,0 ± 3,4 | p = 0,08 |
| BMI (kg/m²)** | 28,3 (24,7-32,8) | 28,9 (25,3-32,5) | p = 0,31 |
| BMI-Perzentile (KH) | | | |
| 90. - 97. P | 60 (13,5%) | 23 (10,2%) | p = 0,21 |
| > 97. P | 383 (86,5%) | 203 (89,8%) | |
| BMI-SDS (KH)* | 2,55 ± 0,66 | 2,65 ± 0,60 | p = 0,056 |
| Pubertätsstadium (nach Tanner) | | | |
| präpubertär (I) | 172 (41,7%) | 84 (38%) | p = 0,20 ¹ |
| frühpubertär (II,III) | 114 (27,7%) | 74 (33,5%) | |
| spätpubertär (IV,V) | 126 (30,6%) | 63 (28,5%) | |
| fehlend | 31 | 5 | |

*Angaben in MW±SD, bzw. **Median (1.-3.Quartil), bzw. n (%);

¹ p-Werte bei 3 Kategorien: 1.vs. 2./3. Kategorie; KH: Kromeyer-Hauschild

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. Alter und Pubertätsstadium. Das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen.

4.1.4.2 Prävalenz der Komponenten des metabolischen Syndroms und Migrationsstatus

4.1.4.2.1 Adipositas

Die Prävalenz und das Ausmaß der Adipositas waren vergleichbar bei Migranten und Nicht-Migranten, sowohl absolut (BMI), als auch in Relation zu Alter und Geschlecht (BMI > 97. Perzentile, BMI-SDS). Eine Adipositas (BMI über der 97. Perzentile) lag definitionsgemäß bei 89,9% (n = 203) der KiJu mit Migrationshintergrund, gegenüber 86,5% (n = 383) der Nicht-Migranten vor (p = 0,31; vgl. Tab. 11).

4.1.4.2.2 Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels

Bei den KiJu mit Migrationshintergrund war sowohl der mittlere Nüchternblutzucker als auch der mediane Nüchterninsulinwert hochsignifikant bzw. signifikant höher als bei Nicht-Migranten (p = 0,001 bzw. p = 0,003). Der Mittelwert des Nüchternblutzuckers lag bei Migranten bei 83,1 ±11,1 mg/dl, bei Nicht-Migranten bei 79,8 ±12,3 mg/dl. Der Median des Nüchterninsulins lag bei KiJu mit Migrationshintergrund bei 14,3 (9,2-23,3) µU/ml, bei Nicht-Migranten bei 12,6 (7,6-19,5) µU/ml. Dementsprechend unterschieden sich auch die medianen R-HOMA der beiden Gruppen signifikant voneinander (3,0 (1,8-5,1) vs. 2,4 (1,4-4,1); p = 0,01). Der mediane Insulinogenic-Index war vergleichbar in den beiden Gruppen: 2,5 (1,8-3,7) bei vorhandenem Migrationshintergrund (n = 100) vs. 2,3 (1,4-3,2) bei Nicht-Migranten (n = 143); (p = 0,8). Tab. 12 zeigt die Prävalenz von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels in den beiden Gruppen.

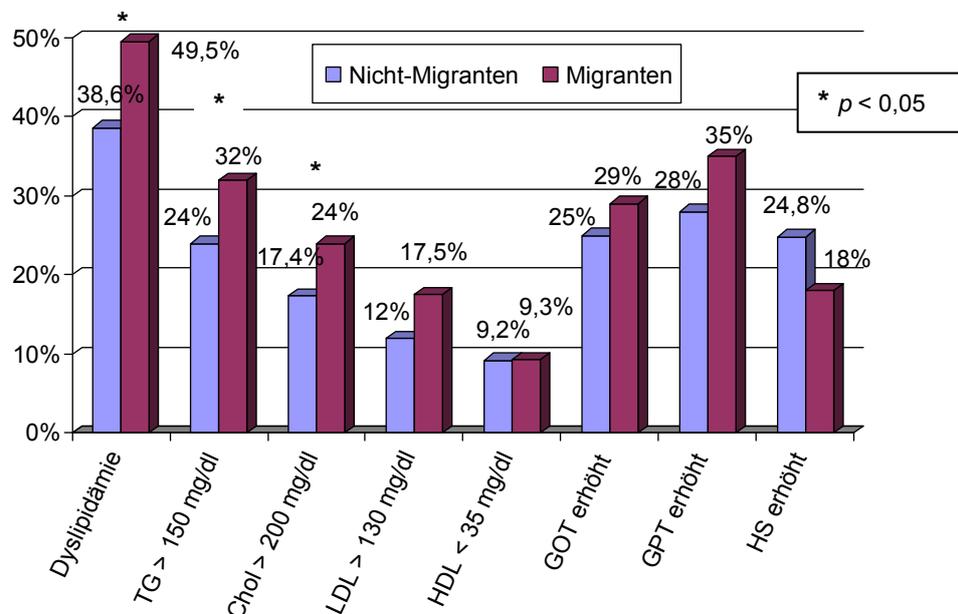
Tab. 12 Insulinresistenz und weitere Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei Migranten und Nicht-Migranten

| Parameter | Migrationshintergrund | | p-Wert |
|--------------------------------|-----------------------|--------------|-----------------------|
| | Nein (n = 443) | Ja (n = 226) | |
| Insulinresistenz (IR) | | | |
| IR nein | 268 (60,5%) | 104 (46%) | p < 0,001 |
| IR ja | 175 (39,5%) | 122 (54%) | |
| Nüchternglukose | | | |
| Normal | 428 (96,6%) | 215 (95,1%) | p = 0,6 |
| IFG | 13 (2,9%) | 10 (4,4%) | |
| T2DM | 2 (0,5%) | 1 (0,4%) | |
| 120 Min Glukosetoleranz | | | |
| Normal | 107 (74,8%) | 77 (76,2%) | p = 0,89 ¹ |
| IGT | 34 (23,8%) | 22 (21,8%) | |
| T2DM | 2 (1,4%) | 2 (2,0%) | |
| fehlend | 300 | 125 | |

*R-HOMA > 95. Perzentile für Alter und Geschlecht; ¹ p-Werte bei 3 Kategorien: 1. vs. 2./3. Kategorie

4.1.4.2.3 Fettstoffwechselstörungen, erhöhte Transaminasen und Harnsäurewerte

Kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen fand sich bezüglich der mittleren bzw. medianen Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterinwerte sowie den Triglyzeriden ($p > 0,05$). Bei Betrachtung der Gesamtprävalenz von Fettstoffwechselstörungen wiesen KiJu mit Migrationshintergrund signifikant häufiger eine Dyslipidämie (Gesamtcholesterin $> 200\text{mg/dl}$ und / oder Triglyzeride $> 150\text{ mg/dl}$ und / oder LDL-Cholesterin $> 130\text{mg/dl}$ und / oder HDL-Cholesterin $< 35\text{ mg/dl}$) auf als Nicht-Migranten ($p = 0,048$). Mit 49,5% ($n = 108$) hatte nahezu die Hälfte der Migranten eine Dyslipidämie gegenüber 38,6% ($n = 164$) der Nicht-Migranten. Im Einzelnen kamen alle Störungen des Fettstoffwechsels bei KiJu mit Migrationshintergrund häufiger vor als bei Nicht-Migranten, mit Ausnahme von zu niedrigem HDL-Cholesterin, das nahezu gleich häufig in beiden Gruppen pathologisch erniedrigt war. Signifikant häufiger kamen dabei eine Hypercholesterinämie ($p = 0,048$) und Hypertriglyzeridämie ($p = 0,035$) vor (vgl. Abb. 17).



TG: Triglyzeride; Chol/HDL/LDL: Gesamt-/HDL-/LDL-Cholesterin; GOT/GPT: Glutamat-Oxalacetat-/Pyruvat-Transaminase; HS = Harnsäure

Abb. 17 Prävalenz von Fettstoffwechselstörungen, erhöhten Transaminasen und Harnsäurewerten bei Migranten und Nicht-Migranten ($n = 669$)

Weiterhin fanden sich hochsignifikante Unterschiede zwischen den absoluten GPT- und Harnsäurewerten in den beiden Gruppen ($p = 0,013$ bzw. $p = 0,01$). Der Median der GPT bzw. der mittlere Harnsäurewert lag bei 18,5 (11-32) U/l bzw. $5,0 \pm 1,3\text{ mg/dl}$ in der Gruppe der Migranten, gegenüber 16 (10-27) U/l bzw. $5,43 \pm 1,3\text{ mg/dl}$ bei Nicht-Migranten. Nicht signifikant unterschieden sich die medianen GOT-Werte in den beiden Gruppen (Migranten: 17 (12-30) U/l vs. Nicht-Migranten: 15 (11-29) U/l; $p = 0,17$).

Die Prävalenz von erhöhten Transaminasen und Harnsäurewerten (alters- und geschlechtsadaptiert) bei Migranten und Nicht-Migranten ist in *Abb. 17* dargestellt.

4.1.4.2.4 Bluthochdruck

Weder der systolische noch der diastolische Blutdruck unterschieden sich im Mittel signifikant in den beiden Gruppen ($p = 0,32$ bzw. $p = 0,94$). Die Mittelwerte bei KiJu mit Migrationshintergrund lagen bei $120 \pm 13,3$ mmHg (systolisch) bzw. $67 \pm 9,9$ mmHg (diastolisch), gegenüber $121 \pm 13,5$ mmHg bzw. $67 \pm 9,4$ mmHg bei Nicht-Migranten.

Bezogen auf Alter und Geschlecht lag der Anteil der KiJu mit Hypertonie (systolischer und / oder diastolischer Blutdruck über der 95. Blutdruck-Perzentile) bei 33% ($n = 72$) in der Gruppe mit Migrationshintergrund, gegenüber 28,8% ($n = 122$) bei Nicht-Migranten. Diese Unterschiede waren nicht signifikant ($p > 0,05$).

4.1.4.3 Prävalenz des metabolischen Syndroms nach Migrationsstatus

Mit 35,8% ($n = 81$) lag ein metabolisches Syndrom (Definition siehe Kap. 3.2.2) signifikant häufiger bei den KiJu mit familiärem Migrationshintergrund vor als bei Nicht-Migranten (25,7%, $n = 114$; $p = 0,007$), wie in *Abb. 18* dargestellt.

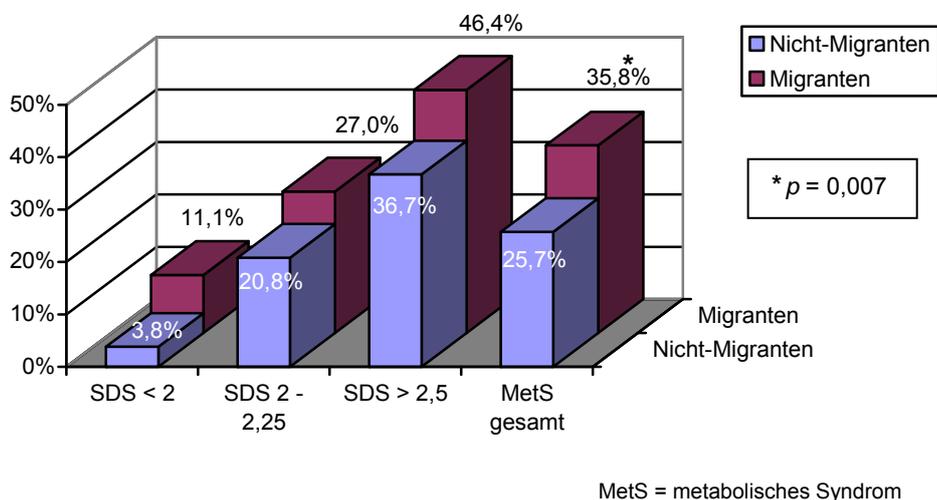


Abb. 18 Prävalenz des metabolischen Syndroms nach Migrationsstatus und Gewichtsklassen (BMI-SDS; $n = 669$)

Bei Betrachtung der Prävalenz des metabolischen Syndroms unterteilt nach Gewichtsklassen (BMI-SDS < 2, 2-2,5, > 2,5, vgl. *Abb. 18*) fiel auf, dass der Anteil der KiJu mit metabolischem Syndrom in allen drei Gewichtsklassen bei Probanden mit Migrationshintergrund größer war,

verglichen mit Nicht-Migranten. Diese Unterschiede erreichten aber kein Signifikanzniveau (p jeweils $> 0,05$).

Nach zusätzlicher Berücksichtigung des Pubertätsstadiums (geschichteter Chi²-Test) zeigte sich, dass vor allem frühpubertäre übergewichtige KiJu mit Migrationshintergrund (Tanner II-III, BMI-SDS < 2) mit 17,6% signifikant häufiger ein metabolisches Syndrom aufwiesen als Nicht-Migranten gleichen Pubertätsstadiums und gleicher Gewichtsklasse, von denen keiner ein metabolisches Syndrom aufwies ($p = 0,03$). Ebenfalls signifikant häufiger ($p = 0,047$) kam verglichen mit Nicht-Migranten ein metabolisches Syndroms bei KiJu mit Migrationshintergrund vor, wenn diese in der Spätpubertät und extrem adipös waren (Tanner IV-V, BMI-SDS $> 2,5$). In dieser Untergruppe lag die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei 65,7%, gegenüber 45,5% bei Nicht-Migranten.

Bei alleiniger Betrachtung der adipösen KiJu fiel auf, dass Migranten insgesamt einen höheren Schweregrad des metabolischen Syndroms zeigten als Nicht-Migranten. Die Anzahl der einzelnen Zeichen des metabolischen Syndroms zusätzlich zur Adipositas in den beiden Gruppen unterschied sich signifikant voneinander ($p = 0,039$). Mit 25% waren Migranten seltener 'nur' adipös als Nicht-Migranten mit 34% (vgl. Abb. 19).

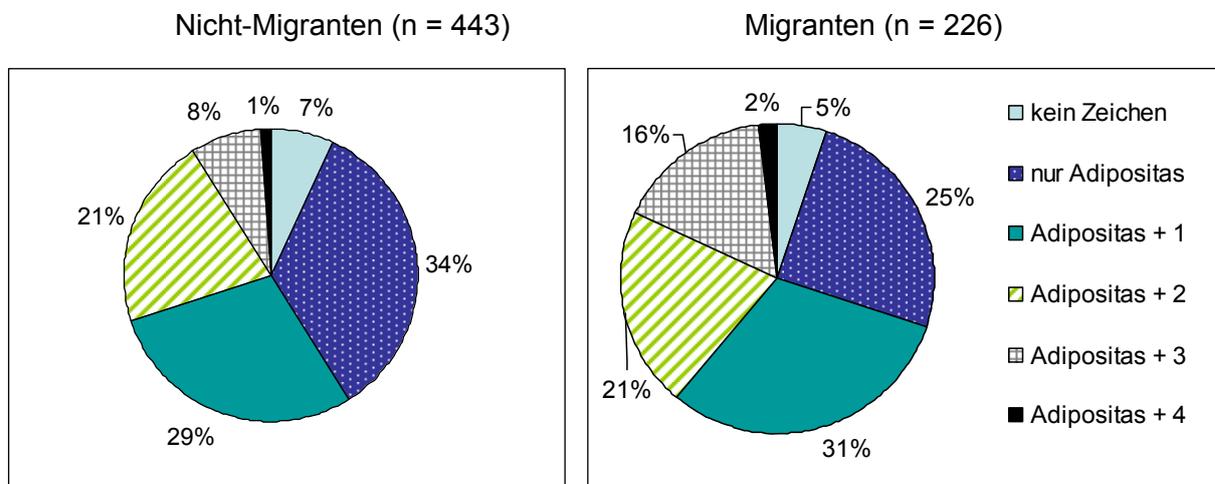


Abb. 19 Anzahl der Zeichen des metabolischen Syndroms zusätzlich zu Adipositas bei Migranten und Nicht-Migranten

4.1.4.4 Migrationshintergrund als unabhängiger Einflussfaktor für das Vorliegen einer Insulinresistenz und des metabolischen Syndroms?

Um zu untersuchen, ob der Faktor 'Migrationshintergrund' unabhängig von den Risikofaktoren Pubertätsstadium, BMI-SDS und Geschlecht (vgl. Kap. 1.2.4) einen Einfluss auf die Entstehung einer Insulinresistenz (R-HOMA > 95. Perzentile für Alter und Geschlecht, vgl. Kap. 3.2.2.2) ausübt, wurde eine multivariate logistische Regression durchgeführt. Die Ergebnisse sind in *Tab. 13* dargestellt.

Für die Regressionsanalyse wurde der Faktor 'Pubertät' in drei Gruppen unterteilt: präpubertär (Tanner I), frühpubertär (Tanner II-III) und spätpubertär (Tanner IV-V). Der Faktor 'Gewicht' wurde anhand der alters- und geschlechtsadaptierten BMI-SDS-Werte in der Analyse erfasst. Diese wurden in drei Kategorien eingeteilt: < 2 (Übergewicht), 2-2,5 (Adipositas) und > 2,5 (extreme Adipositas). Anstelle des Alters wurde das Pubertätsstadium in die Analyse miteinbezogen, da die Pubertätsstadien das 'biologische Alter' besser darstellen. Es wurden n = 633 Fälle, bei denen vollständige Angaben bezüglich der Risikofaktoren vorlagen, ausgewertet.

Tab. 13 Risikofaktoren für das Vorliegen einer Insulinresistenz (R-HOMA > 95. P, n = 633)

| Risikofaktor | Odds Ratio (OR) | 95% KI | p-Wert |
|------------------------------|------------------------|---------------|---------------|
| Geschlecht | | | |
| Jungen | 1 | | |
| Mädchen | 0,603 | 0,422-0,862 | 0,006 |
| Pubertät | | | |
| Tanner I | 1 | | |
| Tanner II/III | 3,103 | 2,036-4,730 | < 0,001 |
| Tanner IV/V | 4,244 | 2,754-6,540 | < 0,001 |
| BMI-SDS (nach KH) | | | |
| < 2 | 1 | | |
| 2 - 2,5 | 2,157 | 1,208-3,851 | 0,009 |
| > 2,5 | 5,162 | 2,969-8,973 | < 0,001 |
| Migrationshintergrund | | | |
| Nein | 1 | | |
| Ja | 1,607 | 1,125-2,295 | 0,009 |

Referenzkategorie: Variable mit dem statistisch geringeren Risiko für das Vorliegen einer Insulinresistenz, d. h. für Geschlecht: Jungen; Pubertät: Tanner I; BMI-SDS: < 2; Migrationshintergrund: Nein

Bei der Überprüfung des Effektes der einzelnen Variablen für das Vorliegen einer Insulinresistenz erkennt man den Einfluss des Faktors '**Geschlecht**'. Mädchen hatten ein signifikant geringeres Risiko als Jungen (OR = 0,6; p = 0,006), eine Insulinresistenz zu entwickeln. Die '**Pubertätsstadien**' zeigten mit einem OR von 3,1 (frühpubertär) und dann 4,2 (spätpubertär) einen deutlichen Einfluss auf die Insulinresistenz (p < 0,001).

Der Faktor '**Gewicht**', ausgedrückt als BMI-SDS, übte einen deutlichen Effekt auf die Insulinresistenz aus. Adipöse KiJu dieser Stichprobe mit einem BMI-SDS von 2 - 2,5 hatten

verglichen mit übergewichtigen KiJu dieser Stichprobe (BMI-SDS unter 2) ein ca. zweifach erhöhtes Risiko (OR = 2,2; p = 0,009) für das Vorliegen einer Insulinresistenz. KiJu mit extremer Adipositas (BMI-SDS > 2,5) hatten ein über fünffach erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer Insulinresistenz (OR = 5,2; p < 0,001), verglichen mit übergewichtigen KiJu.

Der Faktor '**Migrationshintergrund**' zeigte mit einer OR von 1,6 (p < 0,01) ebenfalls einen signifikanten Einfluss. Er stellte auch nach Adjustierung für die anderen Risikofaktoren einen unabhängigen Einflussfaktor für das Risiko einer Insulinresistenz dar.

Da KiJu mit Migrationshintergrund bei vergleichbaren klinischen Charakteristika signifikant häufiger ein metabolisches Syndrom aufwiesen als Nicht-Migranten, wurde eine zweite multivariate logistische Regression durchgeführt. Ziel war es zu analysieren, ob die Migration unabhängig von den genannten Risikofaktoren Pubertät, BMI-SDS und Geschlecht einen Einfluss auf das Vorliegen eines metabolischen Syndroms bei den Probanden dieser Stichprobe hatte. Es verblieben nur noch Pubertät und BMI-SDS in dem Modell; das Geschlecht zeigte keinen Einfluss. Der Faktor 'familiärer Migrationshintergrund' stellte nur noch einen geringen Einflussfaktor dar ohne Signifikanz (OR = 1,37; p > 0,05) wie in *Tab. 14* dargestellt.

Tab. 14 Migrationshintergrund als unabhängiger Risikofaktor für das Vorliegen eines metabolischen Syndrom (n = 633)?

| Risikofaktor | Odds Ratio | 95% KI | p-Wert |
|------------------------------|-------------------|---------------|---------------|
| Pubertät | | | |
| Tanner I | 1 | | |
| Tanner II/III | 3,351 | 2,1-5,347 | < 0,001 |
| Tanner IV/V | 3,659 | 2,327-5,752 | < 0,001 |
| BMI-SDS (nach KH) | | | |
| < 2 | 1 | | |
| 2 - 2,5 | 5,415 | 2,205-13,298 | < 0,001 |
| > 2,5 | 11,685 | 4,895-27,895 | < 0,001 |
| Migrationshintergrund | | | |
| Nein | 1 | | |
| Ja | 1,379 | 0,945-2,01 | 0,096 |

Referenzkategorie: Variable mit dem statistisch geringeren Risiko für das Vorliegen eines metabolischen Syndroms; Geschlecht: Jungen; Pubertät: Tanner I; BMI-SDS: < 2; Migrationshintergrund: Nein

4.2 Longitudinalstudie

In diesem Teil der Ergebnisse wird der Verlauf des metabolischen Syndroms bei n = 126 KiJu der Risikogruppe dargestellt. Von besonderem Interesse war hierbei der Verlauf der Glukoseregulationsstörungen bei KiJu mit einem definitionsgemäß erhöhten Risiko für das Auftreten eines T2DM. In Kap. 4.2.4.1 und 4.2.4.2 werden longitudinale Einflussfaktoren der Insulinresistenz, die einen der zugrunde liegenden Hauptpathomechanismen für Glukoseregulationsstörungen und T2DM bildet, dargestellt.

Der mediane Abstand zwischen dem ersten und zweiten OGTT bei den n = 126 KiJu der Längsschnittanalyse betrug 13,6 (8,5 - 27,9) Monate. 49,2% (n = 62) der KiJu der Längsschnittuntersuchung waren Jungen, 50,8% (n = 64) Mädchen. Bei 38,1% (n = 48) dieser KiJu lag ein familiärer Migrationshintergrund vor. 65,9% (n = 83) waren kaukasischer (aber nicht türkischer) Herkunft, 24,6% (n = 31) türkischer und 9,5% (n = 12) anderer Herkunft als die beiden genannten.

Jungen und Mädchen der Stichprobe unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Herkunft, Migrationsstatus und Alter. Zum Zeitpunkt des zweiten OGTT hatten die Mädchen im Mittel einen signifikant höheren BMI-SDS-Wert als die Jungen ($3 \pm 0,64$ vs. $2,7 \pm 0,56$, $p = 0,02$) und waren etwas häufiger in der Pubertät bzw. weiter fortgeschritten in der Pubertät. Die Pubertätsunterschiede waren bei gleichem Alter erwartungsgemäß und erreichten keine statistische Signifikanz. Tab. 15 zeigt die Veränderungen der klinischen Charakteristika zwischen dem ersten und zweiten OGTT.

4.2.1 Veränderungen klinischer Charakteristika

Tab. 15 Veränderungen klinischer Charakteristika 1. vs. 2. OGTT (n = 126)

| Parameter | 1. OGTT n = 126 | 2. OGTT n = 126 | p-Wert |
|---------------------------------------|--------------------|--------------------|-----------|
| Alter (Jahre)* | 12,63 ± 3,1 | 14,25 ± 3,17 | p < 0,001 |
| BMI-Perzentile (KH) | | | |
| 90. - 97. Perzentile | 4 (3,2%) | 4 (3,2%) | |
| > 97. Perzentile | 122 (96,8%) | 122 (96,8%) | |
| BMI (kg/m ²)** | 32 (28,9-35,7) | 33,5 (29,9-37,9) | p < 0,001 |
| BMI-SDS (KH)* | 2,85 ± 0,58 | 2,9 ± 0,61 | p = 0,39 |
| Pubertätsstadium (nach Tanner) | | | |
| präpubertär (I) | 30 (24%) | 18 (14,3%) | |
| frühe Pubertät (II,III) | 49 (39%) | 37 (29,4%) | |
| späte Pubertät (IV,V) | 47 (37%) | 71 (56,3%) | |

*Angaben als MW±SD bzw. **Median (1.-3.Quartil), bzw. n (%); KH = Kromeyer-Hauschild

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede der klinischen Charakteristika zwischen den ein- und ausgeschlossenen KiJu der Längsschnittanalyse. Zu den Ein- und Ausschlusskriterien vgl. Kap. 3.1.1.4 bis 3.1.3.

4.2.1.1 Gewichtsentwicklung

Zwischen dem ersten und dem zweiten OGTT nahm der mediane BMI hochsignifikant zu ($p < 0,001$). Nach Berücksichtigung von Alter und Geschlecht fand im Mittel aber keine signifikante relative Gewichtsveränderung statt, da die BMI-SDS-Werte gleich blieben (vgl. Tab. 15). Betrachtet man die Patienten im Einzelnen, so war bei 50% ($n = 63$) gemessen am BMI-SDS-Wert eine relative Gewichtszunahme zu verzeichnen, bei nahezu genau so vielen (49,2%, $n = 62$) eine relative Gewichtsabnahme. Ein Individuum hielt sein relatives Gewicht.

4.2.1.2 Pubertätsfortschritt

Tab. 15 zeigt den Pubertätsfortschritt im Verlauf. Eine Änderung des Pubertätsstadiums fand bei insgesamt 24,6% ($n = 30$) der KiJu statt. Im Einzelnen traten 9,5% ($n = 12$) der Probanden im Verlauf in die Pubertät ein, darunter waren 5,5% ($n = 7$) KiJu, die von Tanner-Stadium I zu Tanner II-III und 4% ($n = 5$), die zu Tanner IV-V wechselten. 15% ($n = 19$) der KiJu wechselten von initial Tanner II-III zu Tanner IV-V.

4.2.2 Verlauf des metabolischen Syndroms

Abb. 20 zeigt die Veränderungen in der Prävalenz von Störungen des Fettstoffwechsels, erhöhten Transaminasen sowie Hypertonie. Die Prävalenz der Hyperurikämie veränderte sich nicht signifikant ($p > 0,05$). Zur Entwicklung von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels siehe nachfolgende Kapitel (Kap. 4.2.3 und 4.2.4).

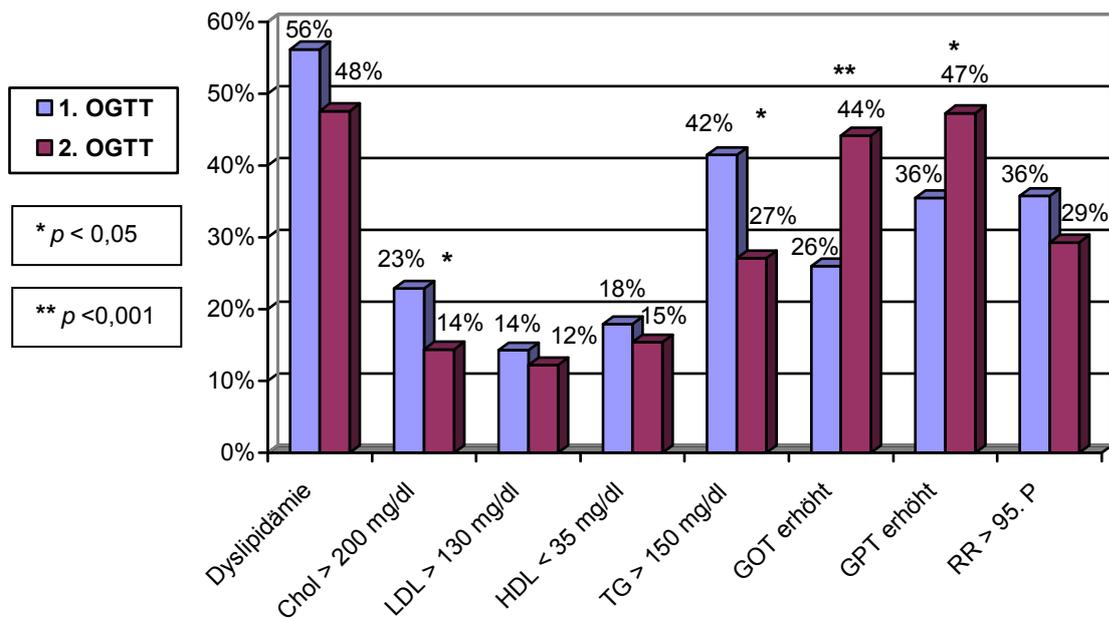


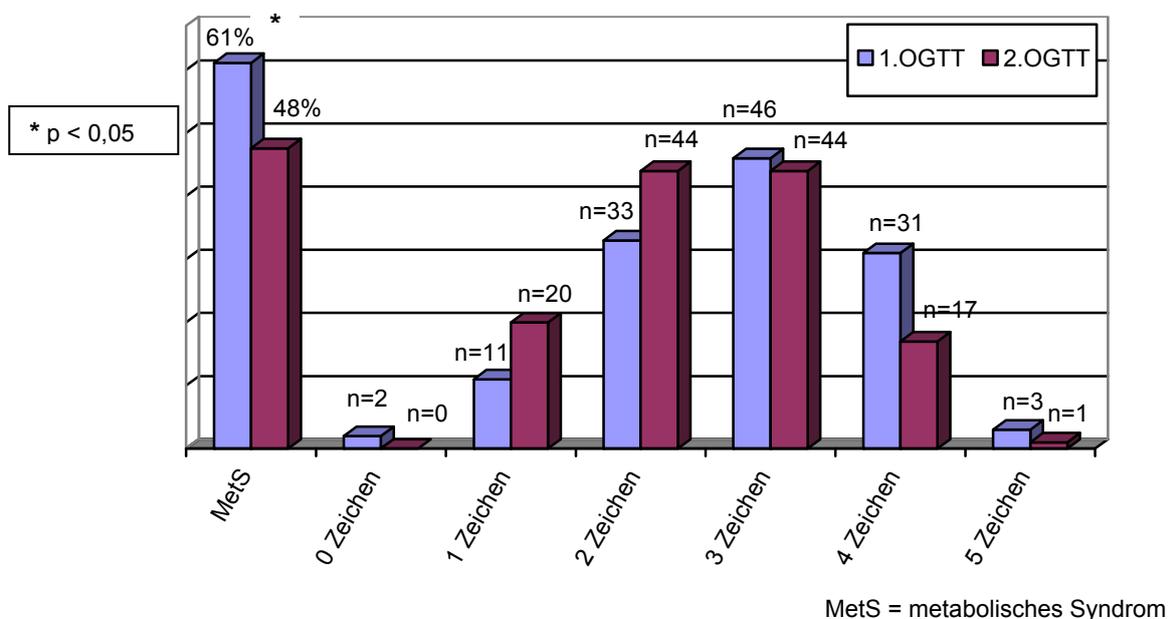
Abb. 20 Veränderungen der Prävalenzen der einzelnen Parameter des metabolischen Syndroms ($n = 126$)

Eine signifikante Verbesserung zwischen erstem und zweitem OGTT zeigten der Mittelwert bzw. Median von Gesamtcholesterin ($p = 0,014$) und Triglyzeriden ($p = 0,007$). Dagegen verschlechterten sich im Mittel signifikant die Harnsäurespiegel ($p = 0,022$) und die Transaminasen ($p < 0,001$ für GOT, $p = 0,003$ für GPT).

