

**Aus dem
Institut für Klinische Diabetologie des
Deutschen Diabetes Zentrums
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

Direktor: Prof. Dr. Michael Roden

**Beziehung zwischen subklinischer Inflammation, Übergewicht und
Glukosestoffwechsel in Jugendlichen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Sophie Charlotte Schneitler

2013

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich Heine Universität Düsseldorf
gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. Herder
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. Schinner

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Herder, C, **Schneitler S**, Rathmann W, Haastert B, Schneitler H, Winkler H, Bredahl R, Hahnloser E, Martin S. Low-grade inflammation, obesity, and insulin resistance in adolescents. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 4569-4574

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	
1.1.	Definition des Diabetes mellitus Typ 2	6
1.1.1.	Ätiopathogenese	6
1.1.2.	Epidemiologie.....	7
1.1.3.	Klinik und Diagnose.....	7
1.1.4.	Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen	8
1.2.	Immunaktivierung bei Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas	9
1.2.1.	Zytokine, Hormone und HOMA-IR	13
1.3.	Lebensstilabhängige Komponenten des Diabetes mellitus Typ 2.....	18
1.4.	Ziel der Arbeit	20
2.	Probanden, Material und Methoden	
2.1.	Design der Studie und Charakteristika der Probanden	
2.1.1.	Studienpopulation.....	21
2.1.2.	Blutentnahme und Verarbeitung der Blutproben	21
2.1.3.	Routinelabor.....	23
2.1.4.	Datenbank und anthropometrische Daten.....	24
2.2.	Material	
2.2.1.	Verbrauchsmaterial.....	26
2.2.2.	Geräte.....	28
2.2.3.	ELISA	28
2.2.4.	Bead-basierter Multiplex Immunoassay.....	29
2.2.5.	Sterilisation.....	29
2.2.6.	Computersoftware.....	29
2.3.	Methodik	
2.3.1.	ELISA-Prinzip.....	30
2.3.2.	ELISA-Testdurchführung.....	31
2.3.3.	ELISA-Messung und Auswertung	33
2.3.4.	Bead-basierter Multiplex Immunoassay (Luminex®)-Prinzip	33
2.3.5.	Bead-basierter Multiplex Immunoassay Testdurchführung.....	34
2.3.6.	Bead-basierter Multiplex Immunoassay Messung und Auswertung....	36
2.4.	Statistische Methoden.....	36

3.	Ergebnisse	
3.1.	Charakteristika der Studienpopulation.....	38
3.2.	Korrelation zwischen metabolischen Markern.....	40
3.3.	Korrelation zwischen Immunmarkern und metabolischen Markern	43
3.4.	Korrelation zwischen Immunmarkern	48
3.5.	Assoziation zwischen Immunmarkern und Parametern der Adipositas.....	50
3.6.	Assoziation zwischen Immunmarkern und Parametern des Glukosestoffwechsels.....	50
4.	Diskussion	
4.1.	Methodik und Charakteristika der Studienpopulation.....	55
4.2.	Immunmarker bei Jugendlichen.....	57
4.3.	Korrelation zwischen metabolischen Markern / Immunmarkern.....	59
4.4.	Korrelation zwischen Immunmarkern und metabolischen Markern.....	60
4.5.	Assoziation zwischen Immunmarkern und Parametern der Adipositas.....	61
4.6.	Assoziation zwischen Immunmarkern und Parametern des Glukosestoffwechsels	62
4.7.	Zusammenfassung der Diskussion, Stärken, Grenzen und Ausblick der Studie	64
5.	Zusammenfassung	67
6.	Literatur-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	68
7.	Abkürzungsverzeichnis	82
8.	Publikationen und Kongreßbeiträge	85
9.	Danksagung	86
10.	Eidesstattliche Versicherung	87

1. Einleitung

1.1. Definition des Diabetes mellitus Typ 2

Die Symptomatik der Zuckerkrankheit ist schon seit der Antike bekannt. Entsprechend ist das Wort „Diabetes“ griechischen Ursprungs, *διαβαίνειν* bedeutet „hindurchfließen“ (Benseler, G. et al. 1904). „Mellitus“ kommt aus dem Lateinischen und bedeutet „mit Honig versüßt“ zu *mel*, *melis*, der Honig (Heinichen, F. 1870).