Hinsichtlich der Gesamtprävalenz des metabolischen Syndroms zeigte sich in der Verlaufsuntersuchung eine signifikante Abnahme ($p = 0,02$), wie in *Abb. 21* dargestellt. Während zum Zeitpunkt des ersten OGTT 61,1% ($n = 77$) der an der Längsschnittuntersuchung teilnehmenden KiJu ein metabolisches Syndrom aufwiesen, traf dies zum zweiten Zeitpunkt bei 47,6% ($n = 60$) zu. Von den $n = 77$, die zu Beginn die Diagnose metabolisches Syndrom aufwiesen, verbesserten sich 41,6% ($n = 32$), so dass hier zum zweiten Zeitpunkt das metabolische Syndrom nicht mehr vorlag. Von den $n = 49$, die zu Beginn kein metabolisches Syndrom hatten, musste bei $n = 15$ (30,6%) im Verlauf die Diagnose eines neu aufgetretenen metabolischen Syndroms gestellt werden.

Auch die Anzahl der einzelnen Zeichen des metabolischen Syndroms verringerte sich signifikant ($p = 0,002$), sodass zum Zeitpunkt des zweiten OGTT weniger KiJu drei oder mehr Komponenten des metabolischen Syndroms aufwiesen. Analog dazu nahm der Anteil derjenigen, die eine oder zwei Komponenten aufwiesen, zu (vgl. *Abb. 21*).

Abb. 21 Veränderung der Prävalenz und Anzahl der Zeichen des metabolischen Syndroms ($n=126$)



4.2.3 Verlauf der Glukoseregulationsstörung

Abb. 22 zeigt den Verlauf der Glukoseregulationsstörungen zwischen dem ersten und zweiten OGTT (zur Einteilung der Glukoseregulationsgruppen und den verwendeten Grenzwerten siehe Kap. 3.2.2.1).

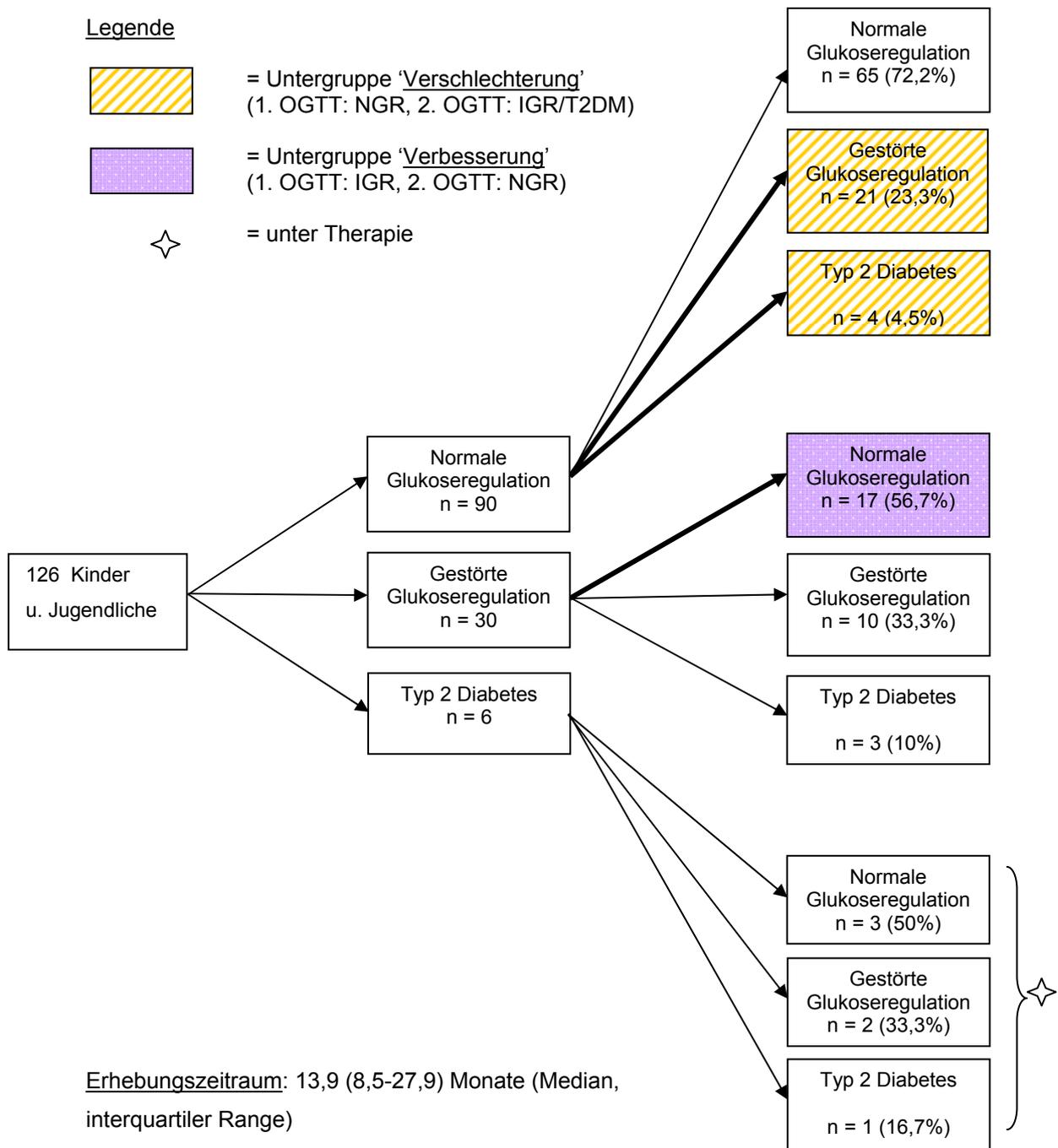


Abb. 22 Verlauf der Glukoseregulationsstörung

Zum Zeitpunkt des ersten OGTT zeigten 71,4% der n = 126 KiJu eine NGR, 23,8% eine IGR und 4,8% einen T2DM. Bei der Verlaufsuntersuchung hatten mit 65,1% etwas weniger KiJu als

zuvor eine NGR und 24,6% eine IGR (Angaben ohne Patienten mit initialem T2DM, die im Verlauf unter Therapie zu einer IGR zurückkehrten). Bei 5,5% (n = 7) der KiJu der Longitudinal-Untersuchung manifestierte sich im Verlauf ein T2DM, sodass der Anteil der Individuen mit T2DM von 4,8% zu Beginn auf 10,3% (n = 13) anstieg (inklusive der Patienten mit bereits initialem T2DM, die unter Therapie eine NGR (n = 3) bzw. IGR (n = 2) erlangen konnten (vgl. *Abb. 22*). Insgesamt fand kein signifikanter Wechsel zwischen den verschiedenen Glukoseregulationsgruppen statt ($p = 0,406$).

Um die Faktoren zu analysieren, die mit einer Progression der Glukoseregulationsstörung zusammenhängen, wurden im Folgenden zwei Untergruppen exemplarisch miteinander verglichen:

1. Untergruppe: KiJu, die zum Zeitpunkt des ersten OGTT eine NGR aufwiesen und im Verlauf eine IGR bzw. T2DM entwickelten (= Verschlechterung der Glukoseregulation),
2. Untergruppe: KiJu, die zu Beginn eine IGR aufwiesen, im Verlauf aber wieder zu einer NGR konvertierten (= Verbesserung der Glukoseregulation).

Diese beiden Untergruppen werden nachfolgend mit 'Verschlechterung' bzw. 'Verbesserung' bezeichnet (siehe auch *Abb. 22*). Weiterhin wurden diejenigen KiJu betrachtet, bei denen es im Verlauf zur Manifestation eines T2DM kam.

Klinische Charakteristika der Untergruppen 'Verschlechterung' und 'Verbesserung' zum ersten Zeitpunkt und Veränderungen im Verlauf

Alter / Pubertät: Die n = 25 KiJu der Untergruppe 'Verschlechterung' waren zum Zeitpunkt des ersten OGTT jünger ($12,8 \pm 2,6$ Jahre; $MW \pm SD$) und analog dazu häufiger präpubertär (24% Tanner I, 36% Tanner II-III, 40% Tanner IV-V), gegenüber den n = 17 KiJu der Untergruppe 'Verbesserung' ($14 \pm 3,12$ Jahre; 6% Tanner I, 41% Tanner II-III, 53% Tanner IV-V). Der Altersunterschied war allerdings nicht signifikant ($p = 0,19$). Im Verlauf traten 20% (n = 5) der KiJu der Gruppe 'Verschlechterung' in die Pubertät ein. In der Gruppe 'Verbesserung' war dies bei keinem Individuum der Fall.

Relatives Gewicht: Bis auf einen Jugendlichen mit Übergewicht waren alle KiJu der beiden Untergruppen zum Zeitpunkt des ersten OGTT adipös. Die KiJu der Gruppe 'Verbesserung' waren mit einem mittleren BMI-SDS von $3,14 \pm 0,62$ signifikant schwerer als die der Gruppe 'Verschlechterung' (BMI-SDS $2,76 \pm 0,52$; $p = 0,03$), hielten aber im Verlauf im Mittel ihr relatives Gewicht nahezu konstant (BMI-SDS 1. OGTT: $3,14 \pm 0,62$ vs. 2. OGTT: $3,17 \pm 0,47$; $p > 0,5$). Demgegenüber nahmen die KiJu der Gruppe 'Verschlechterung' im Mittel signifikant zu (BMI-SDS 1. OGTT: $2,76 \pm 0,53$ vs. 2. OGTT: $2,95 \pm 0,49$; $p = 0,006$).

Keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) zwischen den beiden Untergruppen fanden sich bzgl. Geschlechterverteilung, Herkunft bzw. familiärem Migrationshintergrund sowie positiver Familienanamnese für T2DM (anamnestische Angaben zu T2DM vorhanden bei 68% der Gruppe 'Verschlechterung' bzw. 70,6% der Gruppe 'Verbesserung').

Metabolische Charakteristika der beiden Untergruppen 'Verschlechterung' und 'Verbesserung' zum ersten Zeitpunkt und Veränderungen im Verlauf

Weder der Mittelwert bzw. Median von Nüchternblutglukose und -Insulin, noch der mediane R-HOMA unterschieden sich zum Zeitpunkt des ersten OGTT signifikant in den beiden Gruppen ($p > 0,05$). Der mediane Insulinogenic-Index war vergleichbar in den beiden Gruppen ($p > 0,05$). Hinsichtlich der Prävalenz von Fettstoffwechselstörungen fand sich signifikant häufiger ein erhöhtes Gesamtcholesterin in der Gruppe mit initialer IGR (41% vs. 12%, $p = 0,04$). Triglyzeride, LDL- und HDL-Cholesterin unterschieden sich nicht signifikant in den beiden Gruppen ($p > 0,05$), wobei das HDL-Cholesterin tendenziell häufiger pathologisch erniedrigt war bei den KiJu der Gruppe 'Verschlechterung'.

Im Verlauf kam es in der Untergruppe 'Verschlechterung' im Mittel zu einem signifikanten Anstieg von Nüchternblutglukose ($p = 0,006$) und Nüchterninsulin ($p = 0,021$). Konsekutiv stieg der mediane R-HOMA hochsignifikant an ($p = 0,001$). Der mediane Insulinogenic-Index nahm ab, allerdings nicht signifikant ($p > 0,05$). Im Einzelnen betrachtet trat bei 76% ($n = 19$) der KiJu der Gruppe 'Verschlechterung' zwischen dem ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt eine Verschlechterung der Insulinresistenz (HOMA-Änderung um mindestens $+0,2$) auf. Die Prävalenz einer Insulinresistenz (R-HOMA $> 95.P$) nahm gegenüber dem ersten OGTT um 20% zu (von 68% auf 88%).

In der Gruppe 'Verbesserung' fanden sich zwischen dem ersten und dem zweiten OGTT im Mittel signifikante bzw. hochsignifikante Verbesserungen in den Parametern Nüchterninsulin, Triglyzeride und Gesamtcholesterin. Der mediane R-HOMA nahm signifikant ab ($p < 0,05$). Im Einzelnen konnten hier 76,5% ($n = 13$) der KiJu das Ausmaß der Insulinresistenz verbessern bzw. konstant halten (HOMA-Änderung um $< 0,2$). Der mediane Insulinogenic-Index verbesserte sich tendenziell, allerdings nicht signifikant ($p > 0,05$).

Charakteristika und Verlauf von KiJu mit Manifestation eines T2DM

Von den $n = 126$ KiJu der Längsschnittanalyse manifestierte sich bei $n = 7$ (0,6%) im Verlauf ein T2DM. Davon wiesen vier zuvor eine NGR und drei eine IGR auf (vgl. Abb. 22).

Zum Zeitpunkt des ersten OGTT waren drei von ihnen präpubertär, wovon zwei im Verlauf in die Pubertät eintraten. Zwei Individuen befanden sich initial in den Tanner-Stadien II-III, von diesen fand bei einem im Verlauf eine Progression zu Tanner IV-V statt. Zwei KiJu waren bereits zu Beginn im Tanner-Stadium IV-V. Fünf dieser KiJu waren Nicht-Migranten mit positiver

Familienanamnese für T2DM, bei zweien lag ein Migrationshintergrund vor, bei denen die Familienanamnese für T2DM nicht bekannt war.

Zum Zeitpunkt des ersten OGTT lag der Median des BMI bei 37 kg/m², der Mittelwert des BMI-SDS bei 3,04 ± 0,68. Bei der Verlaufsuntersuchung zeigte sich das relative Gewicht dieser KiJu stabil (BMI 36 kg/m² BMI-SDS 3,0 ± 0,17; p jeweils > 0,05). Hinsichtlich des Ausmaßes der Insulinresistenz kam es im Verlauf zu einem Anstieg des medianen R-HOMA von 3,8 (2,2-10,8) auf 6,45 (3,3-19,3), eine statistische Signifikanz wurde allerdings, wahrscheinlich wegen der kleinen Stichprobeanzahl, nicht erreicht (p > 0,05). Alle KiJu mit Manifestation eines T2DM im Verlauf waren negativ für Typ 1 Diabetes spezifische Antikörper (vgl. Kap. 3.1.3). Zur endgültigen Diagnose eines T2DM sollte bei diesen KiJu im Rahmen der regulären Diagnostik der OGTT nach drei bis sechs Monaten wiederholt werden.

4.2.4 Verlauf und Einflussfaktoren der Insulinresistenz

Weder der durchschnittliche Nüchternblutzucker noch der Median von Nüchterninsulin und analog dazu R-HOMA veränderten sich bei den n = 126 KiJu der Längsschnittanalyse signifikant über die Zeit (p > 0,05). Der Median des Insulinogenic-Index zeigte eine signifikante Verbesserung im Verlauf (p = 0,039).

Die Prävalenz der Insulinresistenz (R-HOMA > 95. Perzentile für Alter und Geschlecht) veränderte sich nicht signifikant (p > 0,05). Von den n = 98 KiJu, die zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung bereits eine Insulinresistenz aufwiesen, fand bei n = 19 (15,1%) eine Verbesserung im Sinne eines Wechsels zu 'nicht insulinresistent' statt. Der größere Teil (62,7%, n = 79) dieser Gruppe hatte auch beim zweiten OGTT noch eine Insulinresistenz. Der Anteil derer, die im Verlauf eine Insulinresistenz erwarben, lag bei n = 17 (13,5%). Insgesamt sank der Anteil der Individuen mit Insulinresistenz im Verlauf leicht um n = 2 (von 77,8% auf 76,2%). Im Ganzen war der Anteil derjenigen, die von 'insulinresistent' zu 'nicht insulinresistent' und umgekehrt wechselten, nicht signifikant (p = 0,739; Rand-Homogenitäts-Test, vgl. Kap. 3.3).

4.2.4.1 Univariate longitudinale Auswertung: Risikofaktoren und protektive Faktoren und das Risiko einer Insulinresistenzverschlechterung

Um potentielle Einflussfaktoren für das Risiko einer Verschlechterung der Insulinresistenz zu ermitteln, wurde zunächst eine univariate logistische Regression durchgeführt. Damit eine optimale Trennschärfe bei möglichst großer Gruppengröße erzielt werden konnte, wurde ein Δ -R-HOMA von $\geq 0,2$ als Verschlechterung der Insulinresistenz definiert, im Gegensatz zu Δ -R-HOMA < 0,2 (Konstanz, Verbesserung). Die jeweilige Referenzkategorie (Ref.) bildete die

Untergruppe mit dem statistisch geringeren Risiko einer Verschlechterung der Insulinresistenz (Mädchen, Tanner IV/V, Gewichtsabnahme, Kaukasier).

Der Faktor 'Alter' wurde nicht in die Analyse mit einbezogen, um eine statistische Redundanz durch Interaktion mit dem Faktor 'Pubertät', der das biologische Alter darstellt, auszuschließen.

Der Faktor 'Pubertät' wurde in fünf Kategorien unterteilt, ausgedrückt durch die Tanner-Stadien:

- Tanner I = Individuum verbleibt in der Präpubertät
- Tanner II/III = Individuum verbleibt in der Frühpubertät
- Tanner IV/V = Individuum verbleibt in der Spätpubertät

bzw. Veränderungen des Tannerstatus:

Beginn der Pubertät = Individuum wechselt von Tanner I zu Tanner II-V

Wechsel Früh- nach Spätpubertät = Individuum wechselt von Tanner II/III zu Tanner IV-V.

Tab.16 zeigt, dass KiJu, die zwischen dem ersten und dem zweiten OGTT in die Pubertät eintraten, ein 8,05-fach erhöhtes Risiko einer Verschlechterung der Insulinresistenz hatten, verglichen mit denjenigen, die sich bereits initial im Tanner-Stadium IV/V befanden (Referenzkategorie mit statistisch geringstem Risiko). Ein Trend für ein erhöhtes Risiko war auch bei Individuen in den Tanner-Stadien I und (weniger deutlich) II/III ersichtlich; das Ergebnis erreichte aber in der univariaten Analyse kein Signifikanzniveau ($p > 0,05$).

Tab.16 Potentielle Einflussfaktoren und das Risiko einer Insulinresistenzverschlechterung

| Variable | Verbesserung n = 64 | Verschlechterung n = 62 | Odds Ratio | 95% KI | p- Wert |
|------------------------------------|------------------------|----------------------------|---------------|------------|------------|
| Geschlecht | | | | | |
| Mädchen (Rf) | 33 (51,6%) | 31 (48,4%) | 1 | | |
| Jungen | 31 (50%) | 31 (50%) | 1,065 | 0,53-2,14 | 0,861 |
| Pubertät | | | | | |
| Tanner IV/V (Rf) | 29 (61,7%) | 18 (38,3%) | 1 | | |
| Tanner I | 7 (38,9%) | 11 (61,1%) | 2,53 | 0,83-7,72 | 0,103 |
| Tanner II/III | 15 (50%) | 15 (50%) | 1,61 | 0,64-4,07 | 0,31 |
| Veränderungen des Tannerstatus: | | | | | |
| - Beginn der Pubertät | 2 (16,7%) | 10 (83,3%) | 8,05* | 1,58-41,03 | 0,012 |
| - Wechsel Früh- nach Spätpubertät | 11 (57,9%) | 8 (42,1%) | 1,17 | 0,39-3,46 | 0,774 |
| SDS-Differenz (KH) | | | | | |
| Gewichtsabnahme (Rf) | 39 (61,9%) | 24 (38,1%) | 1 | | |
| Gewichtszunahme | 25 (39,7%) | 38 (60,3%) | 2,47* | 1,21-5,05 | 0,013 |
| Herkunft | | | | | |
| mitteleuropäisch ¹ (Rf) | 46 (55,4%) | 37 (44,6%) | 1 | | |
| türkisch / andere | 18 (41,9%) | 25 (58,1%) | 1,72 | 0,82-6,64 | 0,15 |

Rf: Referenzgruppe; ¹ ohne türkischstämmige * = signifikant ($p < 0,05$)

Um die physiologischen alters- und geschlechtsspezifischen Veränderungen des Kindes- und Jugendalters zu berücksichtigen, wurde der Einfluss der ‘Gewichtsveränderungen’ anhand der BMI-SDS-Differenzen nach Kromeyer-Hauschild dargestellt und analysiert. Eine relative Gewichtszunahme war definiert als Vergrößerung des BMI-SDS (positive Differenz), eine relative Gewichtsabnahme als Verminderung des BMI-SDS (negative Differenz). Als Differenz wurde die absolute Differenz verwendet. Diejenigen, die eine relative Gewichtszunahme im Verlauf zeigten, verschlechterten häufiger ihren R-HOMA Wert, als dass sie ihn verbessern konnten (60,3% vs. 39,7%). Umgekehrt verhielt es sich bei denjenigen, die ihr relatives Gewicht vermindern konnten. Hier verschlechterten 38,1% ihren R-HOMA, während 61,2% ihn verbesserten. Eine relative Gewichtszunahme erhöhte das Risiko einer Verschlechterung des R-HOMA signifikant um das 2,47-fache, verglichen mit einer relativen Gewichtsabnahme, wie in *Tab.16* dargestellt.

Nicht signifikant für das Risiko einer Insulinresistenzverschlechterung erwiesen sich die Faktoren ‘Geschlecht’ und ‘Herkunft’, obgleich sich ein Trend zu einem höheren Risiko bei KiJu türkischer/ anderer Herkunft abzeichnete.

4.2.4.2 Multivariate logistische Regression

Variablen, die sich in der univariaten logistischen Regression als statistisch signifikant erwiesen hatten, wurden in die multivariate Analyse miteinbezogen. Hierdurch konnten Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Faktoren ermittelt werden. Als Referenzkategorie diente jeweils die Kategorie mit dem statistisch geringeren Risiko.

Tab. 17 zeigt, dass die Signifikanz des Einflusses der Pubertätsstadien auf den HOMA-Wert insgesamt zunimmt, wenn für die relative Gewichtszunahme adjustiert wird. Dann sind die Pubertätsstadien im Sinne von 'Verbleiben in der Präpubertät' (Tanner I) und 'Beginn der Pubertät' im Vergleich zum 'Verweilen in der Spätpubertät' (Tanner IV/V) Risikofaktoren für eine Verschlechterung des R-HOMA. Weniger deutlich und unsignifikant sind 'Verbleiben in der Frühpubertät' (Tanner II/III) und 'Wechsel von Früh- nach Spätpubertät' Risikofaktoren für eine R-HOMA Verschlechterung.

Der SDS-Wert (nach Kromeyer-Hauschild) ist bei Zunahme ebenfalls ein signifikanter Risikofaktor.

Tab. 17 Zusammenspiel der Einflussfaktoren und das Risiko (Odds Ratio) einer Verschlechterung der Insulinresistenz über die Zeit

| Variable | Odds Ratio | 95 % KI | p-Wert |
|--|------------|----------------|--------|
| Relative Gewichtszunahme (BMI-SDS Differenz nach KH) | 4,125* | 1,704 - 9,986 | 0,002 |
| Pubertät | | | |
| Tanner I | 5,904* | 1,623 - 21,473 | 0,007 |
| Tanner II / III | 2,569 | 0,908 - 7,267 | 0,075 |
| Tanner Veränderungen | | | |
| - Beginn der Pubertät | 9,631* | 1,742 - 53,258 | 0,009 |
| - Wechsel Früh-/ Spätpubertät | 1,202 | 0,385 - 3,757 | 0,751 |

Referenzkategorien: Gewichtsveränderungen: relative Gewichtsabnahme; Pubertät: Tanner IV/V

* = signifikant ($p < 0,05$); KH: Kromeyer-Hauschild

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Aufgabenstellung

Weltweit mehren sich die Berichte über eine Zunahme von Prävalenz und Ausmaß der Adipositas in den Industrienationen, gerade auch bei Kindern und Jugendlichen. Mit dem Anstieg der Adipositas wächst auch das Risiko für das Auftreten von mit Adipositas assoziierter Komorbidität, wie dem metabolischen Syndrom. Liegt ein metabolisches Syndrom vor, ist das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht.

Schreitet diese Entwicklung weiter voran, so steht den Berechnungen von einigen Wissenschaftlern zufolge zu befürchten, dass aufgrund einer adipositasbedingten erhöhten Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter die Lebenserwartung der Kinder und Jugendlichen in den Industrienationen erstmals wieder sinkt [169].

Die Analyse von Art und Ausmaß der adipositasassoziierten Komorbidität ist somit von äußerster Relevanz. Es ist wichtig, Kinder und Jugendliche mit einem besonders hohen Risiko hierfür zu identifizieren, um gegebenenfalls frühzeitig intervenieren zu können.

Sowohl die Erfassung des Migrationshintergrundes als auch der hohe Migranten-Anteil dieser Stichprobe zeichnet die vorliegende Arbeit gegenüber sonstigen gesundheitlichen Studien aus. Oftmals wird der Migrationsstatus nicht erfasst oder Migranten passen aus verschiedensten Gründen nicht in das Studiendesign und werden somit üblicherweise aus gesundheitlichen Studien ausgeschlossen. Aus diesem Grunde gibt es insgesamt wenige Daten zur Gesundheit von Migranten; vor allem bei Kindern und Jugendlichen sind Daten hierzu spärlich. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit leisten somit einen wichtigen Beitrag zur Erforschung der Gesundheit von Kindern und Jugendlichen mit Migrationshintergrund im Hinblick auf das metabolische Syndrom.

Auch hinsichtlich des Verlaufs des metabolischen Syndroms und der Entwicklung von Glukoseregulationsstörungen und Insulinresistenz im Kindes- und Jugendalter gibt es bislang nur wenige longitudinale Daten. Im Rahmen der multidisziplinären klinischen Langzeitbetreuung war es möglich, longitudinale Verläufe abzubilden, was in der ambulanten Kurzzeitbetreuung in der Regel schwierig ist. Die Längsschnittanalyse trägt somit zur Erforschung des Verlaufs von metabolischem Syndrom und insbesondere von Glukoseregulationsstörungen und Insulinresistenz bei adipösen Kindern und Jugendlichen bei.

Die Untersuchung erfolgte im Rahmen der regulären Adipositasprechstunde. Dadurch, dass es sich um eine vorselektionierte, klinische Stichprobe handelte, basiert die Untersuchung auf reliablen Daten.

5.2 Diskussion des Patientenkollektivs

Es handelte sich bei der betrachteten Stichprobe um $n = 669$ übergewichtige und adipöse Kinder und Jugendliche, die von niedergelassenen Kinder- und Jugendärzten in das interdisziplinäre SPZ zur Abklärung ihres Übergewichtes bzw. ihrer Adipositas überwiesen worden waren. In der Kinderklinik wurde eine monogenetische oder endokrinologische Ursache ihres Übergewichts ausgeschlossen. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss somit berücksichtigt werden, dass es sich um eine vorselektierte, klinische Gruppe mit teils sehr starkem Übergewicht und Adipositas und einer insgesamt hohen Prävalenz metabolischer Risikofaktoren handelt.

Die Geschlechterverteilung in der Gesamtgruppe als auch in den Untergruppen war ausgewogen. Die Probanden waren im Alter von 1,5 bis 20 Jahren, das Durchschnittsalter der Gesamtgruppe lag bei 11,4 ($\pm 3,57$).

Die Kinder und Jugendlichen der Risikogruppe (Definition: mindestens Übergewicht und gleichzeitiges Vorliegen von zwei der folgenden Risikofaktoren: positive Familienanamnese für Typ 2 Diabetes mellitus, klinische Zeichen einer Insulinresistenz oder eines metabolischen Syndroms, Zugehörigkeit zu einer ethnischen Risikogruppe, extreme Adipositas, vgl. Kap. 3.1.1.1), waren im Mittel signifikant älter und signifikant schwerer als die der Vergleichsgruppe. Die bestehenden Altersunterschiede kamen bei Vergleichen durch die Verwendung altersadaptierter Referenzwerte, sofern vorhanden (Prävalenz und Ausmaß der Adipositas, Insulinresistenz, Blutdruck, Transaminasen etc.), jedoch nicht zum Tragen. Bei der Betrachtung der Ergebnisse von Risiko- und Vergleichsgruppe sollte aber trotzdem berücksichtigt werden, dass die Morbidität generell mit dem Alter und relativen Gewicht (BMI-SDS) ansteigt.

Migranten und Nicht-Migranten unterschieden sich nicht bezüglich Alter, Pubertätsstadium sowie Grad des Übergewichtes. Auch die weiteren Untergruppen (Proinsulin i. S. bestimmt vs. nicht bestimmt, ein- und ausgeschlossene Patienten der Längsschnittanalyse) unterschieden sich diesbezüglich nicht voneinander. Der Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Migrationshintergrund an der Gesamtstichprobe betrug 33,8%. Er repräsentierte somit in etwa den Anteil der Migranten bei den Schuleingangsuntersuchungen in Berlin von 2005 (30,5%) [38] und lag etwas über den Angaben des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes von 2005, nach welchem 28,6% der Kinder und Jugendlichen in Deutschland (0-18 Jahre) einen Migrationshintergrund aufwiesen [36].

Kinder und Jugendliche türkischer Herkunft waren in unserer Stichprobe mit 60% der Migranten verglichen mit den erwähnten Schuleingangsuntersuchungen in Berlin überrepräsentiert (Anteil von Kindern türkischer Herkunft fast 40% der Migranten) [38]. Da in verschiedenen Berichten nahezu übereinstimmend eine höhere Prävalenz von Übergewicht und Adipositas insbesondere bei Kindern und Jugendlichen mit türkischstämmigem Migrationshintergrund beobachtet wurde

[19, 41, 45, 50], erklärt sich hierdurch der wesentlich höhere Anteil türkischer Migranten im untersuchten Patientenkollektiv vorselektierter, übergewichtiger und adipöser Individuen.

Die Kinder und Jugendlichen der Risikogruppe, die in die Längsschnittanalyse einbezogen wurden, unterschieden sich nicht signifikant in ihren klinischen Charakteristika von den Individuen der Querschnittanalyse (Risikogruppe).

5.3 Diskussion der Methoden

5.3.1 Parameter des metabolischen Syndroms

Aufgrund der zentralen Stellung der Insulinresistenz bei der Entstehung von Glukoseregulationsstörungen und Typ 2 Diabetes mellitus wurde in der vorliegenden Studie eine modifizierte, pädiatrisch adaptierte WHO-Definition des metabolischen Syndroms [66] angewandt (vgl. Kap. 3.2.2, Tab. 2).

Der Hauptunterschied zwischen der WHO-Definition für Erwachsene gegenüber der für Kinder und Jugendliche liegt in der Anwendung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten, sofern vorhanden. Die einzelnen Parameter und die zu deren Erfassung verwendeten Methoden werden im Folgenden diskutiert.

5.3.1.1 Insulinresistenz und Insulinsekretion

Die Insulinresistenz spielt in Verbindung mit einer Dysfunktion der β -Zelle eine wichtige Rolle in der Pathogenese von Hyperglykämien und Typ 2 Diabetes mellitus [98, 100] (vgl. Kap. 1.2.3). Sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche mit einem manifesten Typ 2 Diabetes mellitus ist eine Insulinresistenz charakteristisch [111]. Studien bei adipösen Kindern und Jugendlichen haben gezeigt, dass diejenigen mit IGT eine stärkere Insulinresistenz aufweisen als Kinder und Jugendliche gleichen Alters, Geschlechts und Grades der Adipositas mit normaler Glukosetoleranz [145, 170].

Längsschnittstudien haben gezeigt, dass eine Insulinresistenz bei Erwachsenen hochprädictiv für einen Typ 2 Diabetes mellitus ist [171]. Dennoch entwickelt nicht jedes Individuum mit Insulinresistenz im Verlauf eine Glukoseregulationsstörung oder Typ 2 Diabetes mellitus, wie man lange Zeit dachte, sondern nur diejenigen, die auch eine β -Zell-Dysfunktion haben, welche vermutlich genetisch bedingt ist (s.u.). Grundlage ist die Annahme, dass zwischen dem Ausmaß der Insulinresistenz und der Insulinsekretion normalerweise ein hyperboler Zusammenhang besteht. Je stärker die Insulinresistenz, desto mehr Insulin muss von den β -Zellen des Pankreas sezerniert werden, um normale Glukosespiegel aufrecht zu erhalten [100].

Studien legen diesen Zusammenhang auch bei Kindern und Jugendlichen nahe. So haben Weiss et al. [172] für Kinder und Jugendliche verschiedener ethnischer Herkunft gezeigt, dass bei adipösen Personen mit NGT die frühe Insulinsekretion nach oraler Glukosebelastung (erfasst durch den Insulinogenic-Index, vgl. Kap. 3.2.2.2) entsprechend dem Ausmaß der Insulinresistenz zunahm. Patienten mit IGT zeigten hingegen keine vergleichbare Steigerung der Insulinsekretion. Man nimmt somit an, dass bei einer schweren Insulinresistenz diejenigen Kinder und Jugendlichen, die keine adäquate β -Zell-Funktion aufrecht erhalten können, vermutlich aufgrund einer genetisch bedingten Disposition, eine IGT und letztlich einen Typ 2 Diabetes mellitus entwickeln. Der wahrscheinlichste Zusammenhang wird hier in der zusätzlichen Belastung der β -Zelle des Pankreas durch die vermehrt benötigte Insulin-Produktion bei vorhandener Insulinresistenz gesehen [173].

Diskutiert wird derzeit der genaue Entstehungszeitpunkt der gestörten β -Zell-Funktion und bei welchen Individuen diese Störung auftritt.

Der Goldstandard zur Messung des gesamten Spektrums der Insulinwirkung, wie Insulinresistenz bzw. Insulinsensitivität, sowie der Insulinsekretion ist die euglykämisch-hyperinsulinämische Clamp-Technik. Sie stellt eine genaue Bestimmungsmethode der Insulinwirkung bei einem Individuum dar [174]. Da sie jedoch aufwändig, invasiv und teuer ist, wird die Clamp-Technik nur in der Forschung angewendet. Es wurde deshalb versucht, einfachere Methoden zur Quantifizierung der Insulinwirkung zu entwickeln. Im klinischen Alltag hat sich die Berechnung des R-HOMA-Indexes (Homeostasis Model Assessment) nach Matthews et al. zur Abschätzung der Insulinresistenz durchgesetzt [165]. Auch in der vorliegenden Arbeit wurde daher die Insulinresistenz auf diese Weise ermittelt. Von Vorteil ist, dass die Berechnung des R-HOMA vergleichsweise einfach durchzuführen ist, lediglich Nüchternglukose- und Nüchterninsulinkonzentration werden bei der Berechnung benötigt (vgl. Kap. 3.2.2.2).

Der R-HOMA ist Ausdruck der hepatischen Insulinresistenz. Da die basale Insulinkonzentration sich vor allem auf die hepatische Glukoseproduktion auswirkt, beschreibt er die Fähigkeit des Insulins, die hepatische Glukoseproduktion im Nüchternstadium zu unterdrücken [175].

Die periphere Insulinresistenz, d. h. die herabgesetzte Insulinempfindlichkeit der peripheren Gewebe wie Muskel und Fettgewebe, wird dagegen durch den von Matsuda et al. entwickelten ISI (Insulin-Sensitivity-Index) [176] ausgedrückt. Um ihn zu berechnen, ist die Durchführung eines OGTT erforderlich, der die Insulin- und Blutzuckerreaktion des Körpers auf Glukosebelastung untersucht. In der vorliegenden Arbeit hat der ISI keine weiterführenden Erkenntnisse der bearbeiteten Fragestellungen gebracht (Ergebnisse nicht dargestellt).

Nahezu alle klinischen Zustände, die durch eine periphere Insulinresistenz gekennzeichnet sind, gehen auch mit einer hepatischen Insulinresistenz einher [56]. Da bei Kindern und

Jugendlichen mit Adipositas die Insulinresistenz-Indizes gut mit den in Clamp-Studien gemessenen Parametern der Insulinresistenz korrelieren [177], ist die Verwendung des R-HOMA-Wertes im klinischen Setting anstelle der Clamp-Technik möglich. Bezüglich der Validität haben Studien gezeigt, dass der R-HOMA zur Diagnose einer Insulinresistenz bei adipösen Kindern und Jugendlichen ein reliables Kriterium ist [178]. Allerdings ist die Wertigkeit des R-HOMA für den einzelnen Patienten kritisch zu hinterfragen, denn die Spanne der Insulinresistenz in der allgemeinen Bevölkerung variiert normalerweise um das sechs- bis achtfache [58, 96]. Auch sollte, wie bei allen indirekten Meßmethoden der Insulinresistenz, die hohe intraindividuelle Variabilität berücksichtigt werden. Im Kindes- und Jugendalter muß darüber hinaus bei der Beurteilung des Ausmaßes der Insulinresistenz beachtet werden, dass die 'normalen' Insulinspiegel während der Kindheit und vor allem während der Adoleszenz schwanken. Da in der Pubertät eine Insulinresistenz bei Kindern und Jugendlichen physiologischerweise auftritt (wird in Kap. 5.4.4.2 näher erläutert), wurde eine auf diesen Erkenntnissen beruhende Einstufung nach den seit 2003 vorliegenden alters- und geschlechtsspezifischen pädiatrischen Normalwerten von Allard [161] vorgenommen (vgl. Tab. 4). Da diese Normalwerte bislang jedoch nur für drei Altersklassen vorliegen, wurde eine lineare Extrapolation zur Anwendbarmachung für alle Altersstufen durchgeführt. Dies erscheint als die zuverlässigste Methode bis Normwerte für jede Altersstufe vorliegen.

Um die Sekretionsleistung der β -Zelle des Pankreas zu beurteilen, wurde bei den Kindern und Jugendlichen der Risikogruppe im Rahmen der Längsschnittanalyse der Insulinogenic-Index berechnet (vgl. Kap. 3.2.2.2). Er beschreibt die Insulinsekretion in den ersten 30 Minuten nach Glukosebelastung im OGTT. Studien haben gezeigt, dass sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen dieser Index gut mit den Ergebnissen der hyperglykämischen Clamp Methode zur frühen Insulinsekretion korreliert [145]. Ein niedriger Index hat prädiktiven Wert bezüglich der Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus bei Erwachsenen [179, 180].

5.3.1.2 Bewertung der Blutzuckerwerte im OGTT

Um zwischen einer normalen, gestörten und diabetischen Stoffwechsellage unterscheiden zu können, wurde bei den Patienten mit klinischer Indikation ein OGTT durchgeführt (siehe Kap. 3.1.1.1). Die Bewertung der Blutzuckerwerte im OGTT erfolgte nach den diagnostischen Kriterien der ADA für Typ 2 Diabetes mellitus [164] (siehe Kap. 3.2.2.1). Die für Erwachsene von der ADA seit November 2003 und neuerdings auch von dem NCEP empfohlene Senkung des Grenzwertes für eine IFG von 110 auf 100 mg/dl Plasma-Nüchtern glukose [91, 92] wurde in der vorliegenden Arbeit nicht angewandt, da die Bedeutung der angestrebten Grenzwertänderung für Kinder und Jugendliche noch nicht abschließend beurteilt werden kann.

Studien bei Erwachsenen haben beispielsweise gezeigt, dass Individuen, bei denen eine IFG nach den neuen Kriterien diagnostiziert wurde, kein erhöhtes Risiko bezüglich der Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren und koronarer Herzkrankheit aufwiesen, sondern eine niedrigere Prävalenz der meisten kardiovaskulären Risikofaktoren, verglichen mit Personen, bei denen eine IFG nach den alten Kriterien vorlag [181]. Es steht zu befürchten, dass Gleiches für Kinder und Jugendliche bei Anwendung dieser niedrigen Grenzwerte zutrifft und somit die Zahl der falsch Positiven mit einer IFG zu hoch wäre. Da zudem im Kindes- und Jugendalter die Diagnose einer Kohlenhydratstoffwechselstörung im OGTT gestellt wird, hat die Senkung des Referenzwertes der Nüchtern glukose für diese Arbeit keine große Relevanz.

Der OGTT ist ein wichtiges diagnostisches Mittel zur Identifizierung von Kindern und Jugendlichen mit IGT in Risikogruppen. Diese Individuen sind im täglichen Leben klinisch meist unauffällig und können somit nur durch eine gezielte Diagnostik erkannt werden. Zudem haben Studien gezeigt, dass bei Kindern und Jugendlichen mit vorhandener IGT eine IFG relativ selten vorkommt [73, 145, 182], wie auch die vorliegende Arbeit bestätigt (vgl. Kap. 4.1.2.2.1).

Bei adipösen Kindern und Jugendlichen hat der OGTT eine hohe Reliabilität durch eine gute Reproduzierbarkeit bewiesen [145]. Bei asymptomatischen Patienten mit IGT oder Typ 2 Diabetes mellitus, die durch einen OGTT identifiziert werden können, sollte die Diagnose jedoch durch einen zweiten OGTT bestätigt werden. In Studien konnte gezeigt werden, dass der OGTT einer der sensitivsten Tests ist, um präklinische Formen des Diabetes zu diagnostizieren; die Spezifität dagegen ist geringer [183]. Körperliche Aktivität während des Tests sowie eine kohlenhydratarme Ernährung bzw. Fasten an den Tagen vor dem Test können Einfluss auf das Testergebnis haben. Durch die reduzierte Kohlenhydrataufnahme können aufgrund einer verminderten Enzyminduktion falsch pathologische Testergebnisse auftreten. Auch längere Bettruhe, Magen- und Lebererkrankungen, Infektionen, Menstruation, Hunger und Stress können das Testergebnis beeinflussen. Um diese möglichen Einflussfaktoren auszuschalten, wurde der OGTT strikt nach den Richtlinien der WHO durchgeführt [163] (vgl. Kap. 3.2.2.1).

5.3.1.3 Beurteilung der Adipositas mittels BMI

Wie eingangs erwähnt, gibt es verschiedene Methoden, um das Ausmaß der Adipositas zu bestimmen. Da die exaktesten Methoden zur Ermittlung des prozentualen Körperfettes (z. B. MRT oder DEXA) aber sehr aufwändig und kostenintensiv sind, sind sie für große Stichproben ungeeignet.

Die Verwendung des BMI ist eine im klinischen Alltag leicht durchzuführende Methode zur Abschätzung von Übergewicht und Adipositas und stellt ein akzeptables Maß für die Gesamtkörperfettmasse sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen dar [5-8].

Die von der WHO für Erwachsene empfohlenen festen BMI-Grenzwerte zur Definition von Übergewicht und Adipositas (BMI-Wert $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ = Übergewicht, BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ = Adipositas) stellen Cut-Off-Punkte dar, ab deren Überschreitung mit relevanten gesundheitlichen Einschränkungen bzw. einem erhöhten Mortalitätsrisiko zu rechnen ist [4].

Die nach den Vorgaben der ECOG [10] von der AGA vorgeschlagenen alters- und geschlechtsspezifischen Grenzwerte für Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter (BMI über der 90. bzw. 97. Perzentile nach Kromeyer-Hauschild) ermöglichen dabei einen nahezu kontinuierlichen Übergang zu den oben genannten festen Grenzwerten für Erwachsene. Wegen der insgesamt geringen Inzidenz von adipositasabhängigen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen und mangels ausreichender longitudinaler Untersuchungen zum Gesundheitsrisiko der Adipositas im Kindes- und Jugendalter, ist die Festlegung der 90. bzw. 97. Perzentile zunächst eine rein statistische [184]. Es ist allerdings davon auszugehen, dass bei Überschreitung dieser Cut-Off-Punkte auch bei Kindern und Jugendlichen, ähnlich wie bei Erwachsenen, mit relevanten gesundheitlichen Einschränkungen bzw. einem erhöhten Mortalitätsrisiko zu rechnen ist [185, 186].

Kontrovers diskutiert werden kann, welche Referenzwerte sich am besten zur Beurteilung der heutigen Kinder und Jugendlichen eignen [187], denn je nach verwendetem Vergleichskollektiv zur Bildung der Referenzwerte des BMI resultieren teilweise sehr unterschiedliche Einstufungen der Adipositasprävalenz. So beruhen die in dieser Arbeit verwendeten Referenzwerte nach Kromeyer-Hauschild auf Körpergrößen- und Körpergewichtsdaten von Kindern und Jugendlichen, die nach 1985 im Rahmen von Studien in 17 repräsentativen Regionen Deutschlands gewonnen wurden [15]. Es handelt sich somit um neuere Referenzwerte, die auf Daten nach dem Anstieg der Übergewichtsprävalenz der letzten Jahrzehnte basieren [19], verglichen mit von der ECOG als europäischen Standard empfohlenen französischen Referenzwerten von Rolland-Cachera [13]. Letztere stammen aus den 50er bis 70er Jahren. Vergleicht man die Referenzsysteme untereinander, so fällt auf, dass sich die 50. Perzentilen im Laufe der Zeit nicht wesentlich verändert haben, die 90. und 97. Perzentilen jedoch bei den neueren Referenzwerten deutlich höher liegen als bei den älteren. Dies bedeutet zum einen, dass Kinder und Jugendliche bei Verwendung der neueren Referenzwerte verglichen mit älteren Perzentilen erst wesentlich später als adipös beurteilt werden, d. h. bei einem höheren Gewicht im Verhältnis zur Körpergröße (mehr falsch Negative), bzw. öfter als 'nur' übergewichtig. Somit wird ein ggf. vorhandenes höheres Morbiditätsrisiko erst relativ spät erkannt. Zum anderen lässt es indirekte Rückschlüsse auf die der Adipositas zugrunde liegenden genetischen Anteile zu, da nicht alle Kinder und Jugendlichen auf die veränderten, adipositasbegünstigenden Umweltbedingungen gleich reagieren (keine Veränderung der 50. Perzentile), sondern nur diejenigen mit einer genetischen Prädisposition, wie der Anstieg der 90. bzw. 97. Perzentile über die Zeit zeigt.

Nachteilig bei der Verwendung des BMI ist, dass ein 'mehr' an Muskelmasse oder Körperwasser nicht berücksichtigt wird. Er ist dennoch eine zuverlässige und genaue Methode zur Ermittlung von Übergewicht und hat eine hohe Spezifität (96%). Die Sensitivität ist jedoch geringer (64%), d. h. ein Teil der übergewichtigen oder adipösen Kinder werden nicht als solche erkannt [188].

Die IDF empfiehlt derzeit, die Messung des Taillenumfanges (waist circumference, WC) zur Abschätzung von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter zu verwenden. Als Grenzwert für Übergewicht, das nach der neuen IDF-Definition die obligate Komponente bei der Definition eines metabolischen Syndroms bei Kindern und Jugendlichen darstellt (vgl. Kap. 5.3.1.6), wird dabei die 90. Perzentile des WC vorgeschlagen [90]. Hintergrund ist, dass die abdominelle Adipositas als besonders ungünstig für das Risiko einer Herz-Kreislauf-Erkrankung gilt. Die Fettdepots in Bauchraum und den inneren Organen ('intraabdominelles Fett', 'viszerales Fettgewebe') beeinflussen in besonderem Ausmaß den Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel und können zu Fettstoffwechselstörungen und Diabetes führen (siehe auch Kap. 1.2.3). Die Messung des WC zur Abschätzung der abdominellen Adipositas korreliert sowohl bei Erwachsenen [189] als auch bei Kindern und Jugendlichen [190] mit dem viszeralen Fettgewebe. Es konnte gezeigt werden, dass der WC bei Kindern ein unabhängiger Prädiktor von Insulinresistenz, Lipidwerten und Blutdruck ist [191-194], welche alle Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen. Kinder und Jugendliche, die einen WC über der 90. Perzentile haben, weisen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit multiple Risikofaktoren auf als diejenigen unterhalb der 90. Perzentile [195]. Wie die Berechnung des BMI ist die Messung des WC leicht durchzuführen. Obwohl weltweit zwar immer mehr alters- und geschlechtsadaptierte Perzentilwerte für den WC vorhanden sind, die auch die unterschiedliche ethnische Herkunft berücksichtigen sollen, befinden sich beispielsweise Referenzwerte für deutsche Kinder und Jugendliche bislang noch in Vorbereitung. Aus diesem Grund diente die Messung des WC in der vorliegenden Arbeit nicht zur Abschätzung der Adipositas, kann aber eine sinnvolle Ergänzung neben der Berechnung des BMI sein.

5.3.1.4 Fettstoffwechselstörungen

Die Einteilung der Fettstoffwechselstörungen erfolgte entsprechend den Empfehlungen der American Academy of Pediatrics (AAP) [166] und nach europäischen Referenzwerten für Kinder und Jugendliche [167]. Problematisch ist, dass es international keine einheitliche Definition für Dyslipidämien im Kindes- und Jugendalter gibt, da die Normwerte zwischen den verschiedenen Populationen variieren [196]. Zudem liegen alters- und geschlechtsadaptierte Referenzwerte nur teilweise vor [197] und die von Referenzsystemen verwendeten Cut-Off-Werte sind nur eingeschränkt anwendbar, da sich die Empfehlungen je nach kardiovaskulär

relevanten Begleiterkrankungen (Hypertonie, Typ 2 Diabetes mellitus, Adipositas) unterscheiden. Darüber hinaus sind einige Cut-Off-Punkte relativ willkürlich (z. B. Triglyzeride > 95. Perzentile), da noch nicht bewiesen wurde, dass sie die Schwelle für ein tatsächliches Krankheitsrisiko markieren [95].

5.3.1.5 Blutdruck-Diagnostik

Die Messung des Blutdruckes erfolgte entsprechend den Empfehlungen der AGA (<http://www.a-g-a.de/leitlinien2.pdf>, Stand 04. November 2010) und der Hochdruckliga (<http://www.paritaet.org/RR-Liga/guideline.htm>, Stand 04. November 2010) mittels mehrmaliger Messung in entspannter Atmosphäre unter Ruhebedingungen. Die Diagnose einer Hypertonie wurde gestellt bei systolischen und / oder diastolischen Blutdruck-Werten \geq 95. Perzentile (Mittelwert aus mindestens drei Wiederholungen). Als Referenzsystem dienten die von der American Task Force for Blood Pressure Control empfohlenen Werte [162], die denen europäischer Studien weitgehend gleichen [198]. In weiteren Studien sollte Hypertonie bei Kinder und Jugendlichen anhand von neueren Perzentilen beurteilt werden, bei denen auch die Körpergröße mitberücksichtigt wird, da diese einen Einfluss auf den Blutdruck haben kann [199]. Die bislang vorliegenden US-amerikanischen Höhenperzentilen [200] sind allerdings für europäische Populationen wegen der ethnisch bedingten unterschiedlichen Körpergrößen nicht anwendbar.

Insgesamt ist die ambulante Blutdruckmessung kritisch zu sehen, da mögliche situative 'Fehlerquellen' bei Blutdruckmessungen, wie z. B. die so genannte 'Weißkittel-Hypertonie', trotz Mehrfachmessungen und Ruhebedingungen nicht gänzlich auszuschließen sind (siehe auch Homepage der deutschen Hochdruckliga: www.paritaet.org/RR-Liga/ und AGA-Leitlinien: www.a-g-a.de).

5.3.1.6 Definition des metabolischen Syndroms

Trotz des hohen Grades seiner Etablierung ist, wie in Kap. 1.2.1 erwähnt, die Debatte um eine allgemeingültige Definition des metabolischen Syndroms im Kindes- und Jugendalter noch nicht abgeschlossen.

Die grundlegenden Unterschiede der beiden Erwachsenen-Definitionen des metabolischen Syndroms von WHO und NCEP, die sich zumeist auch in den pädiatrisch adaptierten Definitionen wieder finden, sind dabei Folgende: Während nach dem NCEP mindestens drei von insgesamt fünf Risikofaktoren vorhanden sein müssen, sind nach der WHO-Definition eine Insulinresistenz und / oder weitere Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels obligat für die Diagnose eines metabolischen Syndroms, zuzüglich zwei weiterer Komponenten (vgl. Tab. 1).

Bei der NCEP-Definition handelt es sich somit eher um ein Cluster von Risikofaktoren, die gemeinsam auftreten können. Welche Komponenten dabei gemeinsam vorliegen, ist nicht ausschlaggebend für die Diagnose. Demgegenüber ist die WHO-Definition eher pathophysiologisch orientiert, da die Insulinresistenz neben der abdominellen Adipositas als zentraler pathogenetischer Faktor für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms bei Erwachsenen angesehen wird [201, 202].

Ein weiterer Hauptunterschied liegt in der Art und Weise der Diagnose von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels. Nach dem NCEP ist die Verwendung der Nüchtern glukose ausreichend zur Diagnose eines gestörten Glukosemetabolismus. In der WHO-Definition wird neben der Erfassung der Nüchtern glukose zusätzlich die Messung der Glukosetoleranz im OGTT sowie die Berücksichtigung einer ggf. vorhandenen Insulinresistenz empfohlen. Parallel zu den Empfehlungen der ADA von 2003 [91] befürwortet auch das NCEP neuerdings die Senkung des Blutzucker-Grenzwertes zur Diagnose einer IFG von 110 mg/dl auf ≥ 100 mg/dl [92]. Dies wurde von der WHO aber nicht aufgegriffen. Die Bedeutung der Grenzwert-Senkung der Nüchtern glukose wurde bereits in Kap. 5.3.1.2 diskutiert.

In der erwähnten, derzeit aktuellsten Definition des metabolischen Syndroms für Kinder und Jugendliche, veröffentlicht von der IDF in ihrem Konsensus-Bericht von 2007 [90], liegt im Gegensatz zu den Definitionen von WHO und NCEP der Schwerpunkt auf Übergewicht (bzw. Adipositas), das die obligate Komponente für die Diagnose darstellt (vgl. Kap. 5.3.1.3), zuzüglich zwei weiterer Komponenten der Folgenden: Triglyzeride ≥ 150 mg/dl, HDL-Cholesterol < 40 mg/dl, Blutdruck ≥ 130 mmHg systolisch oder ≥ 85 mmHg diastolisch, Glukose ≥ 100 mg/dl (dann OGTT empfohlen) oder bekannter Typ 2 Diabetes mellitus. Diese neue Definition ist einfach anzuwenden, wird jedoch kontrovers diskutiert, da für die Parameter des Fettstoffwechsels sowie den Blutdruck keine Perzentilen-Grenzwerte angegeben sind. Zudem kann das Cluster des metabolischen Syndroms auch ohne vorhandene abdominelle Adipositas die kardiovaskuläre Mortalität erhöhen, wie epidemiologische Studien für Erwachsene gezeigt haben [203]. Ob dies auch für Kinder und Jugendliche zutrifft, ist zurzeit noch unklar.

Durch das Fehlen einer allgemein anerkannten Definition für das metabolische Syndrom im Kindes- und Jugendalter ist die Vergleichbarkeit verschiedener Studien extrem eingeschränkt. So haben Reinehr et al. [204] gezeigt, dass je nach verwendeter Definition die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen kaukasischer Abstammung signifikant variierte (zwischen 6% und 39%). In nur 2% der Fälle erfüllten die Kinder und Jugendlichen definitionsübergreifend, d. h. nach allen acht in der Studie verwendeten Definitionen inklusive Erwachsenen-Definitionen, die Kriterien für die Diagnose eines metabolischen Syndroms [204]. Wurden nur pädiatrisch modifizierte Definitionen angewendet, so lag die Prävalenz des metabolischen Syndroms je nach verwendeter Definition zwischen 18% und 39%, bzw. erfüllten 9% der Kinder und Jugendlichen definitionsübergreifend

die Kriterien [204]. Dies veranschaulicht zum einen den niedrigen Überschneidungsgrad der einzelnen Definitionen und somit die Wichtigkeit einer allgemeingültigen Definition, zum anderen zeigt es die Relevanz der Verwendung einer pädiatrisch adaptierten Definition hinsichtlich der rechtzeitigen Erkennung von betroffenen Kindern und Jugendlichen.

Neben der Art und Weise der Diagnosestellung wird auch kontrovers diskutiert, ob es überhaupt sinnvoll ist, über die Feststellung von Störungen der einzelnen Parameter hinaus die Diagnose eines metabolischen Syndroms im Kindes- und Jugendalter zu stellen [93-96]. Tatsächlich kommt der Diagnosestellung die größere Bedeutung eher im Rahmen von epidemiologischen Fragestellungen zu. Hier eignet sich die 'Diagnose' metabolisches Syndrom gerade für größere Stichproben gut, um ggf. vorhandene Risiko-Cluster zu beschreiben. Demgegenüber ist für das Individuum mehr das 'Was' als das 'Wie' entscheidend, d. h. weit wichtiger als die im Einzelnen verwendete Definition zur Diagnose eines metabolischen Syndroms sind die tatsächlich vorhandenen Faktoren. Gerade bei Kindern und Jugendlichen muss zur individuellen Risikoabschätzung JEDE Komorbidität berücksichtigt und evtl. behandelt werden, unabhängig davon, ob die Diagnose eines metabolischen Syndroms vorliegt, oder nur einzelne Komponenten desselben. Auch für den Langzeitverlauf, über den es bisher erst relativ wenige Studien gibt, sollte immer das individuelle Grundproblem ausschlaggebend sein, da v. a. bei Kindern und Jugendlichen mögliche Folgen noch nicht abschließend beurteilt werden können.

5.3.2 Definition des Migrationshintergrundes

Der Begriff 'Migrant' ist schwierig zu definieren [205]. Derzeit werden unterschiedliche Definitionen hierfür verwendet [41], was die Vergleichbarkeit verschiedener Studien einschränkt. Das Merkmal Staatsangehörigkeit allein ist wenig geeignet, um den Migrationsstatus zu bestimmen. Dies liegt darin begründet, dass in Deutschland im Jahre 2006 mit 8,9% von 18,4% nur etwas weniger als die Hälfte aller Personen mit Migrationshintergrund eine nichtdeutsche Staatsangehörigkeit hatten [37].

In dieser Arbeit stellte das entscheidende Kriterium zur Beurteilung des Migrationsstatus die zuhause hauptsächlich gesprochene Sprache dar, die so genannte Herkunftssprache (vgl. Kap. 3.1.1.3). Diese Einteilung orientiert sich an den von der Senatsverwaltung für Gesundheit, Soziales und Verbraucherschutz in Berlin durchgeführten Schuleingangsuntersuchungen, in denen ebenfalls das Merkmal 'Sprache' zur Beurteilung des Migrationsstatus hinzugezogen wurde [38]. Von Vorteil ist hierbei, dass auf diese Weise auch die dritte Einwanderergeneration erfasst wird, unabhängig von ihrer eigenen Staatsangehörigkeit, der ihrer Eltern oder Großeltern, da die Herkunftssprache auch bei Änderung der Staatsangehörigkeit meist über mehrere Generationen erhalten bleibt. Dies ist insofern relevant, als sowohl die meisten der Kinder und Jugendlichen mit Migrationshintergrund wie auch viele der Eltern bereits die

deutsche Staatsangehörigkeit besitzen, da sie über keine eigene Migrationserfahrung mehr verfügen. Da das Migrationsereignis aber auch gesundheitliche Auswirkungen auf nachfolgende Generationen haben kann [33], ist es wichtig, auch die Kinder der dritten Generation zu erfassen.

5.4 Diskussion der Ergebnisse

Die Diskussion der Ergebnisse erfolgt entsprechend der Reihenfolge der in Kapitel 2 genannten Hypothesen und Fragestellungen. Dabei wird zunächst auf das Vorkommen des metabolischen Syndroms bei übergewichtigen und adipösen Kindern- und Jugendlichen mit bzw. ohne ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus und bei 'nur' Übergewichtigen eingegangen (Kap. 5.4.1). Anschliessend werden die Ergebnisse zu Proinsulin als Marker des gestörten Kohlenhydratstoffwechsels im Rahmen des metabolischen Syndroms bei Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht und Adipositas erörtert (Kap. 5.4.2). Daraufhin werden die verschiedenen Mechanismen und Faktoren diskutiert, über die ein Migrationshintergrund möglicherweise eine erhöhte Komorbidität im Sinne eines metabolischen Syndroms bei adipösen und übergewichtigen Kindern und Jugendlichen bedingt (Kap. 5.4.3). Abschliessend werden die Ergebnisse der Längsschnittanalyse zum Verlauf von Insulinresistenz und Glukoseregulationsstörungen als Hauptkomponenten des metabolischen Syndroms diskutiert (Kap. 5.4.4).

5.4.1 Vorkommen des metabolischen Syndroms im Zusammenhang mit dem Typ 2 Diabetes mellitus Risiko und Übergewicht bzw. Adipositas

5.4.1.1 Das metabolische Syndrom bei adipösen und übergewichtigen Kindern und Jugendlichen im Zusammenhang mit dem Typ 2 Diabetes mellitus Risiko

In den letzten Jahren haben sich vermehrt Studien mit dem metabolischen Syndrom bei Kindern und Jugendlichen beschäftigt [61, 70, 73, 74, 76-79, 206], da es einen wichtigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt (vgl. Kap. 1.2.1). Verglichen mit der Datenlage bei Erwachsenen gibt es allerdings erst relativ wenige Studien zur Prävalenz des metabolischen Syndroms im Kindes- und Jugendalter.

In unserer Studie war das metabolische Syndrom in der Gesamtgruppe der n = 669 Kinder und Jugendlichen mit 29% deutlich existent. Bei getrennter Betrachtung der beiden Untergruppen mit erhöhtem bzw. ohne erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus (Risiko- und Vergleichsgruppe) wies mit 56,1% in der Risikogruppe ein weitaus größerer Anteil der Kinder und Jugendlichen ein metabolisches Syndrom auf als in der Vergleichsgruppe. Dies Ergebnis war erwartungsgemäß, da es u. a. auch auf die Auswahlkriterien der Risikogruppe zurückzuführen war (vgl. Kap. 3.1.1.1). Auch die signifikanten Unterschiede in Risiko- und Vergleichsgruppe hinsichtlich der klinischen Parameter Alter, Pubertätsstadien, Ausmaß von Übergewicht und Adipositas (BMI, BMI-SDS) sowie Anteil der Individuen mit Migrationshintergrund waren erwartungsgemäß, da diese klinischen Parameter u. a. die Auswahlkriterien für die Risikogruppe darstellten. Darüber hinaus bestätigten sie aber auch die

Auswahlkriterien, die rein klinischer Natur sind, in ihrer Relevanz bzgl. eines tatsächlich höheren Morbiditätsrisikos der Risikogruppe, wie die weiteren Ergebnisse zeigen (s. u.).