Die Definition des Diabetes mellitus hat sich häufig gewandelt durch Erkenntnisgewinn der Forschung und der Wissenschaft.

Aktuell wird der Diabetes mellitus als chronische Erkrankung definiert, die bei unzureichender Insulinproduktion entsteht oder wenn Insulin im Körper nicht hinreichend gut wirken kann, beides resultierend in einer Hyperglykämie (ADA 2012).

1.1.1. Ätiopathogenese

Die Ätiopathogenese des Diabetes mellitus ist abhängig von den definierten Unterformen und wird in zwei Hauptformen unterschieden.

Der Typ 1 Diabetes entsteht durch eine β -Zellzerstörung in den Langerhansschen Inseln im Pankreas, dies führt konsekutiv zu einem Insulinmangel. Meist ist dies immunologisch verursacht. Zum Typ 1 Diabetes wird auch der latent autoimmune Diabetes im Erwachsenenalter (=LADA) gezählt, eine Mischform zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetes, die erst im Erwachsenenalter diagnostiziert wird, da durch eine Restfunktion der β -Zellen eine Ketoazidose verhindert wird (Kerner, W. et al. 2010, Kerner, W. et al. 2004).

Der Typ 2 Diabetes beruht im Wesentlichen auf zwei Pathomechanismen. Zum einen auf einer sich entwickelnden Insulinresistenz und zum anderen auf einer unzureichenden Insulinsekretion. Beide Mechanismen haben genetische Determinanten, die aktuell noch nicht vollständig erforscht sind (Kerner, W. et al. 2010, Kerner, W. et al. 2004).

Zur Entstehung eines Diabetes mellitus können noch etliche andere Ursachen führen, z. B. einige Endokrinopathien, wie das Phäochromozytom oder genetische Defekte der β -Zellfunktion, der sogenannte Maturity Onset Diabetes of the Young (=MODY) oder der Gestationsdiabetes (Kerner, W. et al. 2010, Kerner, W. et al. 2004).

1.1.2. Epidemiologie

Die epidemiologischen Daten des Diabetes mellitus zeigen weltweit eine Zunahme der Erkrankungszahlen, wobei der Prävalenzanstieg für den Typ 2 Diabetes auf eine Zunahme der Adipositas und auf die höhere Lebenserwartung von Personen mit diagnostiziertem Diabetes zurückgeführt wird. Auf Grund fehlender Langzeitstudien sind Aussagen zur Inzidenz erschwert. Die deutschen Zahlen zur Inzidenz beruhen überwiegend auf den Erkenntnissen aus dem Fallregister, das in der ehemaligen DDR zu Diabetes mellitus geführt wurde.

In Deutschland wird davon ausgegangen, dass ca. 5% aller Diabetespatienten an einem Typ 1 Diabetes leiden, eingerechnet der LADA-Diabetiker. Laut der American Diabetes Association sind dies in Amerika ca. 5-10%. Die restlichen 90-95% sind Typ 2 Diabetiker.

Eine weitere und relativ große Gruppe umfasst den Gestationsdiabetes, dieser tritt in Deutschland in 1-5% aller Schwangerschaften auf. Die American Diabetes Association gibt diesen Anteil mit 4% aller Graviditäten für die USA an und beschreibt eine Prävalenz von 1-14% in Abhängigkeit von der Studiengruppe. (Giani, G. et al. 2004, American Diabetes Association 2006, Kerner, W. et al. 2004).