In der Vergleichsgruppe wiesen die Patienten mit 13,6% zwar signifikant seltener ein metabolisches Syndrom auf als in der Risikogruppe, hervorzuheben ist aber, dass auch in dieser Gruppe das metabolische Syndrom bereits deutlich existent war. Dies veranschaulicht, dass auch bei Kindern und Jugendlichen, die per definitionem *nicht* als Risikopatienten eingestuft wurden, bereits eine Komorbidität und damit ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko vorhanden ist.

Je nach verwendeter Definition (WHO vs. NCEP, siehe auch Tab. 1 und Abschnitt 3.2.2) gleicht die hohe Prävalenz des metabolischen Syndroms in unserer Stichprobe durchaus der anderer Studien: So beschrieben Weiss et al. bei hochgradig adipösen pädiatrischen Patienten aus den USA eine Prävalenz von 50% [73] ähnlich der Prävalenz in unserer Risikogruppe (56,1%). Auch einige europäische Studien bei adipösen Kindern und Jugendlichen, in denen das metabolische Syndrom ebenfalls anhand der pädiatrisch modifizierten WHO-Kriterien definiert wurde, zeigten eine Prävalenz des metabolischen Syndroms vergleichbar mit der in der Gesamtgruppe unserer Stichprobe. In einer englischen Studie von Viner et al. hatten 33% ein metabolisches Syndrom [79], in einer türkischen Studie 27,2% [206]. In beiden Studien wurden, wie in der vorliegenden Arbeit, sowohl eine Hyperinsulinämie als auch eine IGT bei der Diagnosestellung berücksichtigt. In einer italienischen Arbeit von Invitti et al. war die Prävalenz des metabolischen Syndroms um ca. 10% niedriger als bei uns, sie lag dort bei 23,3% der adipösen Kinder und Jugendlichen [61].

Abweichend von den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit beschrieben Lopez-Capape et al. mit 18% eine wesentlich niedrigere Prävalenz des metabolischen Syndroms in einem Patientenkollektiv spanischer adipöser Kinder und Jugendlichen [77]. Mögliche Erklärungen für die niedrige Prävalenz sind, dass die Patienten der spanischen Studie weniger adipös waren als die unserer Stichprobe (BMI $27,3 \pm 3,5$ vs. $29,4 \pm 6,12$; MW \pm SD). Zwar waren die Kinder und Jugendlichen nach nationalen spanischen Referenzwerten alle als adipös eingestuft worden, nach IOTF-Kriterien (werden in Kap. 5.4.1.2 erläutert) [207] betrug der Anteil von 'nur' übergewichtigen Kindern und Jugendlichen aber 10% mehr als in unserer Stichprobe (22% vs. 12,4%). Zudem definierten Lopez-Capape et al. das metabolische Syndrom nach Cook et al. [70] in Anlehnung an das NCEP. Eine IGT war bei Lopez-Capape et al. auch Bestandteil der Diagnose metabolisches Syndrom, eine Insulinresistenz hingegen nicht. Auch stellte ein gestörter Kohlenhydratstoffwechsel nicht einen obligaten Bestandteil zur Diagnosestellung dar. Diese Unterschiede bedingen vermutlich die unterschiedlichen Prävalenzen.

Diese Beispiele zeigen auch, dass es sehr schwierig ist, die Prävalenzen des metabolischen Syndroms in unterschiedlichen Populationen zu vergleichen, da es keine einheitliche pädiatrische Definition gibt, wie bereits in Kap. 5.3.1.6 erläutert. Unabhängig von der Definition

liefern aber alle Studien deutliche Beweise dafür, dass das metabolische Syndrom bei einem beträchtlichen Teil der übergewichtigen und adipösen Kinder und Jugendlichen präsent ist.

Hinsichtlich des Vorkommens der einzelnen Komponenten des metabolischen Syndroms konnten wir zeigen, dass von den 87,6% als adipös eingestuft Kindern und Jugendlichen der Gesamtgruppe 70,4% mindestens ein zusätzliches Zeichen des metabolischen Syndroms neben der Adipositas aufwiesen. Diese hohe Prävalenz an metabolischen Störungen ist für übergewichtige und adipöse Kinder und Jugendliche offenbar charakteristisch. So wiesen in einer großen deutschen Multi-Center-Studie 70% der übergewichtigen und adipösen pädiatrischen Patienten neben dem Übergewicht bzw. der Adipositas mindestens einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor (Hypertension, Dyslipidämie) auf [208]. Einer weiteren Studie zufolge lag bei ca. 60% der Kinder und Jugendlichen neben Übergewicht bzw. Adipositas mindestens ein zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktor wie Hypertonie, Hyperlipidämie oder Hyperinsulinämie vor [209].

Die anschliessend durchgeführte Untersuchung von Einflussfaktoren für das Vorliegen eines metabolischen Syndroms mittels logistischer Regression hat gezeigt, dass die beiden Faktoren Gewicht und Pubertät unabhängige Risikofaktoren für das Vorliegen des metabolischen Syndroms waren (vgl. Tab. 14). Ab dem Eintritt in die Pubertät (Tanner II-V) war das Risiko für ein metabolisches Syndrom verglichen mit präpubertären Kindern und Jugendlichen (Tanner I) um das 3,4 bis 3,7-fache erhöht ($p < 0,001$). Bei adipösen Patienten (BMI-SDS 2 bis 2,5) war das Risiko für ein metabolisches Syndrom signifikant um den Faktor 5,4 erhöht, bei Individuen mit extremer Adipositas (BMI-SDS $> 2,5$) sogar um das 11,6-fache, jeweils verglichen mit übergewichtigen Kindern und Jugendlichen (BMI-SDS < 2 ; p jeweils $< 0,001$). Diese Ergebnisse zeigen einen deutlichen Zusammenhang für ein erhöhtes Risiko eines metabolischen Syndroms mit zunehmendem Ausmaß von Übergewicht bzw. Adipositas und begründen somit die höhere Prävalenz des metabolischen Syndroms in der Risikogruppe.

Auch in anderen Studien wurde ein direkter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Adipositas und einem Anstieg der Prävalenz der Komponenten des metabolischen Syndroms bei Kindern und Jugendlichen beschrieben [73, 75]. Weiss et al. zeigten, dass jede Zunahme des BMI das Risiko für das Vorliegen eines metabolischen Syndroms erhöht [73].

Neben einer höheren Prävalenz der Adipositas und deren Ausmaß in der Risikogruppe war erwartungsgemäß auch die Stoffwechsellage bzgl. der meisten metabolischen Parameter des metabolischen Syndroms in der Risikogruppe deutlich schlechter als in der Vergleichsgruppe. Kennzeichnend für Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels war in beiden Gruppen eine Insulinresistenz (R-HOMA über der 95. Perzentile für Alter und Geschlecht). Diese lag bei

rund drei Viertel (77,5%) der Kinder und Jugendlichen der Risikogruppe gegenüber einem Viertel (25,4%) in der Vergleichsgruppe vor. Von besonderer Bedeutung war hierbei trotz des definitionsgemäß geringeren Risikos für das Auftreten eines Typ 2 Diabetes mellitus wiederum der relativ hohe Anteil derjenigen mit Insulinresistenz in der Vergleichsgruppe. Obwohl diese Individuen eine Insulinresistenz aufwiesen, wurden sie somit von den Screening-Kriterien für Risikopatienten für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus nicht erfasst. Dies verdeutlicht, wie wichtig es ist, für jeden pädiatrischen Patienten individuell abzuklären, ob und welche Parameter pathologisch verändert sind, da insbesondere bei Kindern und Jugendlichen jede Komorbidität ein Gesundheitsrisiko darstellt.

In der multivariaten logistischen Regression konnte gezeigt werden, dass vor allem ein hohes relatives Gewicht ($\text{BMI-SDS} \geq 2$) und die Pubertät (Tanner II-V) unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer Insulinresistenz darstellten, in geringerem Maße auch Geschlecht und familiärer Migrationshintergrund (vgl. Tab. 13; zu den Einflüssen von Geschlecht und Migrationshintergrund siehe auch Kap. 5.4.3.2 und Kap. 5.4.4.2). Wiederum ist das hohe Ausmaß der Adipositas bei den Patienten der Risikogruppe somit eine Ursache für die hohe Prävalenz der Insulinresistenz. Zudem wird deutlich, dass die Therapie der Adipositas vor der Pubertät besonders wichtig ist, da mit dem Eintritt in die Pubertät das Risiko für das Vorliegen einer Insulinresistenz erhöht ist. Alters- und Pubertätsunterschiede zwischen Risiko- und Vergleichsgruppe wurden durch die Anwendung der alters- und geschlechtsadaptierten 95. Perzentile des R-HOMA bei der Beurteilung der Insulinresistenz weitgehend ausgeglichen.

Die Prävalenz einer IFG war mit 7,4% bzw. 1,2% in Risiko- bzw. Vergleichsgruppe bei den Probanden dieser Stichprobe insgesamt selten. In der Risikogruppe konnte zudem unter Hinzuziehung des 120-Minuten Wertes im OGTT bei 23% der Patienten eine IGT festgestellt werden, bei 2,9% lag ein Typ 2 Diabetes mellitus vor. Eine niedrige Prävalenz der IFG in Relation zur IGT wurde ebenfalls in einigen anderen Studien mit adipösen Kindern und Jugendlichen beschrieben [73, 145, 182]. Dies zeigt zum einen die Relevanz des OGTT als diagnostisches Mittel zur Diagnose von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels. Zum anderen ist diese Konstellation einer noch lange Zeit normal bleibenden Nüchtern glukose bei bereits vorhandener IGT charakteristisch für den Verlauf einer Glukoseregulationsstörung im Kindes- und Jugendalter. Dabei unterscheidet sich bei Kindern und Jugendlichen mit IGT offenbar der zugrundeliegende Pathomechanismus gegenüber dem der Erwachsenen: Bei Erwachsenen mit isolierter IFG führt die Kombination aus hepatischer Insulinresistenz und einer Abnahme der frühen Insulinantwort auf Glukose (i. v. und oral) zu einer erhöhten hepatischen Glukoseproduktion und somit zu einer erhöhten Nüchtern glukose [210]. Bei Erwachsenen mit isolierter IGT liegt neben einer gestörten frühen Insulinantwort auf eine orale Glukosestimulation auch ein Defizit in der späten Insulinsekretion vor, das kombiniert mit peripherer (Muskel) und hepatischer Insulinresistenz in einer verspäteten Hyperglykämie, d. h. in einer gestörten

Glukosetoleranz, resultiert [210]. Im Gegensatz dazu kommt es bei Kindern und Jugendlichen mit IGT offenbar zuerst zu einem Verlust der 'schnellen' Insulinantwort nach Glukosestimulation als Ausdruck eines beginnenden β -Zell-Versagens, während die zweite Phase der Insulinsekretion vergleichbar mit der von Individuen mit NGT ist und erst bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 2 Diabetes mellitus signifikant reduziert ist [122]. Andere Studien bei Kindern und Jugendlichen mit IGT fanden weder eine Abnahme der frühen noch der späten Insulinantwort [170, 211].

Abweichend von dem beschriebenen Verhältnis von IFG zu IGT bei Kindern und Jugendlichen sind die Ergebnisse von Lopez-Capape et al. [77]. Deren Studie zufolge wiesen mehr adipöse Patienten eine IFG als eine IGT auf (4,7% gegenüber 2,6%), wobei die Prävalenz der IGT auch insgesamt wesentlich niedriger war als in unserer Stichprobe. Allerdings wandten Lopez-Capape et al. die neuen Kriterien der ADA [99] zur Definition der IFG an, die sehr niedrige Grenzwerte für eine IFG (Nüchternblutglukose ≥ 100 mg/dl) vorsehen, was die Prävalenz der IFG erhöhen kann.

Bezüglich der Prävalenz von Störungen des Fettstoffwechsels konnten wir in der vorliegenden Studie eine hochsignifikant höhere Prävalenz von Hypertriglyzeridämie und erniedrigtem HDL-Cholesterin in der Risikogruppe gegenüber der Vergleichsgruppe aufzeigen. Eine pathologische Erhöhung von Gesamt- und LDL-Cholesterin kam nahezu gleich häufig in den beiden Gruppen vor (vgl. Abb. 6). Wiederum erwartungsgemäß kamen mit 54,5% bei den Patienten der Risikogruppe Störungen des Fettstoffwechsels insgesamt häufiger vor als in der Vergleichsgruppe; hier lag der Anteil bei 35,3%. Auch andere Studien haben gezeigt, dass eine Erniedrigung des HDL-Cholesterins und eine Hypertriglyzeridämie bei einem relativ hohen Prozentsatz von übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen auftreten [208, 212]. Dabei sind HDL-Cholesterin und Triglyzeride vor allem mit einer Insulinresistenz [71, 213], in geringerem Maße auch mit dem Ausmaß des Übergewichtes, assoziiert [208, 213], Gesamt- und LDL-Cholesterin hingegen nicht [71, 208]. Die pathophysiologische Grundlage hierfür ist, dass Triglyzerid- und HDL-Cholesterin Konzentrationen durch Insulin reguliert werden [71] und hohe Triglyzerid- und niedrige HDL-Cholesterinspiegel somit durch eine Hyperinsulinämie und Insulinresistenz verursacht werden können [106]. Da das Ausmaß von Übergewicht größer und die Prävalenz der Insulinresistenz in der Risikogruppe höher war als in der Vergleichsgruppe, ist es nahe liegend, dass das häufigere Auftreten von Hypertriglyzeridämie und erniedrigtem HDL-Cholesterin bei den Patienten der Risikogruppe durch den Zusammenhang mit der Insulinresistenz bedingt ist. LDL- und Gesamtcholesterinspiegel sind dagegen eher genetisch bedingt [71], so dass der Einfluss von Übergewicht hier offenbar nicht so zum Tragen kam, was die ähnlichen Prävalenzen in den beiden Gruppen erklären würde.

Darüber hinaus spielen als weitere Faktoren auch die Ernährung oder mangelnde Bewegung eine Rolle bei erhöhten Blutfetten: So kann sich ein vermehrter Gehalt an gesättigten Fettsäuren oder Cholesterin in der Nahrung in erhöhten Blutfetten äußern [214]. Zudem kann auch körperliche Inaktivität das Auftreten von erhöhten Triglyzeridspiegeln bewirken, denn physiologischerweise sinkt der Triglyzeridspiegel durch sportliche Aktivität. Der zugrunde liegende Mechanismus hierfür wird in einer Steigerung der Lipoprotein-Lipase vermittelten Triglyzerid-Aufnahme in den Muskel bei gleichzeitig verminderter Triglyzerid-Sekretion der Leber gesehen [215, 216].

Bezüglich der Hypertonieprävalenz ist der relativ hohe Anteil der Kinder und Jugendlichen dieser Stichprobe mit Hypertonie (36,7% in der Risiko-, 26,5% in der Vergleichsgruppe, $p = 0,007$) insgesamt kritisch zu sehen, da mögliche situative 'Fehlerquellen' bei Blutdruckmessungen, wie z. B. die so genannte 'Weißkittel-Hypertonie', trotz Mehrfachmessungen und Ruhebedingungen nicht gänzlich auszuschließen sind (vgl. Kap. 5.3.1.5).

Insgesamt sind übergewichtige und adipöse Kinder und Jugendliche, die einzelne Komponenten des Syndroms oder ein manifestes metabolisches Syndrom aufweisen, aufgrund des ungünstigen kardiovaskulären Risikoprofils als besondere Risikogruppe innerhalb der übergewichtigen bzw. adipösen pädiatrischen Patienten zu betrachten. Sie bedürfen dringend einer entsprechenden Diagnostik und spezifischen Therapie, die die Komponenten des metabolischen Syndroms berücksichtigen.

5.4.1.2 Das metabolische Syndrom und seine Parameter bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass bereits übergewichtige Kinder und Jugendliche einzelne Komponenten des metabolischen Syndroms bzw. ein manifestes metabolisches Syndrom aufweisen, wenn auch in geringerem Ausmaß als adipöse Individuen. Bei über einem Drittel (38,6%) der übergewichtigen Kinder und Jugendlichen lag ein Zeichen des metabolischen Syndroms vor, ca. 10% wiesen zwei Zeichen und ca. 2% drei Zeichen des metabolischen Syndroms (außer Adipositas) auf. Bei 3,6% ($n = 3$) der übergewichtigen Kinder und Jugendlichen lag ein manifestes metabolisches Syndrom vor, gegenüber 32,8% bei adipösen Patienten.

Dies weist zum einen auf die bereits erwähnte Perzentilen-Problematik bei der Beurteilung von Übergewicht und Adipositas hin (vgl. Kap. 5.3.1.3). Daraus folgt, dass Kinder und Jugendliche, die anhand früherer Referenzperzentilen bereits als adipös klassifiziert worden wären, mit dem gleichen BMI mittels neuerer Perzentilen möglicherweise 'nur noch' als übergewichtig

klassifiziert werden. Zum anderen legt das Auftreten von metabolischen Begleiterkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht eine zugrunde liegende genetische Prädisposition bei diesen Patienten nahe. Es gibt verschiedene Studien, in denen eine 'Erblichkeit' der Komponenten des metabolischen Syndroms dargestellt wird [75, 217, 218].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen nur teilweise mit anderen Studien zum Vorkommen des metabolischen Syndroms bei 'nur' übergewichtigen Kindern und Jugendlichen überein. So zeigte in der Studie von Weiss et al. im Unterschied zu dieser Arbeit keiner der übergewichtigen pädiatrischen Patienten ein metabolisches Syndrom [73]. Allerdings war bei Weiss et al. eine Insulinresistenz nicht Bestandteil der Diagnose 'metabolisches Syndrom', was generell zu einer niedrigeren Prävalenz des metabolischen Syndroms führt und eine mögliche Ursache für die Unterschiede ist. Obwohl eine Insulinresistenz auch bei Lopez-Capape et al. [77] nicht zur Definition des metabolischen Syndroms verwendet wurde, fand auch diese Arbeitsgruppe analog zu den Ergebnissen unserer Arbeit übergewichtige Kinder und Jugendliche, die ebenfalls bereits ein metabolisches Syndrom aufwiesen. Diese Kinder und Jugendlichen galten nach den IOTF-Kriterien als übergewichtig [207]. Die BMI-Grenzwerte der IOTF wurden mittels Körpergewichts- und Körperlängendaten aus sechs großen, repräsentativen Studien in verschiedenen Ländern (u. a. USA, Brasilien, Großbritannien, Niederlande) zur Einteilung für Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter zum internationalen Gebrauch entwickelt. Die BMI-Grenzwerte gehen dabei im Alter von 18 Jahren in die festen BMI-Grenzwerte für Erwachsene über (25 bzw. 30 kg/m²) [207].

Viner et al. [79] berichteten analog zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit über Kinder und Jugendliche mit Übergewicht gemäß IOTF-Kriterien, die einzelne Komponenten oder ein manifestes metabolisches Syndrom aufwiesen. Auch in einer Studie von Agirbasli et al. [78] mit 1385 teilnehmenden türkischen Schüler/-innen im Alter von 10 bis 17 Jahren hatten neben adipösen Individuen auch bereits übergewichtige Kinder und Jugendliche (nach IOTF-Kriterien) ein metabolisches Syndrom (definiert nach den pädiatrisch adaptierten Kriterien des NCEP).

Bezüglich einer zugrunde liegenden genetischen Disposition für ein metabolisches Syndrom konnten weder Lopez-Capape noch Viner et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer familiären Vorbelastung und dem Auftreten des metabolischen Syndroms bei den übergewichtigen Kindern und Jugendlichen ihrer Studien feststellen [77, 79], obgleich in der Studie von Lopez-Capape et al. [77] die übergewichtigen Patienten mit metabolischem Syndrom eine positive Familienanamnese für das Vorkommen desselben aufwiesen. In der vorliegenden Studie konnte der Einfluss einer familiären Vorbelastung auf das Vorliegen eines metabolischen Syndroms nicht berücksichtigt werden, da nicht bei allen Individuen der Stichprobe, zumeist aufgrund von Sprachproblemen bei Familien mit Migrationshintergrund, Angaben diesbezüglich vorlagen. Aber beispielsweise für die Prävalenz von Typ 2 Diabetes

mellitus ist bei den Eltern unserer Patienten von einer relativ hohen Dunkelziffer auszugehen. Zukünftige Studien sollten dies berücksichtigen, da es Hinweise gibt, dass genetische Faktoren bei der Entwicklung von Insulinresistenz und dem metabolischen Syndrom auch eine wichtige Rolle spielen [97, 173].

Während bei den adipösen Kindern und Jugendlichen dieser Stichprobe eine Insulinresistenz mit 47,6% am häufigsten vorkam, gefolgt von Dyslipidämie (43,5%) und Hypertonie (32%), fanden wir im Unterschied dazu bei den übergewichtigen Patienten am häufigsten eine Dyslipidämie (33%), gefolgt von Insulinresistenz (21,7%). Der Anteil der übergewichtigen Kinder und Jugendlichen mit Hypertonie betrug 17%. Demgegenüber fanden Lopez-Capape et al. keine Unterschiede in der Prävalenz der einzelnen Komponenten des metabolischen Syndroms beim Vergleich von übergewichtigen und adipösen Patienten [77].

Die Ergebnisse zum Vorkommen des metabolischen Syndroms bei Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht zeigen, dass die verwendeten Grenzwerte zur Unterscheidung zwischen Übergewicht und Adipositas somit nur bedingt auch eine Risikoschwelle in Bezug auf die Morbidität markieren, da auch übergewichtige Kinder und Jugendliche bereits Zeichen des metabolischen Syndroms aufweisen und somit ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben. Deswegen sollten auch sie in eine weiterführende Diagnostik zur Abklärung der einzelnen Risikofaktoren mit einbezogen werden. Dies wird durch die von der ADA empfohlene 90. BMI-Perzentile als Cut-Off für ein Screening für Typ 2 Diabetes mellitus bei pädiatrischen Risiko-Gruppen berücksichtigt [158].

5.4.2 Proinsulin als metabolischer Marker

Bei erwachsenen Typ 2 Diabetikern wurde ein im Verhältnis zur Insulinresistenz disproportioniert erhöhtes Proinsulin beschrieben [131-134, 219]. Gleiches wurde auch von einigen Individuen mit IGT berichtet [129, 130], von anderen mit IGT jedoch nicht [135]. Da es nur relativ wenige Studien gibt, die Proinsulin und die Proinsulin/Insulin-Ratio bei Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht bzw. Adipositas in prädiabetischen und diabetischen Stadien untersucht haben, und die Ergebnisse sich nur teilweise mit denen von Erwachsenen decken und auch untereinander divergieren, war ein besonderer Schwerpunkt dieser Arbeit die Bestimmung und Analyse von Proinsulin als Parameter des gestörten Glukosestoffwechsels. Die Ergebnisse der Proinsulinanalyse werden im Folgenden diskutiert.

5.4.2.1 Zusammenhang zwischen Nüchternproinsulin, Kohlenhydratstoffwechsel und klinischen Charakteristika

Im Jahre 2002 beschrieben Sinha et al. [145] erhöhte Nüchternproinsulinspiegel bei adipösen Kindern und Jugendlichen mit IGT verglichen mit adipösen Kindern und Jugendlichen mit NGT. In einer Studie von Weiss et al. hatten pädiatrische Probanden mit IGT zwar tendenziell höhere Nüchternproinsulinspiegel, ein signifikanter Unterschied der Nüchternproinsulinspiegel zwischen den drei Glukoseregulationsgruppen (NGT, IGT, Typ 2 Diabetes mellitus) lag aber nicht vor [122]. Gungor und Arslanian fanden in einer Fall-Kontroll-Studie bei diabetischen pädiatrischen Patienten, ähnlich wie bei Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, erhöhte Nüchternproinsulinspiegel und eine erhöhte Proinsulin/Insulin-Ratio verglichen mit adipösen Kontrollen ohne Typ 2 Diabetes mellitus [146].

Wie bei Sinha et al. [145] und im Gegensatz zu Weiss et al. [122] hatten in der vorliegenden Arbeit Kinder und Jugendliche mit IGR hochsignifikant höhere Nüchternproinsulinspiegel, verglichen mit Individuen mit NGR ($p = 0,001$). Zusätzlich war die Nüchternproinsulin/Insulin-Ratio bei den Patienten mit IGR erhöht. Dies traf allerdings nicht für Kinder und Jugendliche mit Typ 2 Diabetes mellitus zu: Ihre Nüchternproinsulinwerte lagen nur unwesentlich über den Werten derer, die eine normale Glukoseregulation aufwiesen. Aufgrund der geringen Fallzahl der Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus ($n = 4$) ist eine valide Aussage bzgl. der zugrunde liegenden Ursachen hier nicht sinnvoll.

Wie eingangs erwähnt, ist der zugrunde liegende Pathomechanismus für eine Hyperproinsulinämie dabei offenbar folgender: In Abhängigkeit von der vorbestehenden Insulinresistenz ist ab einem bestimmten Punkt die Spaltungskapazität der β -Carboxypeptidase H (Syn.: Carboxypeptidase E, CPE) für Proinsulin nicht mehr ausreichend, was in einer Sekretionsstörung mit einer vermehrten Freisetzung von Proinsulin resultiert [126]. Andere Autoren sehen die bevorzugte Freisetzung von neu synthetisiertem Proinsulin oder die Freisetzung von unreifen, proinsulinreichen Granula als mögliche Ursache an [220, 221].

Bei der Beurteilung der Hyperproinsulinämie sollte auch das Ausmaß der Insulinresistenz berücksichtigt werden. In einer aktuellen großen europäischen Multi-Center-Studie mit erwachsenen Nicht-Diabetikern wurde gezeigt, dass zwischen einer Insulinresistenz (gemessen in der Clamp-Technik) und den Proinsulinkonzentrationen ein positiver Zusammenhang besteht. Der Zusammenhang bestand unabhängig von bekannten Einflussfaktoren der Insulinresistenz wie Geschlecht, Alter, BMI, Glukosetoleranz und potentiellen Einflussfaktoren für Proinsulin wie der Nüchternglukose [142]. In anderen Querschnittstudien bei Erwachsenen wurde gezeigt, dass ein erhöhter Nüchternproinsulinspiegel ein hochspezifischer Prädiktor für das Vorliegen einer Insulinresistenz bei Diabetikern ist [136, 137]. Auch in unserer Stichprobe zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Nüchternproinsulin: Kinder und Jugendliche mit Insulinresistenz wiesen verglichen mit Individuen ohne Insulinresistenz

signifikant höhere Nüchternproinsulinspiegel auf (vgl. *Abb. 14*). Dieser Zusammenhang zwischen Proinsulin und Insulin kann auch die unterschiedlichen Studienergebnisse erklären: Während die Kinder und Jugendlichen der Stichprobe von Weiss et al. hinsichtlich des Ausmaßes der Insulinresistenz sowie anthropometrischer Parameter untereinander vergleichbar waren, hatten bei Sinha et al. die Patienten mit IGR signifikant höhere Nüchterninsulinspiegel und einen signifikant höheren R-HOMA als Individuen mit NGR. Auch die Kinder und Jugendlichen unserer Stichprobe mit IGR, bei denen Proinsulin bestimmt wurde, hatten im Mittel ein höheres Nüchterninsulin (Ergebnisse nicht dargestellt).

Durch die Berechnung der Proinsulin/Insulin-Ratio ist es möglich, die Hyperproinsulinämie im Verhältnis zur Hyperinsulinämie zu beurteilen. Es kann somit differenziert werden zwischen erhöhten Proinsulinkonzentrationen, die aber noch proportional zu einer bestehenden Insulinresistenz sind, und im Verhältnis zur Insulinresistenz disproportional erhöhten Proinsulinkonzentrationen. Bei Betrachtung der Kinder und Jugendlichen der untersuchten Stichprobe unterschied sich die mittlere basale Proinsulin/Insulin-Ratio von den Individuen mit Insulinresistenz (NGR/IGR) und denen ohne Insulinresistenz (NGR) nicht signifikant voneinander. Das heißt, bei den Kindern und Jugendlichen mit Insulinresistenz war im Verhältnis zur Insulinresistenz trotz der erhöhten inkretorischen Anforderung an die β -Zelle die Hyperproinsulinämie noch ausgeglichen, was auf eine erhaltene β -Zell-Funktion in Bezug auf die Proinsulin-Prozessierung und -sekretion bei diesen Individuen schließen lässt.

Demgegenüber ist anzunehmen, dass bei den Patienten mit IGR die höhere Nüchternproinsulin/Insulin-Ratio im Vergleich zu denjenigen mit NGR eine beginnende β -Zell-Dekompensation anzeigt. Diese Ergebnisse wurden durch den Vergleich der Proinsulin/Insulin-Ratio der beiden Gruppen nach oraler Glukosestimulation im OGTT noch bestätigt (vgl. folgendes Kapitel).

Analog zu unseren Ergebnissen eines bestehenden linearen Zusammenhanges zwischen Nüchternproinsulin und den klinischen Parametern Pubertät (nach Tanner) bzw. dem Ausmaß des Übergewichtes (BMI-SDS) (vgl. *Abb. 11*) beschrieben auch Chin et al. ein erhöhtes Nüchternproinsulin bei pubertären Mädchen im Vergleich zu präpubertären, bzw. bei adipösen im Vergleich zu nicht-adipösen Mädchen [222]. Auch in anderen Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen wurde ein positiver Zusammenhang zwischen Alter und Proinsulin geschildert [144, 223]. Der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Übergewichtes und den Proinsulinspiegeln wird über die Insulinresistenz vermittelt, wie Ergebnisse von Elder et al. nahelegen. Sie verglichen die Nüchternproinsulinspiegel im Verhältnis zu Insulin von 'nur' adipösen Kindern und Jugendlichen, adipösen Kindern und Jugendlichen mit Typ 2 Diabetes mellitus und von schlanken Probanden. Nach Berücksichtigung der Insulinkonzentrationen fanden sie keinen Unterschied der Proinsulin/Insulin-Ratio zwischen den drei Gruppen [147].

5.4.2.2 Zusammenhang zwischen der Proinsulin/Insulin-Ratio im OGTT und Glukoseregulationsgruppe

Bei der Beurteilung der β -Zell-Funktion ist die Analyse des dynamischen Proinsulins im Verhältnis zum Insulin wichtiger als die Analyse des Nüchternproinsulins. Wie eingangs erwähnt, hat Proinsulin eine längere Halbwertszeit als Insulin und wird im Vergleich zu Insulin aufgrund unterschiedlicher Clearance Raten langsamer eliminiert [224], was seine unverhältnismäßige Erhöhung im Plasma im Vergleich zur Sekretion bedingt (vgl. Kap. 1.2.5). Daher bietet die Proinsulin/Insulin-Ratio im Plasma nur einen guten Schätzwert für das tatsächliche Verhältnis von Proinsulin zu Insulin in den sekretorischen Granula der β -Zelle nach akuter Stimulation der Insulinsekretion [129, 132, 225-227]. Dies gilt vor allem für die frühe Insulinsekretion. Nach intravenöser Bolusgabe von Glukose erfolgt die Insulinantwort innerhalb von 30 Sekunden, ein Gipfel wird nach drei bis fünf Min erreicht [126]. Im OGTT gibt der 30 Minuten-Wert am besten das tatsächliche Verhältnis von Proinsulin zu Insulin wieder, weswegen ihm eine besondere Aussagekraft zukommt.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten wir zeigen, dass Individuen mit IGR neben einer erhöhten Nüchtern-Proinsulin/Insulin-Ratio auch nach Stimulation der Insulinsekretion im OGTT eine signifikant höhere mediane 30 Minuten Proinsulin/Insulin-Ratio hatten als diejenigen mit NGR ($p = 0,014$). Die erhöhte Nüchtern-Proinsulin/Insulin-Ratio - aber aufgrund von oben Gesagtem vor allem die erhöhte 30 Minuten Proinsulin/Insulin-Ratio - bei den Patienten dieser Stichprobe mit IGR haben gezeigt, dass die Proinsulinwerte in Relation zur Insulinkonzentration disproportioniert erhöht waren. Die Kinder und Jugendlichen mit IGR zeigten somit eine gestörte Proinsulin-zu-Insulin-Prozessierung bzw. Proinsulinsekretion, was als Anzeichen für eine Funktionsstörung der β -Zelle diesbezüglich angesehen werden kann.

Durch die Messung von Proinsulin zusätzlich zu Insulin und Blutzucker im Verlauf eines OGTT ist eine weitere Beurteilung der β -Zell-Funktion im Rahmen eines *klinischen* Settings anhand dieses indirekten Markers möglich. Die vorliegende Studie gehört zu einer der ersten europäischen Studien, die die Proinsulinspiegel bei übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen mit IGR und NGR im Verlauf eines OGTT miteinander vergleicht. Nach dem Wissen des Autors gibt es daneben nur zwei frühere Studien, in denen Proinsulin während eines OGTT bei diabetischen und nicht-diabetischen Kindern und Jugendlichen gemessen und verglichen wurde [228, 229]. Diese Studien stammen jedoch bereits aus den 1970er-Jahren, weswegen vermutlich ältere Standards zur Messung von Proinsulin verwendet wurden. Da hier von einer Kreuzreaktivität zwischen Proinsulin und Insulin auszugehen ist, erscheint es nicht sinnvoll, die Ergebnisse mit denen unserer Studie zu vergleichen. Bei der bereits erwähnten, aktuelleren Studie von Chin et al. [222], die ebenfalls die Proinsulin/Insulin-Ratio im Verlauf eines OGTT bei Jugendlichen mit IGR und NGR untersucht hat, wurden lediglich der Nüchtern- und 120-Minuten-Wert gemessen, über die 30 Minuten Proinsulin/Insulin-Ratio finden sich keine

Angaben. Zudem bestand die Stichprobe ausschließlich aus Mädchen. Unterschiede bezüglich der Proinsulin/Insulin-Ratio zwischen Mädchen mit IGR und NGR beschrieben Chin et al. nicht. Da die Anzahl der Probanden mit IGR bei Chin et al. sehr klein war und die Studienteilnehmer eine andere ethnische Zusammensetzung hatten, ist auch hier der Vergleich zu unserer Studie schwierig.

Im Unterschied zu unserem klinischen Setting untersuchten Weiss et al. in der bereits erwähnten pädiatrischen Studie Proinsulin in einem wissenschaftlichen Setting im Rahmen einer Clamp-Studie. Sie fanden ausschließlich bei adipösen Probanden mit Typ 2 Diabetes mellitus eine erhöhte Proinsulin/Insulin-Ratio, gemessen 4 bis 6 Minuten nach akuter Stimulation im Clamp. Bei Probanden mit IGT und NGT unterschied sich die Proinsulin/Insulin-Ratio hingegen nicht, weder nüchtern noch nach akuter Stimulation [122]. Demgegenüber fanden Elder et al. keine Unterschiede der Proinsulin/Insulin-Ratio, weder nüchtern noch nach Stimulation im IVGTT, zwischen adipösen Kindern und Jugendlichen mit Typ 2 Diabetes mellitus, verglichen mit nichtdiabetischen adipösen bzw. normalgewichtigen Individuen [147].

Die zugrunde liegenden Ursachen für die divergierenden Ergebnisse sind noch unklar. Es kommen sowohl unterschiedliche Stadien der Pathophysiologie als auch ein unterschiedliches genetisches Risiko der verschiedenen Patientenkohorten für Typ 2 Diabetes mellitus bzw. eine Hyperproinsulinämie in Betracht. Hinweise dafür, dass es ein unterschiedliches genetisches Risiko gibt, legen auch Ergebnisse von González-Sánchez et al. nahe, die kürzlich eine Assoziation von Varianten des TCF7L2-Gens mit einem erhöhten Risiko für Typ 2 Diabetes mellitus und einer erhöhten Proinsulin/Insulin-Ratio (nach OGTT) bei Genträgern beschrieben [230].

Da Messungen aus dem OGTT und IVGTT bzw. Clamp nur bedingt vergleichbar sind, kommen sicherlich auch methodische Abweichungen zum Tragen. So fallen bei der Proinsulin-Messung im hyperglycämischen Clamp 4 bis 6 Min nach Glukosebelastung die verschiedenen Eliminierungszeiten von Proinsulin und Insulin noch weniger ins Gewicht als im OGTT. Auch ein unterschiedliches Ausmaß der erfolgten Stimulation ist denkbar und kann zu Abweichungen beitragen.

Da die Anzahl der Patienten mit IGT jeweils recht gering war, sowohl in der vorliegenden ($n = 35$), als auch in den anderen Studien (Weiss et al.: $n = 22$), sollten Studien mit größeren Stichprobenumfängen folgen, um die Aussagen weiter zu validieren. Auch sind mehr Informationen durch longitudinale Untersuchungen zu erwarten, da dann die Proinsulinspiegel und die Progression von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels (Insulinresistenz, IGR, Typ 2 Diabetes mellitus) zu beobachten sind.

5.4.2.3 Proinsulin als prädiktiver Wert für eine gestörte Glukoseregulation?

Bei Erwachsenen ist ein erhöhter Proinsulinspiegel ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten eines Typ 2 Diabetes mellitus [231-233]. Der Anstieg der Adipositasprävalenz im Kindes- und Jugendalter und die damit assoziierten Komorbiditäten wie die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus bei bestimmten Individuen machen deutlich, wie wichtig es ist, mehr über prognostische Faktoren für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus herauszufinden. Unseres Wissens nach ist die vorliegende Arbeit eine der ersten, die Proinsulin als prädiktiven Parameter für eine IGR bei übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen verwendet hat.

Auch wenn wir zur Klärung der Frage, ob sich Proinsulin als prädiktiver Wert für eine IGR bei Kindern und Jugendlichen eignet, in der durchgeführten ROC-Analyse bei keinem der gewählten Cut-Off-Werte (vgl. *Tab. 9* und *Tab. 10*) gleichzeitig eine hohe Spezifität und Sensitivität und somit keine Eignung des Proinsulins als prädiktiven Wert für eine IGR fanden, so zeigte sich zumindest ein Trend hierfür: Der maximal erreichte positiv prädiktive Wert von Proinsulin für eine IGR lag bei 61,5%, d. h. in 61,5% der Fälle lag auch wirklich eine IGR vor (wie diagnostiziert im OGTT). Ursächlich für die mangelnde Signifikanz ist vermutlich die relativ kleine Fallzahl der Kinder und Jugendlichen mit IGR anzusehen, weswegen die Ergebnisse in Studien mit größerem Stichprobenumfang sowie in Längsschnittstudien überprüft werden sollten, da dann der Verlauf der Glukoseregulationsstörung im Zusammenhang mit dem Proinsulinspiegel eingehender untersucht werden kann.

Ein erhöhter Proinsulinspiegel eignet sich nach den Ergebnissen dieser Arbeit somit zwar als zusätzlicher metabolischer Marker im Hinblick auf eine vorliegende β -Zell-Dysfunktion, nicht jedoch als prädiktiver Wert für eine IGR bei Kindern und Jugendlichen.

5.4.3 Migrationshintergrund: Wirkungsweise und Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom

5.4.3.1 Wirkungsweise

Die zugrunde liegenden Bedingungen, d. h. das Ausmaß und die Art und Weise, in der ein Migrationshintergrund den Gesundheitszustand beeinflussen kann, sind noch unzureichend erforscht [33]. Zum einen spielen Gen-Umwelt-Interaktionen offenbar eine bedeutende Rolle, zum anderen soziokulturelle und sozioökonomische Faktoren, wie beispielsweise bestimmte Verhaltensmuster (physische Inaktivität, eine ungünstige Ernährung etc.). Darüber hinaus ist vor allem ein niedriger sozioökonomischer Status (= Konfounder, s. u.) oftmals kennzeichnend für Migrantengruppen und ein Risikofaktor für eine Adipositas. Auch das Migrationsereignis selbst stellt vermutlich einen Stressor für den Organismus dar. Insgesamt handelt sich um ein

kompliziertes Zusammenspiel verschiedener Faktoren, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Daten aus der Migrationsforschung legen eine mögliche Gen-Umwelt-Interaktion beispielsweise für die Entstehung von Adipositas und Typ 2 Diabetes mellitus nahe [234]. So zeigten Nemoto et al. [235] für Erwachsene in einer Fall-Kontroll-Studie mit in Japan lebenden Japanern und in die USA immigrierten Japanern, dass Migranten mit Typ 2 Diabetes mellitus häufiger das Pro-Allel (Pro12Ala-Variante) des PPAR- γ Gens als Migranten mit normaler Glukosetoleranz hatten (das PPAR- γ Gen reguliert u. a. die Expression von Adipozyten-spezifischen Genen). Bei Nicht-Migranten fand sich dieser Unterschied nicht. Migranten mit dem Pro/Pro-Genotyp hatten einen signifikant höheren BMI und ein höheres Nüchterninsulin als Nicht-Migranten, was bedeutet, dass Individuen mit dem Ala-Allel möglicherweise insulinempfindlicher sind als diejenigen mit der Pro/Pro Variante. Dies legt nahe, dass bei einer ethnisch bedingten genetischen Prädisposition für die Pro12Ala-Variante der Einfluss entsprechender Umweltfaktoren, wie z. B. einer ungünstigen Ernährung, dazu führen kann, dass es nahrungsabhängig zu einer Aktivierung des PPAR- γ Gens kommt mit phänotypischer Expression der Pro12Ala-Variante. Die Aktivierung kann dann eine erhöhte Anfälligkeit z. B. für Adipositas und konsekutiv Typ 2 Diabetes mellitus bedingen. Nach Misra et al. [234] können schnelle Veränderungen der Umweltbedingungen (Ernährung, Lifestyle), denen Migranten-Familien durch das Migrationsereignis typischerweise ausgesetzt sind, wahrscheinlich die Vererbbarkeit der verschiedenen Gen-Phänotypen, deren Expression nahrungsabhängig ist, beeinflussen. Da die verursachenden Gene zumeist polymorph sind, nimmt man an, dass sich einige Gene ernährungsbedingt modifizieren lassen, andere nicht [236]. Insgesamt ist das Zusammenspiel von genetischen und Umweltfaktoren äußerst vielschichtig und es gibt noch viele offene Fragen.

Weiterhin zeigen Daten aus der Migrationsforschung, dass Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten oftmals kulturellen und religiösen Einflüssen unterliegen [43, 237]. Als Folge eines Migrationsereignisses kommt es häufig zu Veränderungen des Lebensstils, vor allem der Ernährungsgewohnheiten und physischen Aktivität. Für Kinder und Jugendliche haben Studien gezeigt, dass bei Migranten-Kindern, die in westliche Industrienationen, wie z. B. nach Deutschland, immigrieren, die traditionelle Ernährung mit einem hohen Anteil an 'günstigen' Lebensmitteln wie Obst, Gemüse, Getreide- und Milchprodukten meist erhalten bleibt [238]. Aber gleichzeitig ist der Anteil 'ungünstiger' Lebensmittel erhöht, da zusätzlich 'westliche' Lebensmittel mit einem hohen Fett- und Zuckergehalt (Fast Food, Süßigkeiten, Limonaden) verzehrt werden, wie eine Berliner Kita-Studie zeigte [238]. Auch andere Studien beschrieben eine ungünstige Entwicklung der Ernährungszusammensetzung bei Migranten [239].

Hinsichtlich einer verminderten physischen Aktivität von Individuen mit Migrationshintergrund zeigte beispielsweise die KORA-Studie, dass deutschstämmige Migranten (Aussiedler), die aus Ost-Europa nach Deutschland zugewandert sind verglichen mit Nicht-Migranten seltener sportlich aktiv waren [240]. Auch aus anderen europäischen Ländern gibt es ähnliche Ergebnisse: Einer schwedischen Studie mit acht verschiedenen Migranten-Gruppen zufolge waren viele der Migranten körperlich inaktiver als in Schweden geborene Personen [241]. Verschiedene Ursachen für eine reduzierte körperliche Aktivität bei Migranten im Vergleich zu Nicht-Migranten kommen in Frage. So ist beispielsweise in weniger industrialisierten Ländern Bewegung oftmals mit Arbeit assoziiert, wenig Bewegung dahingegen mit Wohlstand (z. B. Besitz eines Autos). Darüber hinaus gibt es in manchen Herkunftsländern keine Tradition für Sport; dies gilt insbesondere für Frauen. Die geschilderten Ernährungs- und Bewegungsmuster sind üblicherweise mit einer erhöhte Adipositasprävalenz assoziiert und als Folge indirekt mit der Entwicklung eines Typ 2 Diabetes [242].

Ein wichtiger möglicher Konfounder (d. h. eine weitere Einflussgröße, durch die ein Scheinzusammenhang zwischen den untersuchten Merkmalen entsteht) bei Individuen mit Migrationshintergrund ist der sozioökonomische Status und Bildungsstand. In industrialisierten Staaten ist ein niedriger sozioökonomischer Status häufig mit Übergewicht und Adipositas assoziiert [18, 38]. Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund gehören oftmals unteren sozialen Schichten an und kommen überproportional häufig aus Familien mit prekären Erwerb- und Einkommenssituationen [243, 244]. Zudem ist die Schulbildung meist geringer. Der KiGGS hat eine etwa 3-fach höhere Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen mit einem niedrigen Sozialstatus gezeigt als bei Kindern und Jugendlichen mit einem hohen Sozialstatus [18].

Die Ursachen hierfür sind vielfältig und noch nicht ausreichend erforscht. Man geht davon aus, dass wiederum eine mangelhafte Qualität der Ernährung mit einem erhöhten Anteil hochkalorischer fett- und zuckerhaltiger Lebensmittel, die oftmals unter Individuen mit niedrigem sozioökonomischem Status verbreitet ist, dazu beiträgt [245]. Dies zeigte auch eine Studie bei in Deutschland lebenden Kindern und Jugendlichen mit Migrationshintergrund [246]. Mögliche Gründe hierfür sind, dass einerseits eine gesunde Ernährung oftmals teurer ist, andererseits in niedrigen sozialen Schichten häufig der Energiegehalt der Nahrung unterschätzt wird [247]. Darüber hinaus ist die physische Aktivität von Kindern und Jugendlichen aus Familien mit niedrigem sozioökonomischen Status oftmals reduziert [47, 237], was auch an ökonomisch bedingten schlechteren Möglichkeiten zum Beitritt in Sportvereine liegen kann.

Allerdings hat sich bei den Einschulungsuntersuchungen in Berlin gezeigt, dass die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen türkischer Herkunft sich nicht nach dem sozioökonomischen Status unterschied, sondern schichtübergreifend hoch war [19,

248]. Als mögliche Ursache hierfür kommt in Betracht, dass 'wohlgenährte' Kinder in großen Teilen der türkischen Bevölkerung als ein Ausdruck von Wohlstand, schlanke Kinder dagegen als ein Zeugnis von materieller Armut gelten. Zudem wird Übergewicht oftmals nicht als solches empfunden.

Der 'Faktor' Migrant beinhaltet somit als möglichen Konfounder einen niedrigen Sozialstatus, was auch in der vorliegenden Arbeit nicht ausgeschlossen werden kann. Da aber in dieser Stichprobe der Anteil an Kindern und Jugendlichen, die sich in einer eher schlechten sozialen Lage befinden, auch bei Nicht-Migranten als relativ hoch einzuschätzen ist, ist ein mögliches Konfounding durch einen niedrigen sozioökonomischen Status hier weitgehend minimiert.

Weiterhin wird auch das Migrationseignis als solches als gesundheitlicher Risikofaktor gesehen. Die Migration eines Individuums oder bereits vorheriger Generationen stellt ein einschneidendes Erlebnis dar, das durch einen hohen Anpassungsdruck an eine neue Umgebung, an soziale, ökonomische oder sprachliche Veränderungen einen starken Stressor für den Organismus bedeuten kann. So fand man bei einer in Neuseeland lebenden Migranten-Gruppe erhöhte Katecholaminwerte im Urin, verglichen mit der gleichen Population in ihrem Heimatland [249], was Folge dieser erhöhten Stress-Situation sein kann. In einer weiteren Studie fand man bei nach Deutschland zugewanderten jüdischen Migranten aus der ehemaligen UdSSR erhöhte Kortisolwerte [250].

Zudem kennzeichnen häufig eine fehlende soziale Unterstützung oder soziale Isolation bzw. ein Minoritätsstatus Migranten-Populationen. Diese Faktoren spielen möglicherweise eine wichtige Rolle bei stressinduzierten hormonellen und metabolischen Störungen. So wurde vermehrter Stress bei Personen mit Migrationshintergrund mit Hypertonie in Zusammenhang gebracht [251].

Daneben ist als weitere Komponente der migrationsbedingten Gesundheitsbeeinflussung eine unzureichende Versorgungsstruktur für Migranten im Gesundheitswesen anzusehen. Personen mit Migrationshintergrund sind oft schlechter informiert über Möglichkeiten der Gesundheitsversorgung [40]. Dies ist auch durch eine Sprachbarriere, insbesondere bei schriftlichen Informationen, verursacht.

5.4.3.2 Vorkommen des metabolischen Syndroms und seiner Parameter im Zusammenhang mit dem Migrationsstatus

Das Vorkommen des metabolischen Syndroms und seiner Komponenten bei Migranten-Kindern im Vergleich zu den Nicht-Migranten dieser Stichprobe wird im Folgenden diskutiert.

Wie eingangs erwähnt ist vielen Autoren zufolge ein spezielles Gesundheitsproblem von Migranten das häufigere Vorkommen von Übergewicht und Adipositas verglichen mit den

Prävalenzraten der Nicht-Migranten des jeweiligen Landes. Besonders deutlich zeigt sich dies auch bei Kindern und Jugendlichen [19, 41-49]. Darunter sind epidemiologische Studien aus den USA, die für Kinder und Jugendliche gezeigt haben, dass bei verschiedenen ethnischen Minderheiten (u. a. Hispanier, Afroamerikaner, Lateinamerikaner, Asiaten) die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas höher war als bei Individuen ohne Migrationshintergrund [47, 48].

Auch in Deutschland sind Gesundheitsberichten zufolge Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund häufiger übergewichtig oder adipös, verglichen mit Kindern ohne Migrationshintergrund [18, 19, 44]. Die Ergebnisse des bundesweit durchgeführten KiGGS, der einen repräsentativen Querschnitt der in Deutschland lebenden Kinder und Jugendlichen darstellt, haben gezeigt, dass in der Gruppe der 7- bis 10-Jährigen doppelt so viele Kinder mit Migrationshintergrund von Adipositas betroffen sind als Kinder ohne Migrationshintergrund (11% vs. 5,4%) [18]. Laut Berliner Schuleingangsuntersuchungen von 2005 lag der Anteil der Kinder mit Adipositas bei vorhandenem Migrationshintergrund im Mittel bei 7,3%, wobei er bei Kindern und Jugendlichen mit türkischem Migrationshintergrund mit 10,3% am höchsten war. Bei den Herkunfts-Deutschen lag der Adipositasanteil mit 3,7% wesentlich niedriger [38].

Ebenfalls bei Einschulungs- bzw. Vorschuluntersuchungen in Berlin und Stuttgart wurden Übergewicht und Adipositas insbesondere bei Kindern und Jugendlichen türkischer Herkunft festgestellt [19, 46]. Auch in anderen europäischen Ländern (Österreich, Niederlande) fiel eine höhere Prävalenz von Übergewicht oder Adipositas bei Kindern und Jugendlichen mit türkischem Migrationshintergrund auf, verglichen mit anderen Migranten-Gruppen oder Individuen ohne Migrationshintergrund [41, 45, 50]. In einer Wiener Studie zeigten neben Mädchen aus dem ehemaligen Jugoslawien insbesondere türkischstämmige Mädchen mit nahezu 13% eine extrem hohe Adipositasrate. Mehr als 15% wurden darüber hinaus als übergewichtig klassifiziert [45].

Derzeit geht man davon aus, dass als pathophysiologische Grundlage für diese erhöhte Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Migranten Gen-Umwelt-Interaktionen im Zusammenspiel mit soziokulturellen- und sozioökonomischen Faktoren eine bedeutende Rolle spielen, wie zuvor in Kap. 5.4.3.1 erläutert.

Das vergleichbare mittlere relative Gewicht (BMI-SDS) bzw. die vergleichbare Prävalenz der Adipositas bei Migranten und Nicht-Migranten in der vorliegenden Studie ist vor dem Hintergrund zu sehen, dass es sich bei diesen Individuen um eine klinische Stichprobe mit vorselektierten Patienten handelte, die zur Diagnostik und Therapie ihres Übergewichtes in der Sprechstunde vorstellig wurden. Somit spiegelt die Adipositasprävalenz in unserer Stichprobe nicht den tatsächlichen Adipositasanteil bei Kindern und Jugendlichen wider, unabhängig davon, ob ein Migrationshintergrund vorhanden war oder nicht (vgl. Kap. 5.1).

Insulinresistenz und Kohlendhydratstoffwechsel

Weltweit wurden für verschiedene erwachsene Migrantengruppen (darunter Individuen afrikanischer [252], hispanischer [253] oder südasiatischer Abstammung [81]) neben einer hohen Prävalenz der Adipositas hohe Prävalenzraten für eine Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes mellitus beschrieben.

Die 'Bogalusa Heart Study' hat gezeigt, dass die ethnische Zugehörigkeit einen entscheidenden Einfluss auf die Insulinspiegel während eines OGTT bei 377 Kindern und Jugendlichen hat [254]. Es zeigte sich eine verstärkte Insulinantwort bei afroamerikanischen gegenüber weißen Kindern und Jugendlichen nach Glukosebelastung [254], was auch in anderen Studien bestätigt wurde [255, 256]. Neben afroamerikanischen Erwachsenen entwickeln auch afroamerikanische Kinder häufiger einen Typ 2 Diabetes mellitus als Kaukasier [257].

Analog dazu hat diese Studie gezeigt, dass die Prävalenz einer Insulinresistenz bei in Deutschland lebenden, übergewichtigen bzw. adipösen Kindern und Jugendlichen mit Migrationshintergrund signifikant höher ist als bei Nicht-Migranten und dass ein Migrationshintergrund auch nach Berücksichtigung anderer Einflussfaktoren ein unabhängiger Risikofaktor für eine Insulinresistenz ist (OR = 1,6; $p < 0,01$). Wie in Kap. 5.4.3.1 erläutert, geht man derzeit davon aus, dass die durch die Migration veränderten Lebensbedingungen Gen-Umwelt-Interaktionen bewirken, die für die Entstehung einer Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes mellitus prädisponieren.

Weiterhin kam auch eine Dyslipidämie bei den Kindern und Jugendlichen mit Migrationshintergrund signifikant häufiger vor als bei den Nicht-Migranten unserer Stichprobe (49,5% vs. 38,6%; $p < 0,05$). Auch Erwachsenen-Studien zufolge gibt es Hinweise auf eine ungünstige Lipidkonstellation bei in Deutschland lebenden türkischstämmigen Migranten. So hat die Giessen-Studie gezeigt, dass bei diesen Individuen eine Dyslipidämie als der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor vorkam [258]. Die Gesamtcholesterin-Serumspiegel waren insgesamt zwar vergleichbar hoch wie die von Individuen in anderen westlichen Ländern, aber deutlich höher als die der Bevölkerung im Heimatland [259]. Dies lässt eine Anpassung an den westlichen 'Lifestyle' vermuten. Des Weiteren zeigten die meisten türkischstämmigen Migranten der Giessen-Studie sehr niedrige HDL-Cholesterinwerte [258]. Analog dazu fand auch eine schwedische Studie ein ungünstigeres Lipid-Profil (höhere Triglyzeridwerte und niedrigeres HDL-Cholesterin) bei türkisch- und iranischstämmigen Frauen mit Migrationshintergrund, verglichen mit Frauen schwedischer Herkunft [260]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass ein türkischstämmiger Migrationshintergrund einen Einfluss auf die Lipidwerte hat. Allerdings liegen auch entsprechende Ergebnisse über eine ungünstige Lipidkonstellation bei in der Türkei lebenden Türken vor [261, 262]. Letzteres hängt möglicherweise mit einer Änderung der dortigen Ernährungsgewohnheiten durch eine zunehmende 'Verwestlichung' im Laufe der

letzten Jahrzehnte zusammen. Ob auch andere große Migrantengruppen in Deutschland eine vergleichsweise ungünstige Lipidkonstellation aufweisen, ist bislang kaum dokumentiert aber denkbar, da einzelne Studien ebenfalls eine höhere Dyslipidämieprävalenz gezeigt haben, so z. B. bei Migranten aus der ehemaligen Sowjetunion [240, 263].

Für Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund sind diesbezüglich noch weniger Daten vorhanden als bei Erwachsenen. Im Rahmen des bereits erwähnten KiGGS wurden zwar auch die Lipidwerte gemessen, ein Einfluss des Migrationsstatus konnte allerdings nicht festgestellt werden [264]. Da die Lipid-Bestimmung beim KiGGS jedoch nicht nüchtern erfolgte, ist die Aussagekraft bzw. Vergleichbarkeit bezüglich unserer Fragestellung eingeschränkt. Zudem stellt der KiGGS, wie bereits erwähnt, einen repräsentativen Querschnitt der Kinder und Jugendlichen in Deutschland dar, d. h. die Ergebnisse beziehen sich nicht speziell auf übergewichtige oder adipöse Individuen, wie es bei der klinischen Kohorte dieser Stichprobe der Fall ist. Wie Studien zeigten, weisen adipöse Kinder und Jugendliche aber im Vergleich zu Normalgewichtigen eine deutlich höhere Dyslipidämieprävalenz auf [208].

Vor diesem Hintergrund ist es durchaus denkbar, dass bei Kindern und Jugendlichen, die bereits übergewichtig oder adipös sind und somit bereits einen Risikofaktor für eine Dyslipidämie aufweisen, bei zusätzlichem Vorliegen eines Migrationshintergrundes dieser den entscheidenden Auslöser für das Auftreten einer Dyslipidämie und somit tatsächlich einen Einflussfaktor darstellt. Dies könnte auch das in der vorliegenden Studie häufigere Vorkommen einer Dyslipidämie bei Kindern und Jugendlichen mit Migrationshintergrund erklären.

Die in dieser Stichprobe mit 32% bei Migranten signifikant häufigere Hypertriglyzeridämie (24% bei Nicht-Migranten) ist zusammen mit einem pathologisch erniedrigten HDL-Cholesterin kennzeichnend für die Dyslipidämie bei Adipositas und u. a. auf mangelnde körperliche Aktivität zurück zu führen, wie bereits in Kap. 5.4.1.1 näher erläutert. Diese Ergebnisse können durch die im vorigen Kapitel erwähnte oftmals mangelnde Bewegungskultur bei Migranten-Kindern, insbesondere Mädchen, erklärt werden. Ebenfalls kam eine pathologische Erhöhung des Gesamtcholesterins in unserer Stichprobe bei den Kindern und Jugendlichen mit Migrationshintergrund signifikant häufiger ($p = 0,048$) vor, was auf eine familiäre Fettstoffwechselstörung bei diesen Individuen hinweist (vgl. Kap. 5.4.1.1).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit beschrieben Weiss et al. in einer US-amerikanischen Studie ein eher günstiges Lipid-Profil mit im Mittel niedrigeren Triglyzeridwerten und höheren HDL-Cholesterinwerten bei schwarzen adipösen Kindern und Jugendlichen mit Migrationshintergrund gegenüber weißen Kindern und Jugendlichen [73]. Viner et al. fanden keinen Unterschied der Dyslipidämieprävalenz zwischen in Großbritannien lebenden Kindern und Jugendlichen unterschiedlicher Ethnien [79].

Da es sich in beiden genannten Kohorten vorwiegend um andere Migrantengruppen (Kinder und Jugendliche afrikanischer und hispanischer Abstammung bei Weiss et al. bzw.

afrikanischer und südasiatischer Abstammung bei Viner et al.) als in der hier untersuchten Stichprobe handelt, Migranten aber eine sehr heterogene Gruppe sowohl hinsichtlich genetischer als auch kultureller Faktoren sind, sind Unterschiede in der individuellen Prädisposition für das Auftreten der verschiedenen Komorbiditäten der Adipositas nur naturgemäß. So ist beispielsweise bei schwarzen Kindern und Jugendlichen bekannt, dass sie ethnisch bedingt ein günstigeres Lipid-Profil haben als weiße Individuen gleichen Alters. Gerade auch diese Heterogenität bedingt die Komplexität der Erforschung des 'Faktors Migration', da hierdurch multiple Einflussfaktoren am Gesamteinfluss mitwirken, die zu kontrollieren gegenwärtig oftmals kaum möglich ist.

Bezüglich einer wie in der vorliegenden Studie erhöhten Gesamtprävalenz des metabolischen Syndroms bei Individuen unterschiedlicher Ethnien mit Migrationshintergrund zeigten De Ferranti et al. [76] in dem nationalen US-Gesundheits-Survey (NHANES III) Folgendes: Analog zu Erwachsenen wiesen Kinder und Jugendliche mexikanischer Abstammung mit 12,9% die höchste Prävalenz des metabolischen Syndroms (pädiatrisch adaptierte Definition nach den ATP III-Kriterien des NCEP) auf, gefolgt von Kaukasiern nicht-hispanischer Abstammung (10,9%) und afroamerikanischen Kindern und Jugendlichen (2,5%), mit einer generell höheren Prävalenz des metabolischen Syndroms bei übergewichtigen bzw. adipösen Individuen. In der bereits erwähnten spanischen Studie von Lopez-Capape et al. mit adipösen Kindern und Jugendlichen wiesen Individuen hispanischer Abstammung eine ca. doppelt so hohe Prävalenz des metabolischen Syndroms auf, verglichen mit denen kaukasischer Herkunftsfamilien (32,5% vs. 15,8%) [77]. Demgegenüber konnten Viner et al. in der oben genannten Studie keinen Einfluss der ethnischen Herkunft auf die Prävalenz des metabolischen Syndroms (Diagnosestellung erfolgte hier nach den pädiatrisch modifizierten WHO-Kriterien) bei in England lebenden adipösen Kindern und Jugendlichen feststellen [79].

Bei vergleichbaren klinischen Parametern (Alter, Pubertätsstadium, Ausmaß von Übergewicht und Adipositas) wiesen die Kinder und Jugendlichen dieser Stichprobe bei vorhandenem Migrationshintergrund häufiger Parameter des metabolischen Syndroms auf als Nicht-Migranten, so dass die Diagnose eines metabolischen Syndroms in dieser Gruppe signifikant häufiger gestellt werden musste als bei Nicht-Migranten (35,8% vs. 25,7%; $p = 0,007$). Dennoch konnten wir den Faktor 'Migration' in der logistischen Regression nicht als einen von anderen Risikofaktoren (Pubertätsstadium, relatives Gewicht) unabhängigen Einflussfaktor für das Vorliegen eines metabolischen Syndroms identifizieren. Möglicherweise interferiert bei Migranten der Faktor 'Pubertät' stärker mit dem Vorliegen eines metabolischen Syndroms als bei Nicht-Migranten. Dies legt der tendenziell etwas frühere Beginn der Pubertät bei Migranten dieser Stichprobe nahe (vgl. *Tab. 11*). Weiterhin ist denkbar, dass der Einfluss eines Migrationshintergrundes auf das Vorliegen eines metabolischen Syndroms hauptsächlich über

das erhöhte Risiko einer Insulinresistenz vermittelt wird, weniger über die anderen Komponenten.

Die Datenlage zum gesundheitlichen Einfluss der Migration ist insgesamt noch dürftig. Um weiterführende Informationen über die genauen Zusammenhänge, Mechanismen und Wirkungsweisen zu erhalten, über die ein Migrationshintergrund die erhöhte Prävalenz eines metabolischen Syndroms bei übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen bedingt, sollten weitere Studien folgen.

Vergleichbar mit den Screening-Empfehlungen für Typ 2 Diabetes mellitus bei bestimmten ethnischen Risikogruppen in den USA erscheint es auch für Europa wichtig, übergewichtige und adipöse Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund, insbesondere mit türkischem Migrationshintergrund, als besondere Risikogruppe für das Auftreten einer Insulinresistenz und weiterer Komponenten des metabolischen Syndroms zu identifizieren, um eine ggf. erforderliche Intervention möglichst frühzeitig beginnen zu können.

5.4.4 Verlauf des metabolischen Syndroms mit besonderer Berücksichtigung von Glukoseregulationsstörung und Insulinresistenz

Nach einem medianen Abstand von 13,9 (8,5 - 27,9) Monaten wurde bei n = 126 Kindern und Jugendlichen mit einem Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus (nach ADA, vgl. Kap. 3.1.1.1) ein zweiter OGTT durchgeführt. Bei nahezu 50% (n = 63) dieser Patienten war eine relative Gewichtszunahme, bezogen auf Alter und Geschlecht (gemessen an einem Anstieg des BMI-SDS), zu verzeichnen, bei nahezu genau so vielen eine relative Gewichtsabnahme (49,2%, n = 62). Ein Kind/Jugendlicher hielt sein relatives Gewicht. Im Mittel fand in der Gesamtgruppe keine signifikante Gewichtsveränderung statt.

Im Rahmen der prospektiven Längsschnittuntersuchung konnten wir zeigen, dass bei im Mittel konstantem relativem Gewicht für Alter und Geschlecht die Prävalenz des metabolischen Syndroms signifikant von 61% auf 48% zurückging ($p = 0,02$). Auch die Anzahl der Zeichen des metabolischen Syndroms konnte verringert werden, so dass weniger Patienten ≥ 3 Komponenten aufwiesen als zu Beginn. Dies zeigt, dass bei adipösen Kindern und Jugendlichen nicht zwangsläufig eine Gewichtsabnahme erfolgen muss, um eine Verbesserung des Stoffwechsels zu erreichen, sondern eine Konstanz des relativen Gewichts auch bereits zu einer Verbesserung beitragen kann.

Da den Kindern und Jugendlichen zwischen dem ersten und zweiten OGTT im Rahmen der regulären Sprechstunde eine multiprofessionelle Therapie, bestehend aus Ernährungsberatung, Sportgruppen und Psychotherapie, angeboten wurde, ist die Stoffwechselverbesserung wahrscheinlich auf die Effekte der Therapie in Kombination mit der relativen Gewichtskonstanz zurückzuführen. Weitere Analysen müssten folgen, um die Zusammenhänge über einen längeren Zeitraum zu untersuchen.

5.4.4.1 Verlauf der Glukoseregulationsstörung

In den letzten Jahrzehnten hat die Prävalenz des Typ 2 Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen weltweit zugenommen [265, 266] und ist nicht mehr begrenzt auf das Erwachsenenalter oder auf Kinder und Jugendliche aus ethnischen Risikogruppen. Die Zunahme verläuft parallel zum Anstieg der Adipositas [267]. In pädiatrischen Populationen sind nahezu ausschließlich adipöse Individuen betroffen. Wie in Kap. 1.2.3 und 5.3.1.1 dargestellt, sind die zugrunde liegenden Mechanismen der Pathogenese des Typ 2 Diabetes mellitus vielfältig. Zum Zeitpunkt eines manifesten Typ 2 Diabetes mellitus sind sowohl eine Insulinresistenz als auch eine β -Zell-Dysfunktion mit Abnahme der Insulinsekretion vorhanden. Der relative Beitrag der einzelnen Parameter als auch anthropometrischer Faktoren an der

tatsächlichen Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter ist derzeit allerdings noch unbekannt [101].

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es somit, die Entwicklung der Glukoseregulationsstörung bei adipösen Kindern und Jugendlichen zu analysieren.

Querschnittstudien aus den USA und Europa mit adipösen pädiatrischen Patienten multiethnischer Herkunft haben gezeigt, dass eine gestörte Glukosetoleranz im OGTT mit einer Prävalenz von 11% bis über 20% eine relativ häufige metabolische Komplikation darstellt [73, 79, 145]. Analog dazu hat die Querschnittanalyse der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass zum Zeitpunkt des ersten OGTT mit 23,8% nahezu ein Viertel der Patienten der Risikogruppe eine Glukoseregulationsstörung aufwies, die bei fast allen durch eine IGT (23%) gekennzeichnet war; der Nüchternblutzucker war nicht auffällig.

Studien bei Erwachsenen haben demonstriert, dass sowohl eine erhöhte Nüchternglukose als auch eine IGT Prädiktoren für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus sind [268-270]. Der Übergang von IGT zu Typ 2 Diabetes mellitus geschieht hierbei in der Regel stufenweise im Verlauf von 5 bis 10 Jahren [268, 269]. Einer Stellungnahme der ADA zufolge beträgt bei erwachsenen Individuen mit IFG oder IGT die kumulative Inzidenz von Diabetes nach 5 bis 6 Jahren 20 bis 34% [155], was einer Konversionsrate (d. h. Anteil der Betroffenen mit einer IGR, die einen Typ 2 Diabetes mellitus entwickeln) von im Mittel ca. 5% pro Jahr entspricht.

Weiss et al. konnten in einer klinischen Längsschnittstudie mit US-amerikanischen adipösen Kindern und Jugendlichen multiethnischer Herkunft darstellen, dass nach einer mittleren Zeitspanne von ca. 20 Monaten bei 9,5% der Individuen mit initialer NGT eine IGT auftrat bzw. bei 24,2% der Patienten mit initialer IGT eine Progression zu Typ 2 Diabetes mellitus stattfand. Gleichzeitig konnte fast die Hälfte der Kinder und Jugendlichen mit IGT wieder eine NGT erlangen [271]. Anhand dieser Ergebnisse schlussfolgerten Weiss al., dass der pathogenetische Prozess eines Typ 2 Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter offenbar schneller abläuft als bei Erwachsenen, aber auch, dass er eine relativ große Dynamik mit sowohl Progression zu Typ 2 Diabetes mellitus aber auch einer Rückkehr zu einem normalen Glukosestoffwechsel aufweist [271].

In der hier analysierten Stichprobe lag nach einer medianen Zeitspanne von 13,9 Monaten bei 23,3% der Kinder und Jugendlichen, die zu Beginn eine NGR aufwiesen, eine IGR vor. Ein Typ 2 Diabetes mellitus manifestierte sich bei 10% der Patienten mit initialer IGR bzw. 4,4% derjenigen mit initial normaler Glukoseregulation. Dies entspricht einer Manifestation eines Typ 2 Diabetes mellitus von 5% (n = 7) in der Gesamtgruppe der Verlaufsanalyse (n = 126). Die Konversionsrate von IGR zu Typ 2 Diabetes mellitus in unserem Patientenkollektiv lag somit bei ca. 8% pro Jahr, womit sie etwas höher als die von Erwachsenen (5%, s. o.) war, aber deutlich niedriger als bei Weiss et al.: Berechnet man die Konversionsrate von IGT zu Typ 2 Diabetes

mellitus in der Studie von Weiss et al., so beträgt sie dort 14,5% pro Jahr. Wie bei Weiss et al. konnte in unserer Stichprobe gut die Hälfte (56,7%) der Patienten mit initialer IGR im Verlauf wieder zu einer normalen Glukoseregulation zurückkehren.

Ein möglicherweise schnellerer Ablauf des pathogenetischen Prozesses eines Typ 2 Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen als bei Erwachsenen, gekennzeichnet durch eine Progression der IGR zu Typ 2 Diabetes mellitus über einen relativ kurzen Zeitraum, zeichnete sich somit auch in der im Rahmen der vorliegenden Arbeit analysierten Stichprobe ab, allerdings nicht in dem Ausmaß wie bei Weiss et al. Im Hinblick auf die bestehende Dynamik bei der Entwicklung von Glukoseregulationsstörungen mit sowohl Progression zu Typ 2 Diabetes mellitus, aber auch einer Rückkehr zu einem normalen Glukosestoffwechsel, stimmen unsere Ergebnisse mit Weiss et al. überein.

Dies veranschaulicht, wie wichtig es ist, die Faktoren zu identifizieren, die bei Kindern und Jugendlichen aus Risikogruppen das Auftreten und die Progression einer IGR bedingen bzw. zu ihrer Reversibilität beitragen können.

In einer epidemiologischen Längsschnittanalyse von Franks et al. [272], basierend auf Daten von n = 1604 US-amerikanischen Kindern und Jugendlichen indianischer Abstammung, die eine besonders hohe Inzidenz für Typ 2 Diabetes mellitus aufwiesen, waren die stärksten unabhängigen Prädiktoren für einen Typ 2 Diabetes mellitus die 120 Minuten-Blutglukosewerte und der BMI. Ebenfalls Prädiktoren, allerdings viel schwächere, waren die Nüchternglukose und HDL-Cholesterin.

In der erwähnten Längsschnittstudie von Weiss et al. und einer Folgestudie stellten die besten Prädiktoren für die Inzidenz eines Typ 2 Diabetes mellitus bei adipösen Kindern und Jugendlichen ein hoher Grad der Adipositas [271, 273], eine bereits bestehende IGT sowie die Zugehörigkeit zu einer ethnischen Risikogruppe für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus (in diesem Falle afroamerikanische Abstammung) dar [271]. Diese Autoren fanden ferner einerseits einen Zusammenhang zwischen einem hohen Ausgangsgewicht, kombiniert mit exzessiver Gewichtszunahme und einer Progression der gestörten Glukosetoleranz zu Typ 2 Diabetes mellitus; und andererseits zwischen einem konstanten relativen Gewicht und einer Verbesserung der gestörten Glukosetoleranz im Sinne einer Rückkehr zu normalen Glukosespiegeln. Die Gewichtsveränderungen waren dabei stark assoziiert mit Veränderungen der Insulinsensitivität bzw. Insulinresistenz [271]. Auch früheren Studien mit Erwachsenen-Risikogruppen (Pima-Indianer) zufolge war der Übergang von NGT zu IGT mit einer deutlichen, die Progression zu Typ 2 Diabetes mellitus mit einer extremen Gewichtszunahme assoziiert [124].

Auch in den in der vorliegenden Arbeit exemplarisch analysierten Untergruppen derjenigen Kinder und Jugendlichen, bei denen im Verlauf eine Verschlechterung der Glukoseregulation

mit Manifestation einer IGR oder eines Typ 2 Diabetes mellitus, bzw. eine Verbesserung der IGR zu NGR (vgl. Kap. 4.2.3, Abb. 22) stattfand, war die Verschlechterung des Glukosemetabolismus mit einer signifikanten Zunahme des relativen Gewichtes verbunden (BMI-SDS 1. vs. 2. OGTT: + 0,19; $p = 0,01$). Im Gegensatz dazu hielten diejenigen, die ihre Glukoseregulation im Verlauf verbessern konnten, ihr relatives Gewicht nahezu konstant (BMI-SDS + 0,03; $p > 0,5$), auch wenn das mittlere Ausmaß der Adipositas in dieser Gruppe zu beiden Zeitpunkten größer war.

Ebenso war die durchschnittliche Gewichtszunahme der Patienten unserer Stichprobe, bei denen eine Verschlechterung der Glukoseregulation im Verlauf auftrat, mit einer Verschlechterung der Insulinresistenz verbunden. Der mediane R-HOMA stieg hochsignifikant um + 0,86 an ($p = 0,001$). Die Prävalenz einer Insulinresistenz bezogen auf das jeweilige Alter und Geschlecht nahm in dieser Gruppe um 20% zu. Demgegenüber kam es verglichen mit dem jeweils ersten Zeitpunkt zu einer signifikanten Verbesserung des R-HOMA um - 1,9 ($p = 0,01$) in der Gruppe mit Verbesserung der Glukoseregulation von initial IGR zu NGR. Die Prävalenz der Insulinresistenz sank hier um 5,6%.

Neben den Auswirkungen der Gewichtszunahme auf die Insulinresistenz kommt als pathophysiologische Ursache für die Zunahme der Insulinresistenz in der Gruppe mit Verschlechterung der Glukoseregulation auch der Pubertätsbeginn mit ansteigenden Spiegeln von kontrainsulinär wirkendem Wachstumshormon und Geschlechtshormonen in Betracht. Denn zwischen dem ersten und dem zweiten OGTT traten 20% ($n = 5$) dieser Kinder und Jugendlichen in die Pubertät ein, aber in der Gruppe mit Verbesserung der Glukoseregulation kein Individuum. Der Zusammenhang von Gewichtsveränderungen und Pubertät mit der Insulinresistenz wird im folgenden Kapitel diskutiert.

Zusätzlich zu den Veränderungen von Gewicht und Insulinresistenz wurde auch die Insulinsekretion, ausgedrückt durch den Insulinogenic-Index (vgl. Kap. 3.2.2.2 und 5.3.1.1), in den beiden Untergruppen 'Verbesserung' bzw. 'Verschlechterung der Glukoseregulation' analysiert.

Hinsichtlich einer Abnahme der Insulinsekretion im Rahmen der Entwicklung von Glukoseregulationsstörungen und Typ 2 Diabetes mellitus haben Studien bei Erwachsenen gezeigt, dass der Übergang von NGT zu IGT und schließlich zu Typ 2 Diabetes mellitus neben einer Gewichtszunahme jeweils mit einer Abnahme der akuten Insulinantwort auf i. v. Glukose assoziiert war [124]. Auch bei Kindern und Jugendlichen wurde in einer Clamp-Studie ein stufenweiser Abfall der frühen Insulinsekretion beim Übergang von NGT zu IGT bzw. von IGT zu Typ 2 Diabetes mellitus gezeigt [122]. In der Fallstudie eines Mädchens war der Übergang von NGT zu IGT ebenfalls von einer signifikanten Gewichtszunahme und einer Abnahme der

Insulinsekretion begleitet (sowohl nach i. v. Glukose- als auch oraler Glukosebelastung). Der Übergang zu Typ 2 Diabetes mellitus war durch eine weitere Gewichtszunahme und einen extremen Abfall der frühen Insulinsekretion gekennzeichnet [274].

In unserer Stichprobe konnten wir dies so deutlich nicht nachweisen, auch wenn tendenziell diejenigen Patienten, die im Verlauf eine IGR bzw. einen Typ 2 Diabetes mellitus entwickelten, einen leichten Abfall des medianen Insulinogenic-Index über die Zeit zeigten und wir in der Gruppe mit Verbesserung der Glukoseregulation (von IGR zu NGR) einen leichten Anstieg des Insulinogenic-Index registrierten. Eine mögliche Ursache für die mangelnde Signifikanz ist, dass bei alleiniger Betrachtung des Insulinogenic-Index ohne Adjustierung für das individuelle Ausmaß der Insulinresistenz dieser im Hinblick auf ein vorliegendes Sekretionsdefizit unter Umständen nicht richtig interpretiert werden kann [100]. Hintergrund ist, dass Individuen mit einer größeren Insulinresistenz auch in Abhängigkeit von dieser mehr Insulin sezernieren müssen um eine normale Glukoseregulation aufrecht zu erhalten als Individuen mit einer vergleichsweise geringeren Insulinresistenz (siehe auch Kap. 1.2.3 und 5.3.1.1). Da Insulinsensitivität und Insulinsekretion in einem hyperbolen Verhältnis zueinander stehen und die β -Zelle auf Veränderungen der Insulinsensitivität reagiert, führt in der Gegenwart einer schweren Insulinresistenz bereits eine geringfügige weitere Verschlechterung der Insulinresistenz zu einer großen Kompensationsanforderung an die β -Zelle [273].

Insgesamt hat die Analyse des Verlaufs von Glukoseregulationsstörungen gezeigt, dass bereits eine Konstanz des relativen Gewichts, bezogen auf Alter und Geschlecht, zu einer Stoffwechselverbesserung mit teilweise reversibler Glukoseregulationsstörung beitragen, bzw. eine Progression verzögert werden kann.

5.4.4.2 Risikofaktoren und longitudinale Einflussfaktoren auf die Insulinresistenz

Da die Insulinresistenz einen der pathophysiologischen Schlüsselmechanismen für die Entstehung von Hyperglykämien und Typ 2 Diabetes mellitus darstellt (siehe auch Kap. 1.2.3 und 5.3.1.1), wurden in der Querschnittanalyse zunächst Risikofaktoren für das Vorliegen einer solchen analysiert. Um herauszufinden, welche Faktoren zu einer Verbesserung bzw. Verschlechterung der Insulinresistenz führten, untersuchten wir in der anschließenden Längsschnittanalyse u. a. den dynamischen Einfluss von Veränderungen des Pubertätsstatus und des relativen Gewichts auf eine R-HOMA-Änderung (als Maß für die Insulinresistenz) näher.

Da inhaltlich zusammenhängend, werden nachfolgend die Ergebnisse der Quer- und Längsschnittstudie bzgl. eines Einflusses von Risikofaktoren für das Vorliegen einer Insulinresistenz und Insulinresistenzverschlechterung (bis auf den Einfluss eines

Migrationshintergrundes, der bereits an entsprechender Stelle erörtert wurde) gemeinsam diskutiert.

Während in der Querschnittsanalyse die Mädchen der Gesamtstichprobe verglichen mit den Jungen ein geringeres Risiko für das Vorliegen einer Insulinresistenz aufwiesen (OR = 0,6; $p = 0,006$; vgl. *Tab. 13*), hatte in der Longitudinaluntersuchung das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko einer Insulinresistenz-Verschlechterung (vgl. *Tab.16*). Unsere Ergebnisse der Querschnittstudie bzgl. eines geringeren Risikos für eine Insulinresistenz bei Mädchen unterschieden sich von anderen Studienergebnissen, denen zufolge generell das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für eine Insulinresistenz gilt. So zeigten z. B. Moran et al., dass Mädchen ein größeres Risiko für eine Insulinresistenz hatten als Jungen [275]. Allerdings verschwand bei Moran et al. der Unterschied zwischen den Geschlechtern bei Individuen mit extremer Adipositas [275]. Auch den von Allard et al. [161] im Jahre 2003 publizierten Normalwerten zufolge haben Mädchen in der Pubertät physiologischerweise höhere R-HOMA-Werte (siehe auch Kap. 3.2.2.2). Als ursächlich hierfür werden hohe Spiegel der weiblichen Geschlechtshormone Östrogen und Progesteron, wie sie beispielsweise in der Schwangerschaft, im Verlauf eines normalen Menstruationszyklus oder unter Hormontherapie auftreten, angesehen [276, 277]. Auf molekularer Grundlage interferieren Östrogene offenbar mit der Bindung des Insulins an seinen transmembranen Rezeptor [278]. Da die Erfahrungen aus der Sprechstunde gezeigt haben, dass Mädchen tendenziell eine bessere Compliance bei der Adipositas therapie haben, stellt dies möglicherweise die Ursache für das geringere Risiko der Insulinresistenz in dieser Stichprobe dar.

Hinsichtlich des Einflusses der Pubertät auf die Insulinresistenz haben hyperinsulinämische-euglykämische Clamp-Studien gezeigt, dass die Pubertät mit einer vorübergehenden Insulinresistenz assoziiert ist [108]. Die Insulinresistenz nimmt mit dem Eintritt in die Pubertät zu, erreicht ihren Höhepunkt in der Frühpubertät (Tanner III) und kehrt mit dem Ende der Pubertät wieder zu präpubertärem Niveau zurück [275, 279, 280]. In Längsschnittstudien konnte eine Abnahme der Insulinsensitivität um 30% (entspricht einer Zunahme der Insulinresistenz) beim Übergang von Tanner I zu Tanner III [281] und anschließender Normalisierung mit dem Ende der Pubertät [282] dargestellt werden. Ist die Funktion der β -Zelle normal, wird diese pubertätsbedingte Insulinresistenz durch eine vermehrte Insulinsekretion kompensiert [283], was zu peripherer Hyperinsulinämie führt.

Analog dazu konnte in der Querschnittsanalyse dieser Arbeit anhand der multivariaten logistischen Regression gezeigt werden, dass die Pubertät auch nach Berücksichtigung von anderen Risikofaktoren (z. B. relatives Gewicht) bei den Patienten dieser Stichprobe das Risiko für das Vorliegen einer Insulinresistenz um das 3,1 bis 4,2-fache erhöhte ($p < 0,001$; *Tab. 13*). Die Ergebnisse der Längsschnittanalyse haben ferner demonstriert, dass bei Kindern und

Jugendlichen, die zwischen dem ersten und zweiten OGTT in die Pubertät eintraten, das Risiko einer Insulinresistenzverschlechterung um das 8-fache erhöht war, verglichen mit Individuen, die sich bereits initial in der Spätpubertät befanden (vgl. *Tab. 16*). Auch unabhängig von der relativen Gewichtszunahme blieb der ungünstige Einfluss von Pubertätsbeginn und -fortschritt auf die Insulinresistenz in der multivariaten logistischen Regression bestehen ($p < 0,05$; s. *Tab. 17*).

Als pathophysiologische Ursachen für die Insulinresistenz in der Pubertät wird die antiinsulinäre Wirkung von Wachstumshormon (GH) und Sexualhormonen diskutiert. Da die pubertäre Insulinresistenz nur vorübergehend auftritt, parallel zu der GH-Sekretion während der Pubertät [284], die Sexualhormone aber mit dem Abschluss der Pubertät weiterhin sezerniert werden, ist GH die wahrscheinlichere Ursache. Zudem war in Studien die Verabreichung von GH bei Jugendlichen ohne GH-Mangel assoziiert mit einer Verschlechterung der Insulinwirkung, die Zufuhr von Testosteron oder Dihydrotestosteron hingegen nicht [285, 286].

Aufgrund dessen ist es nicht überraschend, dass das durchschnittliche Manifestationsalter eines Typ 2 Diabetes mellitus bei Jugendlichen bei 13,5 Jahren und damit in der Pubertät liegt [265]. Es ist naheliegend, dass bei individueller Prädisposition, z. B. durch genetische Vorbelastung, Adipositas und Bewegungsmangel, die in der Pubertät auftretende Insulinresistenz eine zusätzliche Belastung für den Organismus darstellt, die das empfindliche Gleichgewicht einer kompensierten Hyperinsulinämie mit normaler Glukosetoleranz aus der Balance bringt und zu einem β -Zell-Versagen mit Glukoseintoleranz oder Typ 2 Diabetes mellitus führt.

Neben der Pubertät stellt eine erhöhte Körperfettmenge wie bei Erwachsenen auch bei Kindern und Jugendlichen einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung von Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes mellitus dar [173, 287], [288]. Dies wird auf den Einfluss des Fettgewebes auf die Insulinresistenz zurückgeführt. Arslanian et al. beschrieben eine Korrelation zwischen BMI und Insulinresistenz bzw. zwischen BMI und Nüchterninsulinspiegeln bei afroamerikanischen Kindern. Neben der Gesamtkörperfettmenge ist dabei vor allem die abdominelle (= viszerale) Adipositas mit einer Insulinresistenz assoziiert, wie Studien mit Erwachsenen gezeigt haben [289, 290]. Bacha et al. fanden auch bei Jugendlichen eine Assoziation zwischen viszeraler Adipositas und einer erniedrigten Insulinsensitivität [291], Goran et al. bestätigten dies für Kinder aus ethnischen Risikogruppen für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus [292]. Analog dazu haben die Ergebnisse der Querschnittanalyse dieser Arbeit gezeigt, dass mit zunehmendem Ausmaß der Adipositas auch das Risiko für das Vorliegen einer Insulinresistenz auf das bis zu 5-fache erhöht war (OR = 2,1 für Individuen mit einem BMI-SDS von 2-2,5 bzw. OR = 5,2 bei BMI-SDS >2,5, verglichen mit Probanden, deren BMI-SDS < 2 lag; $p = 0,009$ bzw.

$p < 0,001$). Dieser Einfluss bestand unabhängig von anderen Risikofaktoren wie Geschlecht, Pubertät oder familiärem Migrationshintergrund (vgl. *Tab. 13*).

Zusätzlich konnte in der Längsschnittanalyse anhand von Veränderungen der alters- und geschlechtsadaptierten BMI-SDS-Werte gezeigt werden, dass eine relative Gewichtszunahme, ausgedrückt durch ein Ansteigen des BMI-SDS-Wertes über die Zeit, das Risiko für eine Insulinresistenzverschlechterung signifikant um den Faktor 2,5 erhöhte. Dieser Einfluss blieb auch nach Berücksichtigung von Pubertätsstatus und Pubertätsfortschritt bestehen ($OR = 4,1$, $p = 0,01$). Gegenteilig verhielt es sich in der Gruppe der Probanden, die an Gewicht abnahmen. (vgl. *Tab. 16* und *Tab. 17*).

Eine vergleichbare Beobachtung wie in der vorliegenden Arbeit machten auch Reinehr et al.: Adipöse Kinder und Jugendliche mit einer relativen Gewichtszunahme im Verlauf von einem Jahr (BMI-SDS-Differenz $> +0,5$) wiesen ebenfalls eine signifikante Zunahme der Insulinresistenz, ausgedrückt durch einen R-HOMA-Anstieg auf [293]. Neben einer Verbesserung der Insulinresistenz konnten Reinehr et al. zusätzlich eine Verbesserung des atherogenen Risikoprofils (Blutdruck, Lipide) nach erfolgter Gewichtsabnahme zeigen [294].

Insgesamt veranschaulicht die Analyse von Einflussfaktoren der Insulinresistenz, wie wichtig es ist, im Rahmen der multiprofessionellen Betreuung von adipösen Kindern und Jugendlichen zumindest eine weitere Gewichtszunahme zu verhindern, um die Verschlechterung der Insulinresistenz und, bei genetisch prädisponierten Patienten, eine Progression zu Hyperglykämien und Typ 2 Diabetes mellitus aufzuhalten bzw. zu verhindern. Ist es nicht möglich, eine aktive Gewichtsabnahme zu erzielen, kann eine Verbesserung der Insulinresistenz bei diesen Kindern und Jugendlichen bereits durch Konstanthaltung des relativen Gewichtes erzielt werden. Eine Verbesserung der Insulinresistenz kann dann konsekutiv das Risiko einer Progression von Glukoseregulationsstörungen verringern.

6 Zusammenfassung

Das Symptom-Cluster des metabolischen Syndroms, bestehend aus Insulinresistenz, Glukoseintoleranz und / oder Typ 2 Diabetes mellitus, Hypertonus sowie Dyslipidämie stellt eine zentrale Komorbidität der Adipositas dar. Mit dem weltweiten Anstieg der Adipositasprävalenz im Kindes- und Jugendalter ist es vermehrt in der Kindheit und Adoleszenz zu beobachten; eine allgemeingültige Definition hierfür im Kindes und Jugendalter fehlt allerdings bislang. Besonders adipöse Kinder und Jugendliche mit einem erhöhten Risiko für Typ 2 Diabetes mellitus oder bereits vorhandener Glukoseregulationsstörung bzw. Typ 2 Diabetes mellitus und weiteren Komponenten des metabolischen Syndroms sind deshalb als Risikogruppe für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen im Erwachsenenalter anzusehen. Ein Migrationshintergrund gilt als zusätzlicher Risikofaktor für Adipositas und möglicherweise auch für das metabolische Syndrom bei Kindern und Jugendlichen, allerdings wird der Migrationsstatus in Studien selten erfasst. Zusätzlich finden sich als Parameter des gestörten Glukosestoffwechsels bei Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes oftmals erhöhte Proinsulinspiegel, teilweise auch bereits in prädiabetischen Stadien. Studien zu Proinsulin bei Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht bzw. Adipositas gibt es nur wenige und die Ergebnisse sind widersprüchlich. Es gibt nur wenige longitudinale Studien zum Verlauf von metabolischem Syndrom, Glukoseregulationsstörungen und Insulinresistenz, die einen der Hauptpathomechanismen bei der Entstehung von Hyperglykämien und Typ 2 Diabetes mellitus darstellt, bei Kindern und Jugendlichen.

Bei der vorliegenden Arbeit handelte es sich sowohl um eine Querschnitt- als auch um eine Längsschnittanalyse. Im Rahmen der Querschnittstudie untersuchten wir das Vorkommen von Komponenten des metabolischen Syndroms (Definition nach WHO, pädiatrisch adaptiert), Proinsulin als Parameter des gestörten Glukosestoffwechsels sowie den Migrationshintergrund als Risikofaktor der Komorbidität. In der Längsschnittuntersuchung wurde der Verlauf der Komorbidität mit dem Schwerpunkt der Entwicklung von Glukoseregulationsstörung und Insulinresistenz sowie Einflussfaktoren der Insulinresistenz analysiert. Alle Kinder und Jugendlichen erhielten im Rahmen der regulären Betreuung die Basisdiagnostik entsprechend den Leitlinien der AGA. Nach den modifizierten Empfehlungen der ADA zur Durchführung eines Diabetes-Screenings bei Risikopatienten wurde bei n = 244 Patienten (= Risikogruppe) ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) mit Blutzucker- und Insulinbestimmung durchgeführt, wenn eine Indikation dazu vorlag (Durchführung und Bewertung des OGTT nach WHO). Serum-Proinsulin (nüchtern) wurde bei n = 259 Patienten der Gesamtgruppe bestimmt und die dazugehörige Proinsulin/Insulin-Ratio berechnet, bei n = 154 Patienten der Risikogruppe zusätzlich im Verlauf des OGTT. Bei Fortbestehen der Indikation (n = 126) wurde zusätzlich ein zweiter OGTT durchgeführt (medianer Abstand 13,9 (8,5 - 27,9 Monate)). Zwischen dem ersten

und dem zweiten Untersuchungszeitpunkt wurde den Patienten eine multiprofessionelle Adipositas­therapie (nach KgAS: Ernährungstherapie, Sportgruppen, psychologische Beratung) angeboten.

Die Gesamtstichprobe bestand aus $n = 669$ Kindern und Jugendlichen eines mitteleuropäischen Patientenkollektivs (87,6% adipös (BMI > 97. Perzentile), 12,4% übergewichtig (BMI 90. bis 97. Perzentile); Durchschnittsalter: $11,4 \pm 3,57$ (1,7 bis 20) Jahre, 40,4% präpubertär (Tanner I), 59,6% Tanner II-IV). 48,6% Jungen; 33,8% mit Migrationshintergrund, davon 60,2% türkischer Herkunft), die von 2003 bis 2005 in den Sprechstunden des SPZ/der pädiatrischen endokrinologischen Poliklinik des Virchow-Klinikums Berlin vorstellig wurden.

Im Rahmen der Querschnittanalyse konnten wir zeigen, dass bei 29% der Patienten der Gesamtstichprobe ein metabolisches Syndrom vorlag. Hierbei war neben der mit 56% erwartungsgemäß hohen Prävalenz des metabolischen Syndroms bei den Kindern und Jugendlichen der Risikogruppe besonders relevant, dass mit 13,6% auch ein beträchtlicher Teil der Kinder und Jugendlichen *ohne* ein definitionsgemäß erhöhtes Risiko für einen Typ 2 Diabetes mellitus bereits ein manifestes metabolisches Syndrom aufwies. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass auch 'nur' übergewichtige Kinder und Jugendliche schon einzelne Komponenten des metabolischen Syndroms bzw. ein manifestes metabolisches Syndrom aufwiesen, wenn auch in geringerem Ausmaß als adipöse Individuen (3,6% vs. 32,8%). Hierbei zeigten Kinder und Jugendliche mit Übergewicht am häufigsten eine Dyslipidämie (33%), gefolgt von Insulinresistenz (21,7%) und Hypertonie (17%). Auch bei übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen *ohne* erhöhtes Diabetes-Risiko bzw. 'nur' übergewichtigen Kindern und Jugendlichen besteht somit ein relevantes kardiovaskuläres Risiko.

Bei der Analyse der Proinsulinwerte konnte gezeigt werden, dass zwischen Nüchternproinsulin und klinischen Charakteristika (Pubertätsstadien, relatives Gewicht) ein linearer Zusammenhang bestand. Weiterhin konnte ein signifikant erhöhtes Nüchternproinsulin bei Kindern und Jugendlichen mit Insulinresistenz dargestellt werden, bei Kindern und Jugendlichen mit gestörter Glukoseregulation zusätzlich eine signifikant erhöhte Proinsulin/Insulin-Ratio, nüchtern und 30 Minuten nach akuter Glukosebelastung im OGTT. Vor allem die erhöhte 30 Minuten Proinsulin/Insulin-Ratio, die im klinischen Setting das pathophysiologische Korrelat für eine gestörte β -Zell-Funktion darstellt, kann als zusätzlicher Marker für ein beginnendes Nachlassen der β -Zell-Funktion bei den Kindern und Jugendlichen mit gestörter Glukoseregulation gewertet werden. Als prädiktiver Wert für eine gestörte Glukoseregulation bei den Patienten dieser Stichprobe eignete sich Nüchternproinsulin aufgrund von kleiner Fallzahlen jedoch nicht. Dies ist die erste europäische Studie, die in einem klinischen Setting Proinsulin im Verlauf eines OGTTs bei Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht und Adipositas untersucht hat. Mehr Informationen sind durch longitudinale

Studien zu erwarten, da dann die Proinsulinspiegel und der Verlauf von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels beobachtet werden können.

Die Querschnittanalyse ergab ferner, dass Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund bei vergleichbaren klinischen und anthropometrischen Parametern (Alter, Pubertätsstadium, Ausmaß des Übergewichtes) mit 35,8% signifikant häufiger ein metabolisches Syndrom aufwiesen als Patienten ohne Migrationshintergrund (25,7%). Der Faktor 'Migration' war ein von anderen Risikofaktoren (Pubertät, relatives Gewicht) unabhängiger signifikanter Einflussfaktor für das Vorliegen einer Insulinresistenz. Die Ursachen für die erhöhte Komorbidität bei Migranten sind vielschichtig und noch unzureichend erforscht. Soziokulturelle und sozioökonomische Faktoren auf der Basis von Gen-Umwelt-Interaktionen spielen offenbar eine bedeutende Rolle. Die vorliegende Arbeit hat somit gezeigt, dass Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund eine besondere Risikogruppe für adipositasassoziierte Komorbidität wie das metabolische Syndrom darstellen. Deswegen ist es besonders wichtig, diese Kinder und Jugendlichen durch eine routinemäßige Erhebung des Migrationsstatus im Rahmen der regulären Adipositasdiagnostik gezielt zu erfassen, um gegebenenfalls indizierte Präventions- und Therapiemaßnahmen möglichst frühzeitig beginnen zu können.

Im Rahmen der Längsschnittuntersuchung konnten wir darstellen, dass bei einer durchschnittlichen Konstanz des relativen Gewichts, bezogen auf Alter und Geschlecht (BMI-SDS), insgesamt eine Stoffwechselverbesserung stattfand: Die Prävalenz des metabolischen Syndroms nahm signifikant von 61% auf 48% ab. Die Analyse des Verlaufs von Glukoseregulationsstörungen ergab, dass bei Patienten mit initial normaler Glukoseregulation, die im Verlauf eine gestörte Glukoseregulation bzw. einen Typ 2 Diabetes mellitus entwickelten, die Verschlechterung der Glukoseregulation mit einer signifikanten Zunahme des relativen Gewichts (BMI-SDS Anstieg) und einer signifikanten Verschlechterung der Insulinresistenz (R-HOMA Anstieg) einherging. Individuen, die bereits zu Beginn eine gestörte Glukoseregulation aufwiesen, im Verlauf aber wieder eine normale Glukoseregulation erlangen konnten, hielten im Gegensatz dazu ihr relatives Gewicht nahezu konstant und die Insulinresistenz verbesserte sich signifikant. Die Untersuchung der Faktoren, die zu einer Verbesserung bzw. Verschlechterung der Insulinresistenz beitrugen, ergab, dass jegliche Gewichtszunahme, in Relation zu Alter und Geschlecht, sowie die Pubertät, hier vor allem der Pubertätsbeginn, mit einem erhöhten Risiko einer Verschlechterung der Insulinresistenz einhergingen. Diese Ergebnisse verdeutlichen wie außerordentlich wichtig es ist, im Rahmen des Adipositastherapiekonzeptes eine weitere relative Gewichtszunahme zu verhindern, um das Risiko einer Insulinresistenzverschlechterung und, bei genetisch prädisponierten Patienten, eine Progression zu Hyperglykämien und Typ 2 Diabetes mellitus aufzuhalten bzw. zu verhindern. Bereits eine Konstanz des relativen Gewichts kann zu einer Stoffwechselverbesserung mit teilweise reversibler Glukoseregulationsstörung bzw. Verzögerung einer Progression beitragen.

7 Literaturverzeichnis

1. Martinez-Hernandez, A., L. Enriquez, M.J. Moreno-Moreno, and A. Marti, *Genetics of obesity*. Public Health Nutr, 2007. **10**(10A): p. 1138-44.
2. McPherson, R., *Genetic contributors to obesity*. Can J Cardiol, 2007. **23 Suppl A**: p. 23A-27A.
3. World Health Organization, *Physical status: the use and interpretation of anthropometry*. 1995, WHO: Geneva.
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. Micozzi, M.S., D. Albanes, D.Y. Jones, and W.C. Chumlea, *Correlations of body mass indices with weight, stature, and body composition in men and women in NHANES I and II*. Am J Clin Nutr, 1986. **44**(6): p. 725-31.
6. Spyckerelle, Y., R. Gueguen, M. Guillemot, E. Tosi, and J.P. Deschamps, *Adiposity indices and clinical opinion*. Ann Hum Biol, 1988. **15**(1): p. 45-54.
7. 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.
8. Pietrobelli, A., M.S. Faith, D.B. Allison, et al., *Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study*. J Pediatr, 1998. **132**(2): p. 204-10.
9. Himes, J.H. and W.H. Dietz, *Guidelines for overweight in adolescent preventive services: recommendations from an expert committee. The Expert Committee on Clinical Guidelines for Overweight in Adolescent Preventive Services*. Am J Clin Nutr, 1994. **59**(2): p. 307-16.
10. Poskitt, E.M., *Defining childhood obesity: the relative body mass index (BMI). European Childhood Obesity group*. Acta Paediatr, 1995. **84**(8): p. 961-3.
11. 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.
12. 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.
13. Rolland-Cachera, M.F., M. Sempe, M. Guillaud-Bataille, et al., *Adiposity indices in children*. Am J Clin Nutr, 1982. **36**(1): p. 178-84.
14. Cole, T.J., J.V. Freeman, and M.A. Preece, *Body mass index reference curves for the UK, 1990*. Arch Dis Child, 1995. **73**(1): p. 25-9.
15. Kromeyer-Hauschild, K., M. Wabitsch, D. Kunze, and F. Geller, *Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben*. Monatsschr Kinderheilkd, 2001. **149**: p. 807-818.
16. Cole, T.J., Freeman, and Preece, *The LMS method for constructing normalized growth standards*. Eur J Clin Nutr, 1990. **44**(1): p. 45-60.
17. Deckelbaum, R.J. and C.L. Williams, *Childhood obesity: the health issue*. Obes Res, 2001. **9 Suppl 4**: p. 239S-243S.
18. Kurth, B.-M. and A. Schaffrath Rosario, *Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2007. **50**(5): p. 736-743.
19. 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.
20. McGinnis, J.M. and W.H. Foege, *Actual causes of death in the United States*. Jama, 1993. **270**(18): p. 2207-12.
21. James, P.T., R. Leach, E. Kalamara, and M. Shayeghi, *The Worldwide Obesity Epidemic*. Obes Res, 2001. **9**(90004): p. 228S-233.
22. Must, A., J. Spadano, E.H. Coakley, et al., *The disease burden associated with overweight and obesity*. Jama, 1999. **282**(16): p. 1523-9.

23. Assmann, G., H. Schulte, and P. Cullen, *New and classical risk factors--the Munster heart study (PROCAM)*. Eur J Med Res, 1997. **2**(6): p. 237-42.
24. Landsberg, L. and D.R. Krieger, *Obesity, metabolism, and the sympathetic nervous system*. Am J Hypertens, 1989. **2**(3 Pt 2): p. 125S-132S.
25. Wang, G. and W.H. Dietz, *Economic burden of obesity in youths aged 6 to 17 years: 1979-1999*. Pediatrics, 2002. **109**(5): p. E81-1.
26. 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.
27. Bao, W., S.R. Srinivasan, and G.S. Berenson, *Persistent Elevation of Plasma Insulin Levels Is Associated With Increased Cardiovascular Risk in Children and Young Adults : The Bogalusa Heart Study*. 1996. p. 54-59.
28. Oude Luttikhuis, H., L. Baur, H. Jansen, et al., *Interventions for treating obesity in children*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(1): p. CD001872.
29. Summerbell, C.D., V. Ashton, K.J. Campbell, et al., *Interventions for treating obesity in children*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(3): p. CD001872.
30. Strauss, R.S. and H.A. Pollack, *Epidemic increase in childhood overweight, 1986-1998*. Jama, 2001. **286**(22): p. 2845-8.
31. Lange, M., P. Kamtsiuris, C. Lange, et al., *Messung soziodemographischer Merkmale im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) und ihre Bedeutung am Beispiel der Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2007. **50**(5): p. 578-589.
32. Schenk, L., U. Ellert, and H. Neuhauser, *Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund in Deutschland. Methodische Aspekte im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS)*. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz, 2007. **50**(5): p. 590-599.
33. Schenk, L., A.-M. Bau, T. Borde, et al., *Mindestindikatorenatz zur Erfassung des Migrationsstatus*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2006. **49**(9): p. 853-860.
34. Treibel, A., *Migration in modernen Gesellschaften. Soziale Folgen von Einwanderung und Gastarbeit*. Juventa, Weinheim München, 2003.
35. Statistisches Bundesamt, *Leben in Deutschland - Ergebnisse des Mikrozensus*. 2005: Eigenverlag, Wiesbaden.
36. Statistisches Bundesamt, *Mikrozensus, Bevölkerung nach Migrationserfahrung und Alter*. 2005.
37. Statistisches Bundesamt (DESTATIS), *Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Bevölkerung mit Migrationshintergrund – Ergebnisse des Mikrozensus 2006 –*, in *Fachserie 1, Reihe 2.2*. 2008, Statistisches Bundesamt: Wiesbaden, 2008.
38. Oberwöhrmann, S. and S. Bettge, *Basisdaten zur gesundheitlichen und sozialen Lage von Kindern in Berlin. Ergebnisse auf der Basis der Einschulungsuntersuchungen 2005. Gesundheitsberichterstattung Berlin, Spezialbericht 2007 - 1*. 2007, Senatsverwaltung für Gesundheit, Umwelt und Verbraucherschutz.
39. Ministerium für Schule Jugend und Kinder des Landes Nordrhein-Westfalen, *Ausländische und ausgesiedelte Schülerinnen und Schüler, Ausländische Lehrerinnen und Lehrer im Schuljahr 2003/04*. 2004: p. 344.
40. Razum, O., I. Geiger, H. Zeeb, and U. Ronellenfitsch, *Gesundheitsversorgung von Migranten*. Dtsch Ärzteblatt, 2004. **101**: p. 2882-2887.
41. Brussaard, J.H., M.A. van Erp-Baart, H.A. Brants, K.F. Hulshof, and M.R. Lowik, *Nutrition and health among migrants in The Netherlands*. Public Health Nutr, 2001. **4**(2B): p. 659-64.
42. Fredriks, A.M., S. van Buuren, S.E. Jeurissen, et al., *Height, weight, body mass index and pubertal development reference values for children of Turkish origin in the Netherlands*. Eur J Pediatr, 2003. **162**(11): p. 788-93.
43. Gordon-Larsen, P., K.M. Harris, D.S. Ward, and B.M. Popkin, *Acculturation and overweight-related behaviors among Hispanic immigrants to the US: the National Longitudinal Study of Adolescent Health*. Soc Sci Med, 2003. **57**(11): p. 2023-34.

44. Will, B., H. Zeeb, and B.T. Baune, *Overweight and obesity at school entry among migrant and German children: a cross-sectional study*. BMC Public Health, 2005. **5**(1): p. 45.
45. Kirchengast, S. and E. Schober, *Obesity among female adolescents in Vienna, Austria--the impact of childhood weight status and ethnicity*. Bjog, 2006. **113**(10): p. 1188-94.
46. Erb, J. and G. Winkler, *Role of nationality in overweight and obesity in preschool children in Germany*. Monatsschr Kinderheilkd, 2004. **152**: p. 291-298.
47. Haas, J.S., L.B. Lee, C.P. Kaplan, et al., *The association of race, socioeconomic status, and health insurance status with the prevalence of overweight among children and adolescents*. Am J Public Health, 2003. **93**(12): p. 2105-10.
48. Nelson, J.A., M.A. Chiasson, and V. Ford, *Childhood Overweight in a New York City WIC Population*. Am J Public Health, 2004. **94**(3): p. 458-462.
49. Popkin, B.M. and J.R. Udry, *Adolescent obesity increases significantly in second and third generation U.S. immigrants: the National Longitudinal Study of Adolescent Health*. J Nutr, 1998. **128**(4): p. 701-6.
50. Kirchengast, S. and E. Schober, *Obesity among male adolescent migrants in Vienna, Austria*. Econ Hum Biol, 2007.
51. Schenk, L., *Migrantenbericht. KiGGS. Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland*. <http://www.kiggs.de/experten/downloads/dokumente/Migrantenbericht.pdf>, Stand Juni 2010.
52. Bao, *Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults: The Bogalusa Heart Study*. Circulation, 1996. **93**: p. 54-9.
53. 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.
54. Björntorp, P., *Abdominal obesity and the metabolic syndrome*. Ann Med, 1992. **24**(6): p. 465-8.
55. Reaven, G.M., *Role of Insulin Resistance in Human Disease (Syndrome X): An Expanded Definition*. Annual Review of Medicine, 1993. **44**(1): p. 121-131.
56. DeFronzo, R. 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.
57. Kaplan, N.M., *The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension*. Arch Intern Med, 1989. **149**(7): p. 1514-20.
58. Reaven, G.M., *Banting lecture 1988. Role of insuline resistance in human disease*. Diabetes, 1988. **37**: p. 1595-1607.
59. Shoelson, S.E., J. Lee, and A.B. Goldfine, *Inflammation and insulin resistance*. J Clin Invest, 2006. **116**(7): p. 1793-801.
60. Winer, J.C., T.L. Zern, S.E. Taksali, 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.
61. Invitti, C., C. Maffeis, L. Gilardini, et al., *Metabolic syndrome in obese Caucasian children: prevalence using WHO-derived criteria and association with nontraditional cardiovascular risk factors*. Int J Obes (Lond), 2006. **30**(4): p. 627-33.
62. Haffner, S., L. Mykkänen, R. Valdez, et al., *Disproportionately Increased Proinsulin Levels Are Associated with the Insulin Resistance Syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. **79**(6): p. 1806-1810.
63. Palaniappan, L., M.R. Carnethon, Y. Wang, et al., *Predictors of the Incident Metabolic Syndrome in Adults: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study*. Diabetes Care, 2004. **27**(3): p. 788-793.
64. Goodman, E., L.M. Dolan, J.A. Morrison, and S.R. Daniels, *Factor analysis of clustered cardiovascular risks in adolescence: obesity is the predominant correlate of risk among youth*. Circulation, 2005. **111**(15): p. 1970-7.
65. Wannamethee, S.G., A.G. Shaper, L. Lennon, and R.W. Morris, *Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus*. Arch Intern Med, 2005. **165**(22): p. 2644-50.

66. World Health Organization, *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 Organization: Genève;1999.
67. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.* Circulation, 2002. **106**: p. 3143-3421.
68. Hedley, A.A., C.L. Ogden, C.L. Johnson, et al., *Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002.* Jama, 2004. **291**(23): p. 2847-50.
69. Speiser, P.W., M.C.J. Rudolf, H. Anhalt, et al., *Consensus Statement: Childhood Obesity.* J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(3): p. 1871-1887.
70. Cook, S., M. Weitzman, P. Auinger, M. Nguyen, and W. Dietz, *Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994.* Arch Pediatr Adolesc Med, 2003. **157**(8): p. 821-7.
71. 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.
72. Daniels, S.R., D.K. Arnett, R.H. Eckel, et al., *Overweight in Children and Adolescents: Pathophysiology, Consequences, Prevention, and Treatment.* Circulation, 2005. **111**(15): p. 1999-2012.
73. Weiss, R., J. Dziura, T.S. Burgert, et al., *Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents.* N Engl J Med, 2004. **350**(23): p. 2362-2374.
74. Duncan, G.E., S.M. Li, and X.-H. Zhou, *Prevalence and Trends of a Metabolic Syndrome Phenotype Among U.S. Adolescents, 1999-2000.* Diabetes Care, 2004. **27**(10): p. 2438-2443.
75. Butte, N.F., A.G. Comuzzie, S.A. Cole, et al., *Quantitative genetic analysis of the metabolic syndrome in Hispanic children.* Pediatr Res, 2005. **58**(6): p. 1243-8.
76. de Ferranti, S.D., K. Gauvreau, D.S. Ludwig, et al., *Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.* Circulation, 2004. **110**(16): p. 2494-7.
77. Lopez-Capape, M., M. Alonso, E. Colino, et al., *Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric population.* Eur J Endocrinol, 2006. **155**(2): p. 313-319.
78. Agirbasli, M., S. Cakir, S. Ozme, and G. Ciliz, *Metabolic syndrome in Turkish children and adolescents.* Metabolism, 2006. **55**(8): p. 1002-6.
79. Viner, R.M., T.Y. Segal, E. Lichtarowicz-Krynska, and P. Hindmarsh, *Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity.* Arch Dis Child, 2005. **90**(1): p. 10-14.
80. Esmailzadeh, A., P. Mirmiran, and F. Azizi, *Clustering of metabolic abnormalities in adolescents with the hypertriglyceridemic waist phenotype.* Am J Clin Nutr, 2006. **83**(1): p. 36-46; quiz 183-4.
81. Misra, A. and N.K. Vikram, *Insulin resistance syndrome (metabolic syndrome) and obesity in Asian Indians: evidence and implications.* Nutrition, 2004. **20**(5): p. 482-91.
82. Berenson, G.S., S.R. Srinivasan, W. Bao, 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.
83. Strong, J.P., G.T. Malcom, C.A. McMahan, 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.
84. McGill, H.C., Jr., C.A. McMahan, G.T. Malcom, M.C. Oalman, and J.P. Strong, *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.
85. McGill, H.C., Jr., C.A. McMahan, R.E. Tracy, 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.

86. McGill, H.C., Jr., J.P. Strong, R.E. Tracy, C.A. McMahan, and M.C. Oalman, *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.
87. Kapiotis, S., G. Holzer, G. Schaller, 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.
88. Meyer, A.A., G. Kundt, M. Steiner, P. Schuff-Werner, and W. Kienast, *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.
89. Reinehr, T., W. Kiess, G. de Sousa, B. Stoffel-Wagner, and R. Wunsch, *Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure.* *Metabolism*, 2006. **55**(1): p. 113-8.
90. Zimmet, P., K.G.M. Alberti, F. Kaufman, et al., *The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report.* *Pediatric Diabetes*, 2007. **8**(5): p. 299-306.
91. Genuth, S., K. Alberti, P. Bennett, et al., *The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus.* *Diabetes Care*, 2003. **26**(11): p. 3160-3167.
92. Grundy, S.M., J.I. Cleeman, S.R. Daniels, et al., *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement.* *Circulation*, 2005. **112**(17): p. 2735-52.
93. Grundy, S.M., *Does the metabolic syndrome exist?* *Diabetes Care*, 2006. **29**(7): p. 1689-92; discussion 1693-6.
94. Grundy, S.M., *Does a diagnosis of metabolic syndrome have value in clinical practice?* *Am J Clin Nutr*, 2006. **83**(6): p. 1248-51.
95. Kahn, R., J. Buse, E. Ferrannini, and M. Stern, *The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal: Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes* *Diabetes Care*, 2005. **28**(9): p. 2289-2304.
96. Reaven, G.M., *The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary?* *Am J Clin Nutr*, 2006. **83**(6): p. 1237-47.
97. Hannon, T.S., G. Rao, and S.A. Arslanian, *Childhood Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus.* *Pediatrics*, 2005. **116**(2): p. 473-480.
98. Bergman, R.N., D.T. Finewood, 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.
99. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus.* *Diabetes Care*, 2003. **26**(1): p. 5-20.
100. 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.
101. Gerich, J.E., *The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity.* *Endocr Rev*, 1998. **19**(4): p. 491-503.
102. Wingard, D.L., E.L. Barrett-Connor, and A. Ferrara, *Is insulin really a heart disease risk factor.* *Diabetes Care*, 1995. **18**(9): p. 1299-304.
103. Bogardus, C., S. Lillioja, D.M. Mott, C. Hollenbeck, and G. Reaven, *Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man.* *Am J Physiol*, 1985. **248**(3 Pt 1): p. E286-91.
104. Kissebah, A., N. Vydellingum, R. Murray, et al., *Relationship of body fat distribution to metabolic complications of obesity.* *J Clin Endocrinol Metab*, 1982. **54**: p. 254 - 260.
105. Caprio, S., M. Bronson, R.S. Sherwin, F. Rife, and W.V. Tamborlane, *Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinaemia in pre-adolescent obese children.* *Diabetologia*, 1996. **39**(12): p. 1489-97.
106. 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.

107. Ferrannini, E. and M.P. Stern, *Primary insulin resistance: a risk syndrome*, in *Diabetes: clinical science in practice*, R.D.G. Leslie and D.C. Robbins, Editors. 1995, Cambridge University Press: Cambridge. p. 200-220.
108. Arslanian, S.A., *Type 2 diabetes mellitus in children: pathophysiology and risk factors*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2000. **13**(Suppl 6): p. 1385-94.
109. Miranda, P.J., R.A. DeFronzo, R. Califf, and J. Guyton, *Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology, and mechanisms*. American Heart Journal, 2005. **149**(1): p. 33-45.
110. Decsi, T. and D. Molnár, *Insulin resistance syndrome in children : pathophysiology and potential management strategies*. Paediatr Drugs, 2003. **5**(5): p. 291-9.
111. DeFronzo, R.A., *Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM*. Diabetes, 1988. **37**(6): p. 667-87.
112. De Fronzo, R.A., *The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM*. Diabetes, 1988. **37** (6): p. 667-687.
113. Freidenberg, G.R. and e. al., *Decreased kinase activity of insulin receptors from adipocytes of non-insulin-dependend diabetic subjects*. J Clin Invest, 1987. **79** (1): p. 240-250.
114. Dohm, G.L. and e. al., *An in vitro human muscle preparation suitable for metabolic studies. Decreased insulin stimulation of glucose transport in muscle from morbidly obese and diabetic subjects*. J Clin Invest, 1988. **82** (2): p. 486-494.
115. 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.
116. Bonadonna, *Glucose and free fatty acid metabolism in human obesity. Relationship to insulin resistance*. Diabetes Rev, 1997. **5**: p. 21-51.
117. Boden, H., *Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM*. Diabetes, 1997. **46**: p. 3.
118. Paolisso, H., *Role of non-esterified fatty acids in the pathogenesis of type 2 diabetes*. Diabet Med, 1998. **15**: p. 360.
119. Randle, G., Hales, *The glucose fatty-acid cycle: Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus*. Lancet, 1963. **1**: p. 785.
120. Hamman, *Genetical and environmental determinants of non-insulin-dependant diabetes mellitus*. Diabetes Metab Rev, 1992. **8**: p. 287-338.
121. Polonsky, K.S., J. Sturis, and G.I. Bell, *Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus - a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance*. N Engl J Med, 1996. **334**(12): p. 777-83.
122. Weiss, R., S. Caprio, M. Trombetta, et al., *β -Cell Function Across the Spectrum of Glucose Tolerance in Obese Youth*. Diabetes, 2005. **54**(6): p. 1735-1743.
123. Elbein, S.C., K. Wegner, and S.E. Kahn, *Reduced beta-cell compensation to the insulin resistance associated with obesity in members of caucasian familial type 2 diabetic kindreds*. Diabetes Care, 2000. **23**(2): p. 221-7.
124. Weyer, C., C. Bogardus, D. Mott, and R. Pratley, *The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus*. J Clin Invest, 1999. **104**(6): p. 787-94.
125. Arslanian, S., *Type 2 diabetes in children: clinical aspects and risk factors*. Horm Res, 2002. **57** Suppl 1: p. 19-28.
126. Thomas, L., *Insulin, C-Peptid, Proinsulin*, in *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*, L. Thomas, Editor. 2008 (7. Auflage). p. 214-224.
127. Ammon, H.P.T., *Wege der Nachrichtenübermittlung bei der Stimulation der Sekretion von Insulin*. Diab Stoffw, 1995. **4**: p. 311-20.
128. Steiner, D.F., *New aspects of proinsulin physiology and pathophysiology*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2000. **13**(3): p. 229-39.
129. Larsson, H. and B. Ahren, *Relative Hyperproinsulinemia as a Sign of Islet Dysfunction in Women with Impaired Glucose Tolerance*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(6): p. 2068-2074.

130. Krentz, A.J., Clark PM, Cox L, and Natrass M, *Hyperproinsulinaemia in impaired glucose tolerance*. Clin Sci, 1993. **85**(1): p. 97-100.
131. Roder, M.E., D. Porte, Jr., R.S. Schwartz, and S.E. Kahn, *Disproportionately Elevated Proinsulin Levels Reflect the Degree of Impaired B Cell Secretory Capacity in Patients with Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(2): p. 604-608.
132. Ward, W.K., LaCava EC, Paquette TL, et al., *Disproportionate elevation of immunoreactive proinsulin in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and in experimental insulin resistance*. Diabetologia, 1987. **30**(9): p. 698-702.
133. Saad, M.F., S.E. Kahn, R. Nelson, et al., *Disproportionately elevated proinsulin in Pima Indians with noninsulin-dependent diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab, 1990. **70**: p. 1247-1253.
134. Kahn, S.E., Leonetti DL, Prigeon RL, et al., *Proinsulin levels predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) in Japanese-American men*. Diabet Med, 1996. **13**(9 Suppl 6): p. 63.
135. Stumvoll, M., A. Fritsche, N. Stefan, E. Hardt, and H. Haring, *Evidence against a Rate-Limiting Role of Proinsulin Processing for Maximal Insulin Secretion in Subjects with Impaired Glucose Tolerance and β -Cell Dysfunction*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(3): p. 1235-1239.
136. Pfützner, A., T. Kunt, C. Hohberg, et al., *Fasting Intact Proinsulin Is a Highly Specific Predictor of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes*. Diabetes Care, 2004. **27**(3): p. 682-687.
137. Pfützner, A., E. Standl, C. Hohberg, et al., *IRIS II Study: Intact Proinsulin Is Confirmed as a Highly Specific Indicator for Insulin Resistance in a Large Cross-Sectional Study Design*. Diabetes Technology & Therapeutics, 2005. **7**(3): p. 478-486.
138. Forst, T. and A. Pfützner, *Moderne Laborparameter in der Differentialdiagnostik des Diabetes mellitus Typ 2*. Dtsch Med Wochenschr, 2006. **131**(Suppl 8): p. 268-73.
139. Wallander, M., M. Bartnik, S. Efendic, et al., *Beta cell dysfunction in patients with acute myocardial infarction but without previously known type 2 diabetes: a report from the GAMI study*. Diabetologia, 2005. **48**(11): p. 2229-35.
140. Yudkin, J., M. May, P. Elwood, et al., *Concentrations of proinsulin like molecules predict coronary heart disease risk independently of insulin: prospective data from the Caerphilly Study*. Diabetologia, 2002. **45**(3): p. 327-36.
141. Zethelius, B., H. Lithell, C. Hales, and C. Berne, *Insulin sensitivity, proinsulin and insulin as predictors of coronary heart disease. A population-based 10-year, follow-up study in 70-year old men using the euglycaemic insulin clamp*. Diabetologia, 2005. **48**(5): p. 862-7.
142. Ferrannini, E., E. Muscelli, A. Natali, et al., *Association of fasting glucagon and proinsulin concentrations with insulin resistance*. Diabetologia, 2007. **50**(11): p. 2342-2347.
143. Haffner, S., L. Mykkänen, M. Stern, et al., *Relationship of proinsulin and insulin to cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects*. Diabetes, 1993. **42**(9): p. 1297-302.
144. Fritsche, A., A. Madaus, N. Stefan, et al., *Relationships Among Age, Proinsulin Conversion, and β -Cell Function in Nondiabetic Humans*. Diabetes, 2002. **51**(90001): p. S234-239.
145. Sinha, R., Fisch G, Teague B, et al., *Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity*. N Engl J Med, 2002. **346**(11): p. 802-10.
146. Gungor, N., F. Bacha, R. Saad, J. Janosky, and S. Arslanian, *Youth Type 2 Diabetes: Insulin resistance, β -cell failure, or both?* Diabetes Care, 2005. **28**(3): p. 638-644.
147. Elder, D.A., R.L. Prigeon, R.P. Wadwa, L.M. Dolan, and D.A. D'Alessio, *β -Cell Function, Insulin Sensitivity, and Glucose Tolerance in Obese Diabetic and Nondiabetic Adolescents and Young Adults*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(1): p. 185-191.
148. Kamoda, T., H. Saitoh, M. Inudoh, K. Miyazaki, and A. Matsui, *The serum levels of proinsulin and their relationship with IGFBP-1 in obese children*. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2006. **8**(2): p. 192-196.

149. Whitlock, E.P., S.B. Williams, R. Gold, P.R. Smith, and S.A. Shipman, *Screening and interventions for childhood overweight: a summary of evidence for the US Preventive Services Task Force*. Pediatrics, 2005. **116**(1): p. e125-44.
150. Bao, W., S.R. Srinivasan, W.A. Wattigney, and G.S. Berenson, *Persistence of multiple cardiovascular risk clustering related to syndrome X from childhood to young adulthood. The Bogalusa Heart Study*. Arch Intern Med, 1994. **154**(16): p. 1842-7.
151. 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. 204-209.
152. Haji, S.A., R.E. Ulusoy, D.A. Patel, et al., *Predictors of left ventricular dilatation in young adults (from the Bogalusa Heart Study)*. Am J Cardiol, 2006. **98**(9): p. 1234-7.
153. Juonala, M., J.S. Viikari, T. Ronnema, 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.
154. Raitakari, O.T., M. Juonala, M. Kahonen, 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.
155. American Diabetes Association, *Position Statement: Prevention or Delay of Type 2 Diabetes*. 2004. **27**(suppl 1): p. s47-s47.
156. Nguyen, Q.M., S.R. Srinivasan, J.-H. Xu, W. Chen, and G.S. Berenson, *Changes in Risk Variables of Metabolic Syndrome Since Childhood in Pre-Diabetic and Type 2 Diabetic Subjects*. 2008. p. 2044-2049.
157. American Academy of Pediatrics, *American Diabetes Association: Type 2 Diabetes in Children and Adolescents*. Pediatrics, 2000. **105**(3): p. 671-680.
158. Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter der deutschen Adipositas Gesellschaft, *Leitlinien. Verabschiedet auf der Konsensus-Konferenz der AGA am 06.10.2006*. 2006: p. 1-72.
159. Marshall and Tanner, *Variations in patterns of pubertal changes in girls*. Arch Dis Child, 1979. **44**: p. 291 - 303.
160. Marshall, T., *Variations in patterns of pubertal changes in boys*. Arch Dis Child, 1979. **45**: p. 13-23.
161. Allard, P., E.E. Delvin, G. Paradis, 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. 644-649.
162. Task Force on Blood Pressure Control in Children, *Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children - 1987*, in *Pediatrics*. 1987, National Heart, Lung, and Blood Institute: Bethesda, Maryland.
163. WHO, *Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group*. 1985.
164. American Diabetes Association, *Type 2 diabetes in children and adolescents*. Diabetes Care, 2000. **23**(3): p. 381-389.
165. Matthews, D.R., J.P. Hosker, A.S. Rudenski, 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.
166. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition, *Cholesterol in Childhood*. Pediatrics, 1998. **101**(1): p. 141-147.
167. Sitzmann, F.C., *Referenzwerte für das Kindesalter*. 1 ed. Pädiatrie. 1995, Hippokrates Verlag, Stuttgart: Herausgeber Sitzmann, FC. 981-986.
168. Pfützner, A., Kann PH, Pfützner AH, et al., *Intact and total proinsulin: new aspects for diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus and insulin resistance*. Clin Lab, 2004. **50**(9-10): p. 567-73.
169. Olshansky, S.J., D.J. Passaro, R.C. Hershov, et al., *A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century*. N Engl J Med, 2005. **352**(11): p. 1138-45.

170. Weiss, R., S. Dufour, S.E. Taksali, et al., *Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning*. *Lancet*, 2003. **362**(9388): p. 951-7.
171. Lillioja, S., D.M. Mott, M. Spraul, et al., *Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians*. *N Engl J Med*, 1993. **329**(27): p. 1988-92.
172. Weiss, R., J.D. Dziura, T.S. Burgert, et al., *Ethnic differences in beta cell adaptation to insulin resistance in obese children and adolescents*. *Diabetologia*, 2006. **49**(3): p. 571-9.
173. Goran, M.I., G.D.C. Ball, and M.L. Cruz, *Obesity and Risk of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease in Children and Adolescents*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(4): p. 1417-1427.
174. Ferrannini, E. and A. Mari, *How to measure insulin sensitivity*. *J Hypertens*, 1998. **16**(7): p. 895-906.
175. 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.
176. Matsuda, M. and R.A. DeFronzo, *Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp*. *Diabetes Care*, 1999. **22**(9): p. 1462-70.
177. Skrha, J., T. Haas, G. Sindelka, et al., *Comparison of the insulin action parameters from hyperinsulinemic clamps with homeostasis model assessment and QUICKI indexes in subjects with different endocrine disorders*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. **89**(1): p. 135-41.
178. Atabek, M.E. and O. Pirgon, *Assessment of insulin sensitivity from measurements in fasting state and during an oral glucose tolerance test in obese children*. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2007. **20**(2): p. 187-95.
179. Haffner, S.M., H. Miettinen, S.P. Gaskill, and M.P. Stern, *Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7-year risk of NIDDM in Mexican-Americans*. *Diabetes*, 1995. **44**(12): p. 1386-91.
180. Efendic, L., *Aspects of the pathogenesis of type 2 diabetes*. *Endocr Rev*, 1984. **5**: p. 395-410.
181. Kim, S.H., L. Chunawala, R. Linde, and G.M. Reaven, *Comparison of the 1997 and 2003 American Diabetes Association classification of impaired fasting glucose: impact on prevalence of impaired fasting glucose, coronary heart disease risk factors, and coronary heart disease in a community-based medical practice*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **48**(2): p. 293-7.
182. Wabitsch, M., Hauner H, Hertrampf M, et al., *Type II diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004. **28**(2): p. 307-13.
183. Phillips, D.I., P.M. Clark, C.N. Hales, and C. Osmond, *Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and secretion*. *Diabet Med*, 1994. **11**(3): p. 286-92.
184. Flegal, K.M., C.L. Ogden, R. Wei, R.L. Kuczmarski, and C.L. Johnson, *Prevalence of overweight in US children: comparison of US growth charts from the Centers for Disease Control and Prevention with other reference values for body mass index*. *Am J Clin Nutr*, 2001. **73**(6): p. 1086-93.
185. Wabitsch, M., *[Obesity in childhood and adolescence: recommendations of a United States of America Task Force for diagnosis and therapy]*. *Klin Padiatr*, 2000. **212**(5): p. 287-96.
186. Freedman, D.S., L.K. Khan, M.K. Serdula, et al., *Inter-relationships among childhood BMI, childhood height, and adult obesity: the Bogalusa Heart Study*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004. **28**(1): p. 10-6.
187. Cole, T.J., M.C. Bellizzi, K.M. Flegal, and W.H. Dietz, *Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey*. *Bmj*, 2000. **320**(7244): p. 1240-3.

188. Schaefer, F., M. Georgi, E. Wuhl, and K. Scharer, *Body mass index and percentage fat mass in healthy German schoolchildren and adolescents*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1998. **22**(5): p. 461-9.
189. Pouliot, M.C., J.P. Despres, S. Lemieux, et al., *Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women*. Am J Cardiol, 1994. **73**(7): p. 460-8.
190. Brambilla, P., G. Bedogni, L.A. Moreno, et al., *Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children*. Int J Obes (Lond), 2006. **30**(1): p. 23-30.
191. Flodmark, C.E., T. Sveger, and P. Nilsson-Ehle, *Waist measurement correlates to a potentially atherogenic lipoprotein profile in obese 12-14-year-old children*. Acta Paediatr, 1994. **83**(9): p. 941-5.
192. Hirschler, V., C. Aranda, L. Calcagno Mde, G. Maccalini, and M. Jadzinsky, *Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome?* Arch Pediatr Adolesc Med, 2005. **159**(8): p. 740-4.
193. Bacha, F., R. Saad, N. Gungor, and S.A. Arslanian, *Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents?* Diabetes Care, 2006. **29**(7): p. 1599-604.
194. Lee, S., F. Bacha, N. Gungor, and S.A. Arslanian, *Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths*. J Pediatr, 2006. **148**(2): p. 188-94.
195. Maffeis, C., A. Pietrobelli, A. Grezzani, S. Provera, and L. Tato, *Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children*. Obes Res, 2001. **9**(3): p. 179-87.
196. *Conference on the Health Effects of Blood Lipids: Optimal Distributions for Populations. Workshop report: Epidemiological Section. American Health Foundation, April 11 and 12, 1979*. Prev Med, 1979. **8**(6): p. 612-78.
197. *Plasma lipid distributions in selected North American populations: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. The Lipid Research Clinics Program Epidemiology Committee*. Circulation, 1979. **60**(2): p. 427-39.
198. de Man, S.A., J.L. André, B. H, et al., *Blood pressure in childhood: pooled findings of six European studies*. J Hypertens, 1991. **9**(2): p. 109-14.
199. *Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents*. Pediatrics, 1996. **98**(4 Pt 1): p. 649-58.
200. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents, *The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents*. Pediatrics, 2004. **114**(2): p. 555-576.
201. Anderson, P.J., J.A. Critchley, J.C. Chan, et al., *Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001. **25**(12): p. 1782-8.
202. Eckel, R., S. Grundy, and P. Zimmet, *The metabolic syndrome*. Lancet, 2005. **365**(9468): p. 1415-28.
203. Gao W; DECODE Study Group, *Does the constellation of risk factors with and without abdominal adiposity associate with different cardiovascular mortality risk?* Int J Obes (Lond), 2008. **32**(5): p. 757-62. Epub 2008 Jan 22.
204. Reinehr, T., G. de Sousa, A.M. Toschke, and W. Andler, *Comparison of metabolic syndrome prevalence using eight different definitions: a critical approach*. Arch Dis Child, 2007. **92**(12): p. 1067-72.
205. Kirchengast, S. and E. Schober, *To be an immigrant: a risk factor for developing overweight and obesity during childhood and adolescence?* J Biosoc Sci, 2006. **38**(5): p. 695-705.

206. Atabek, M.E., O. Pirgon, and S. Kurtoglu, *Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006. **72**(3): p. 315-21.
207. Cole, T.J., M.C. Bellizzi, K.M. Flegal, and W.H. Dietz, *Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey*. *BMJ*, 2000. **320**(7244): p. 1240-.
208. Reinehr, T., W. Andler, C. Denzer, et al., *Cardiovascular risk factors in overweight German children and adolescents: Relation to gender, age and degree of overweight*. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2005. **15**(3): p. 181-187.
209. Dietz, W.H., *Overweight in childhood and adolescence*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(9): p. 855-7.
210. Nathan, D.M., M.B. Davidson, R.A. DeFronzo, et al., *Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care*. *Diabetes Care*, 2007. **30**(3): p. 753-9.
211. Goran, M.I., R.N. Bergman, Q. Avila, et al., *Impaired glucose tolerance and reduced beta-cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. **89**(1): p. 207-12.
212. Widhalm, K. and W. Kiess, *Serumlipide/- lipoproteine bei Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht und Adipositas*, in *Adipositas bei Kindern und Jugendlichen*, W. Kiess, Editor. 2005, 1. Auflage. Springer Verlag 2005. p. 172-177.
213. Sinaiko, A.R., J. Steinberger, A. Moran, et al., *Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence*. *Circulation*, 2005. **111**(15): p. 1985-91.
214. LaRosa, J.H., *National Cholesterol Education Program: report of the expert panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults*. *J Occup Med*, 1988. **30**(10): p. 826-9.
215. Hardman, A.E., *The influence of exercise on postprandial triacylglycerol metabolism*. *Atherosclerosis*, 1998. **141**(Supplement 1): p. S93-S100.
216. Gill, J.M. and A.E. Hardman, *Exercise and postprandial lipid metabolism: an update on potential mechanisms and interactions with high-carbohydrate diets (review)*. *J Nutr Biochem*, 2003. **14**(3): p. 122-32.
217. Freeman, M.S., M.W. Mansfield, J.H. Barrett, and P.J. Grant, *Heritability of features of the insulin resistance syndrome in a community-based study of healthy families*. *Diabet Med*, 2002. **19**(12): p. 994-9.
218. Pankow, J.S., D.R. Jacobs, Jr., J. Steinberger, A. Moran, and A.R. Sinaiko, *Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome*. *Diabetes Care*, 2004. **27**(3): p. 775-80.
219. Kahn, S.E., *The Importance of β -Cell Failure in the Development and Progression of Type 2 Diabetes*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. **86**(9): p. 4047-4058.
220. Rhodes, C.J. and C. Alarcón, *What beta-cell defect could lead to hyperproinsulinemia in NIDDM? Some clues from recent advances made in understanding the proinsulin-processing mechanism*. *Diabetes*, 1994. **43**(4): p. 511-7.
221. Alarcón, C., J.L. Leahy, G.T. Schuppin, and C.J. Rhodes, *Increased secretory demand rather than a defect in the proinsulin conversion mechanism causes hyperproinsulinemia in a glucose-infusion rat model of non-insulin-dependent diabetes mellitus*. *J Clin Invest*, 1995. **95**(3): p. 1032-9.
222. Chin, D., S.E. Oberfield, M.E. Silfen, et al., *Proinsulin in girls: relationship to obesity, hyperinsulinemia, and puberty*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. **87**(10): p. 4673-7.
223. Shimizu, M., Kawazu S, Tomono S, et al., *Age-related alteration of pancreatic beta-cell function. Increased proinsulin and proinsulin-to-insulin molar ratio in elderly, but not in obese, subjects without glucose intolerance*. *Diabetes Care*, 1996. **19**(1): p. 8-11.
224. Starr, J.I. and A.H. Rubenstein, *Metabolism of endogenous proinsulin and insulin in man*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1974. **38**(2): p. 305-8.
225. Kahn, S.E., D. McCulloch, M. Schwartz, J. Palmer, and D. Porte, Jr, *Effect of insulin resistance and hyperglycemia on proinsulin release in a primate model of diabetes mellitus*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992. **74**(1): p. 192-197.

226. Ward, W.K., T. Paquette, B. Frank, and D. Porte, Jr, *A sensitive radioimmunoassay for human proinsulin, with sequential use of antisera to C-peptide and insulin*. Clin Chem, 1986. **32**(5): p. 728-733.
227. Stefan, N., Fritsche A, Madaus A, Häring H, and Stumvoll M, *Stimulatory effect of increased non-esterified fatty acid concentrations on proinsulin processing in healthy humans*. Diabetologia, 2000. **43**(11): p. 1368-73.
228. Burghen, G.A., J.N. Etteldorf, R.L. Trouy, and A.E. Kitabchi, *Insulin and proinsulin in normal and chemical diabetic children*. J Pediatr, 1976. **89**(1): p. 48-53.
229. Rosenbloom, A.L., J.I. Starr, D. Juhn, and A.H. Rubenstein, *Serum proinsulin in children and adolescents with chemical diabetes*. Diabetes, 1975. **24**(8): p. 753-7.
230. Gonzalez-Sanchez, J.L., M.T. Martinez-Larrad, C. Zabena, M. Perez-Barba, and M. Serrano-Rios, *Association of variants of the TCF7L2 gene with increases in the risk of type 2 diabetes and the proinsulin:insulin ratio in the Spanish population*. Diabetologia, 2008. **51**(11): p. 1993-7.
231. Hanley, A.J.G., R. D'Agostino, Jr., L.E. Wagenknecht, et al., *Increased Proinsulin Levels and Decreased Acute Insulin Response Independently Predict the Incidence of Type 2 Diabetes in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study*. Diabetes, 2002. **51**(4): p. 1263-1270.
232. Zethelius, B., Byberg L, Hales CN, Lithell H, and Berne C, *Proinsulin and acute insulin response independently predict Type 2 diabetes mellitus in men--report from 27 years of follow-up study*. Diabetologia, 2003. **46**(1): p. 20-6.
233. Pfützner, A., A.H. Pfützner, M. Larbig, and T. Forst, *Role of Intact Proinsulin in Diagnosis and Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus*. Diabetes Technology & Therapeutics, 2004. **6**(3): p. 405-412.
234. Misra, A. and O.P. Ganda, *Migration and its impact on adiposity and type 2 diabetes*. Nutrition, 2007. **23**(9): p. 696-708.
235. Nemoto, M., T. Sasaki, S.S. Deeb, W.Y. Fujimoto, and N. Tajima, *Differential effect of PPARgamma2 variants in the development of type 2 diabetes between native Japanese and Japanese Americans*. Diabetes Res Clin Pract, 2002. **57**(2): p. 131-7.
236. Singh, R.B. and M.A. Niaz, *Genetic variation and nutrition in relation to coronary artery disease*. J Assoc Physicians India, 1999. **47**(12): p. 1185-90.
237. Green, J., E. Waters, A. Haikerwal, et al., *Social, cultural and environmental influences on child activity and eating in Australian migrant communities*. Child Care Health Dev, 2003. **29**(6): p. 441-8.
238. Bau, A.-M., R. Matteucci-Gothe, and T. Borde, *Ernährungsverhalten von 3- bis 6-jährigen Kindern verschiedener Ethnien - Ergebnisse einer Kitastudie in Berlin*. Ernährungsumschau, 2003. **50**(6): p. 214-218.
239. Lee, M.M., A. Wu-Williams, A.S. Whittemore, et al., *Comparison of dietary habits, physical activity and body size among Chinese in North America and China*. Int J Epidemiol, 1994. **23**(5): p. 984-90.
240. Aparicio, M.L., A. Doring, A. Mielck, and R. Holle, *Unterschiede zwischen Aussiedlern und der übrigen deutschen Bevölkerung bezüglich Gesundheit, Gesundheitsversorgung und Gesundheitsverhalten: eine vergleichende Analyse anhand des KORA-Surveys 2000*. Soz Präventivmed, 2005. **50**(2): p. 107-18.
241. Gadd, M., J. Sundquist, S.E. Johansson, and P. Wandell, *Do immigrants have an increased prevalence of unhealthy behaviours and risk factors for coronary heart disease? Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2005. 12(6): p. 535-41.*
242. Lieberman, L.S., *Dietary, evolutionary, and modernizing influences on the prevalence of type 2 diabetes*. Annu Rev Nutr, 2003. **23**: p. 345-77.
243. Boos-Nünning, U., *Armut und Unterversorgung im Kindes- und Jugendalter., in Kinderarmut in Deutschland*. 2000, Butterwege, C: Opladen. p. 150-173.
244. David, M., T. Borde, and H. Kentenich, *Migration - Frauen - Gesundheit im europäischen Kontext*. 2000, Frankfurt am Main: Mabuse.
245. Shahar, D., I. Shai, H. Vardi, A. Shahar, and D. Fraser, *Diet and eating habits in high and low socioeconomic groups*. Nutrition, 2005. **21**(5): p. 559-66.

246. Leonhäuser, I.-U., L. Friedrich, and C. Walter, *Ernährung und Gesundheit von Kindern unter Berücksichtigung der sozio-ökonomischen Situation*, in *Kinderreport Deutschland 2007. Daten, Fakten, Hintergründe*. 2007, Deutsches Kinderhilfswerk e.V.: Berlin.
247. Speakman, J.R., H. Walker, L. Walker, and D.M. Jackson, *Associations between BMI, social strata and the estimated energy content of foods*. *Int J Obes (Lond)*, 2005. **29**(10): p. 1281-8.
248. Bettge, S. and S. Oberwöhrmann, *Zur gesundheitlichen und sozialen Lage von Kindern in Berlin. Ergebnisse und Handlungsempfehlungen auf Basis der Einschulungsuntersuchungen 2004. Spezialbericht 2006-1*. 2006, Senatsverwaltung für Gesundheit, Soziales und Verbraucherschutz.
249. Jenner, D.A., G.A. Harrison, and I.A. Prior, *Catecholamine excretion in Tokelauans living in three different environments*. *Hum Biol*, 1987. **59**(1): p. 165-72.
250. Korenblum, W., A. Barthel, J. Licinio, et al., *Elevated cortisol levels and increased rates of diabetes and mood symptoms in Soviet Union-born Jewish immigrants to Germany*. *Mol Psychiatry*, 2005. **10**(11): p. 974-5.
251. Salmond, C.E., I.A. Prior, and A.F. Wessen, *Blood pressure patterns and migration: a 14-year cohort study of adult Tokelauans*. *Am J Epidemiol*, 1989. **130**(1): p. 37-52.
252. Harris, M.I., *Noninsulin-dependent diabetes mellitus in black and white Americans*. *Diabetes Metab Rev*, 1990. **6**(2): p. 71-90.
253. Samet, J.M., D.B. Coultas, C.A. Howard, B.J. Skipper, and C.L. Hanis, *Diabetes, gallbladder disease, obesity, and hypertension among Hispanics in New Mexico*. *Am J Epidemiol*, 1988. **128**(6): p. 1302-11.
254. Svec, F., K. Nastasi, C. Hilton, et al., *Black-white contrasts in insulin levels during pubertal development. The Bogalusa Heart Study*. *Diabetes*, 1992. **41**(3): p. 313-7.
255. Arslanian, S., C. Suprasongsin, and J.E. Janosky, *Insulin secretion and sensitivity in black versus white prepubertal healthy children*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. **82**(6): p. 1923-7.
256. Arslanian, S. and C. Suprasongsin, *Differences in the in vivo insulin secretion and sensitivity of healthy black versus white adolescents*. *J Pediatr*, 1996. **129**(3): p. 440-3.
257. Arslanian, S., *Insulin secretion and sensitivity in healthy African-American vs American white children*. *Clin Pediatr (Phila)*, 1998. **37**(2): p. 81-8.
258. Porsch-Oezcueruemez, M., Y. Bilgin, M. Wollny, et al., *Prevalence of risk factors of coronary heart disease in Turks living in Germany: The Giessen Study*. *Atherosclerosis*, 1999. **144**(1): p. 185-98.
259. Onat, A., G. Surdum-Avci, M. Senocak, E. Ornek, and Y. Gozukara, *Plasma lipids and their interrelationship in Turkish adults*. *J Epidemiol Community Health*, 1992. **46**(5): p. 470-6.
260. Daryani, A., L. Berglund, A. Andersson, et al., *Risk factors for coronary heart disease among immigrant women from Iran and Turkey, compared to women of Swedish ethnicity*. *Ethn Dis*, 2005. **15**(2): p. 213-20.
261. Tezcan, S., H. Altintas, R. Sonmez, et al., *Cardiovascular risk factor levels in a lower middle-class community in Ankara, Turkey*. *Trop Med Int Health*, 2003. **8**(7): p. 660-7.
262. Mahley, R.W., K.E. Palaoglu, Z. Atak, et al., *Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins*. *J Lipid Res*, 1995. **36**(4): p. 839-59.
263. Tselmin, S., W. Korenblum, M. Reimann, S.R. Bornstein, and P.E. Schwarz, *The health status of Russian-speaking immigrants in Germany*. *Horm Metab Res*, 2007. **39**(12): p. 858-61.
264. Thierfelder, W., R. Dortschy, B. Hintzpeter, H. Kahl, and C. Scheidt-Nave, *[Biochemical measures in the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2007. **50**(5-6): p. 757-70.
265. Dabelea, D., D.J. Pettitt, K.L. Jones, and S.A. Arslanian, *Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents. An emerging problem*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1999. **28**(4): p. 709-29.
266. Rosenbloom, A.L., J.R. Joe, R.S. Young, and W.E. Winter, *Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth*. *Diabetes Care*, 1999. **22**(2): p. 345-54.

267. Kitagawa, T., M. Owada, T. Urakami, and K. Yamauchi, *Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat*. Clin Pediatr (Phila), 1998. **37**(2): p. 111-5.
268. Saad, M.F., W.C. Knowler, D.J. Pettitt, et al., *The natural history of impaired glucose tolerance in the Pima Indians*. N Engl J Med, 1988. **319**(23): p. 1500-6.
269. Edelstein, S.L., W.C. Knowler, R.P. Bain, et al., *Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies*. Diabetes, 1997. **46**(4): p. 701-10.
270. Stumvoll, M., P.A. Tataranni, N. Stefan, B. Vozarova, and C. Bogardus, *Glucose allostasis*. Diabetes, 2003. **52**(4): p. 903-9.
271. Weiss, R., S.E. Taksali, W.V. Tamborlane, et al., *Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth*. Diabetes Care, 2005. **28**(4): p. 902-9.
272. Franks, P.W., R.L. Hanson, W.C. Knowler, et al., *Childhood Predictors of Young-Onset Type 2 Diabetes*. Diabetes, 2007. **56**(12): p. 2964-2972.
273. Weiss, R., A.M. Cali, J. Dziura, et al., *Degree of Obesity and Glucose Allostasis Are Major Effectors of Glucose Tolerance Dynamics in Obese Youth*. Diabetes Care, 2007. **30**(7): p. 1845-1850.
274. Saad, R., N. Gungor, and S. Arslanian, *Progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in a young girl: longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion assessed by the clamp technique and surrogate estimates*. Pediatric Diabetes, 2005. **6**(2): p. 95-99.
275. Moran, A., D. Jacobs, J. Steinberger, et al., *Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children*. Diabetes, 1999. **48**(10): p. 2039-2044.
276. Godsland, I.F., C. Walton, C. Felton, et al., *Insulin resistance, secretion, and metabolism in users of oral contraceptives*. J Clin Endocrinol Metab, 1992. **74**(1): p. 64-70.
277. Hollingsworth, D.R., *Alterations of maternal metabolism in normal and diabetic pregnancies: differences in insulin-dependent, non-insulin-dependent, and gestational diabetes*. Am J Obstet Gynecol, 1983. **146**(4): p. 417-29.
278. Tsibris, J.C.M., I.O. Raynor, W.C. Buhi, and Buggie, *Insulin receptors in circulating erythrocytes and monocytes from women on oral contraceptives or pregnant women near term*. J.Clin.Endocrinol.Metab., 1987. **51**: p. 711-717.
279. Caprio, S., G. Cline, S. Boulware, et al., *Effects of puberty and diabetes on metabolism of insulin-sensitive fuels*. Am J Physiol, 1994. **266**(6 Pt 1): p. E885-91.
280. Amiel, S.A., R.S. Sherwin, D.C. Simonson, A.A. Lauritano, and W.V. Tamborlane, *Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes*. N Engl J Med, 1986. **315**(4): p. 215-9.
281. Goran, M.I. and B.A. Gower, *Longitudinal study on pubertal insulin resistance*. Diabetes, 2001. **50**(11): p. 2444-50.
282. Ball, G.D.C., T.T.-K. Huang, B.A. Gower, et al., *Longitudinal Changes in Insulin Sensitivity, Insulin Secretion, and β -Cell Function During Puberty*. The Journal of Pediatrics, 2006. **148**(1): p. 16-22.
283. Caprio, S., G. Plewe, M.P. Diamond, et al., *Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity*. J Pediatr, 1989. **114**(6): p. 963-7.
284. Metzger, D.L., J.R. Kerrigan, and A.D. Rogol, *Gonadal steroid hormone regulation of the somatotrophic axis during puberty in humans Mechanisms of androgen and estrogen action*. Trends Endocrinol Metab, 1994. **5**(7): p. 290-6.
285. Arslanian, S. and C. Suprasongsin, *Testosterone treatment in adolescents with delayed puberty: changes in body composition, protein, fat, and glucose metabolism*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(10): p. 3213-20.
286. Saad, R.J., B.S. Keenan, K. Danadian, V.D. Lewy, and S.A. Arslanian, *Dihydrotestosterone treatment in adolescents with delayed puberty: does it explain insulin resistance of puberty?* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(10): p. 4881-6.
287. Weiss, R., *Insulin sensitivity and secretion: swaying the pendulum*. J Pediatr, 2006. **148**(1): p. 3-4.

288. Goran, M.I., R.N. Bergman, and B.A. Gower, *Influence of total vs. visceral fat on insulin action and secretion in African American and white children*. *Obes Res*, 2001. **9**(8): p. 423-31.
289. Kelley, D.E., F.L. Thaete, F. Troost, T. Huwe, and B.H. Goodpaster, *Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000. **278**(5): p. E941-8.
290. Boyko, E.J., D.L. Leonetti, R.W. Bergstrom, L. Newell-Morris, and W.Y. Fujimoto, *Low insulin secretion and high fasting insulin and C-peptide levels predict increased visceral adiposity. 5-year follow-up among initially nondiabetic Japanese-American men*. *Diabetes*, 1996. **45**(8): p. 1010-5.
291. Bacha, F., R. Saad, N. Gungor, J. Janosky, and S.A. Arslanian, *Obesity, regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents: race differential in diabetogenic and atherogenic risk factors*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(6): p. 2534-40.
292. Cruz, M.L., R.N. Bergman, and M.I. Goran, *Unique effect of visceral fat on insulin sensitivity in obese Hispanic children with a family history of type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 2002. **25**(9): p. 1631-6.
293. Reinehr, T., W. Kiess, T. Kapellen, and W. Andler, *Insulin Sensitivity Among Obese Children and Adolescents, According to Degree of Weight Loss*. *Pediatrics*, 2004. **114**(6): p. 1569-1573.
294. Reinehr, T. and W. Andler, *Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss*. *Arch Dis Child*, 2004. **89**(5): p. 419-422.

8 Anhang

8.1 Erklärung

Ich, Carlotta von Berghes, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Komorbidität der Adipositas im Kindes- und Jugendalter: Das metabolische Syndrom, Proinsulin, Migrationshintergrund‘ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

8.2 Lebenslauf und Publikationsliste

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Paper

2010

von Berghes C, Brabant G, Biebermann H, Krude H, Wiegand S. Proinsulin and the proinsulin/insulin ratio in overweight and obese children and adolescents: relation to clinical parameters, insulin resistance, and impaired glucose regulation. *Pediatric Diabetes*, 2011; Vol. 12 (3 pt 2): pp. 242-249.

Abstracts

09.2008

Wiegand S, **von Berghes C**, Galler A, Ernert A, Grüters-Kieslich A. Longitudinal risk factors for deterioration of insulin-resistance and development of glucose metabolism disorders in obese children and adolescents. *Hormone Research*, 2008; Vol. 70 (Suppl.1): p. 203.

07.2007

Wiegand S, **von Berghes C**, Dannemann A, Wessel T, Grüters-Kieslich A. Obese children and adolescents: prevalence of the metabolic syndrome and risk factors for the development of insulin-resistance and disorders of glucose metabolism. *Hormone Research*, 2007; Vol. 68 (Suppl.1): pp. 79-80.

09.2005

Wiegand S, Dannemann A, **von Berghes C**, Wessel T, Grüters-Kieslich A. Aspects and features of Type 2 Diabetes and the Metabolic Syndrome in obese children and adolescents. *Hormone Research*, 2005; Vol. 64 (Suppl.1): pp. 25-26.

8.3 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei allen Menschen, die mich bei der Entstehung dieser Arbeit begleitet haben.

An erster Stelle danke ich Frau Professor Dr. med. Annette Grüters-Kieslich für die Überlassung des Themas und Herrn Professor Dr. med. Heiko Krude, der im Verlauf freundlicherweise die Betreuung der Arbeit übernommen hat.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Susanna Wiegand, die durch geduldige Beantwortung sämtlicher Fragen, fachkundige Unterstützung und stets wertvolle Anregungen maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht entstanden.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Justus Welke und Frau Andrea Ernert für die kompetente Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Mein großer Dank gilt meinen Eltern - insbesondere meinem Vater - ohne deren Unterstützung die Realisierung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke herzlichst meinen Freundinnen Dr. Stephanie Bermig, Sophie Hofmann, Hanna Hübel, Kirsten Pörtner, Judith Weigand und Dr. Beate Weikert dafür, dass sie stets ein offenes Ohr für mich hatten und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Und *last but not least* möchte ich von ganzem Herzen meinem Freund Rainer danken, der immer für mich da war.

HERZLICHEN DANK!