Bestätigt jedoch wird die eher dürftige deutsche Statistik aus dem Ausland. Es liegen Zahlen vor, die besagen, dass das voraussichtliche Lebenszeitrisko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus für Neugeborene im Jahr 2000 in den USA zwischen 32,8 und 38,5% liegt, dies in Abhängigkeit des Geschlechtes, wobei keine Differenzierung des Diabetestyps getroffen wird (Venkat Narayan, K. et al. 2003). Zusätzlich zeigt sich aktuell durch die steigende Zahl der Diabetesfälle eine Veränderung der Todesursachenstatistik, mittlerweile ist Diabetes mellitus die sechs häufigste Todesursache in den USA (Best, L. et al. 2005.).

1.1.3. Klinik und Diagnose

Die Klinik besteht vor allem in den Symptomen Hyperglykämie, Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust, wobei diese Symptomatik in Gänze meist nur für den Typ 1–Diabetiker zutrifft. Ein Typ 2 Diabetes verursacht häufig geringe Beschwerden und wird oft erst bei auftretenden Sekundär-Komplikationen diagnostiziert, wie z. B. im Laufe der Abklärung einer Mikroangiopathie oder nach einem Herzinfarkt.

Die Diagnosestellung des Diabetes mellitus hat sich nach der Erstellung der Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft 2010 verändert. Nach Anamnese und ggf. Durchführung eines Diabetes-Risiko Testes wird der HbA1c bestimmt, sollte dieser >6,5% liegen, ist die Diagnose Diabetes mellitus bereits gestellt. Sollte dieser jedoch im Graubereich liegen, d. h. zwischen 5,7-6,4%, wird ein Nüchternblutzucker bestimmt oder ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. In Abhängigkeit dieser Ergebnisse, d. h. bei einer abnormen Nüchternglukose von >126 mg/dl im venösen Plasma oder einer gestörten 2-Stunden-Glukose von >200 mg/dl im OGTT ist die Diagnose Diabetes mellitus abschließend zu stellen. Bei einem HbA1c Wert von <5,7% ist ein Diabetes mellitus unwahrscheinlich. Bei einem Gelegenheits-Plasmaglukosewert von >200 mg/dl gilt die Diagnose eines Diabetes mellitus als gesichert. (Kerner, W. et al. 2004, Kerner, W. et al. 2010, American Diabetes Association 2006).

1.1.4. Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen

Der Typ 2 Diabetes bei Kindern wurde bislang als selten angesehen. In den letzten Jahren wurde jedoch parallel zum Anstieg des Übergewichtes und der Adipositas im Kindes- und Jugendalter ein Anstieg der Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 für diese Gruppe registriert. In Deutschland sind 7-9% der Kinder adipös, die als übergewichtig geltenden Kinder sind in dieser Zahl nicht eingeschlossen (Kapellen, T. et al. 2007).

Populationsbezogene Schätzungen gingen 2002 von einer Inzidenz für einen Typ 2 Diabetes bei Kindern von 1,57/100.000 Personenjahre aus. In Baden-Württemberg wurde 2004 eine Prävalenz in der Gruppe der 0-20 Jährigen von 2,3/100.000 errechnet (Holterhus, P. et al. 2009). Anhand der Daten der DPV-Wiss Datenbank wurde für Deutschland nachgewiesen, dass eine vergleichbare Prävalenz bezüglich der Neudiagnose eines Typ 2 Diabetes mellitus vorherrscht, wie in den anderen großen europäischen Ländern in der Gruppe der 0-20 Jährigen. Diese ist damit niedriger als in den USA oder in Japan (Schober, E. et al. 2005). In den USA wurde für den Zeitraum 2002-2005 eine Inzidenz angegeben von 8,9 Neuerkrankungen je 100.000 Personenjahre für die bis zu 20 Jährigen für einen Typ 2 Diabetes mellitus (National Diabetes Fact Sheet 2011). Nicht alleine das Übergewicht ist ein Prädispositionsfaktor, zusätzlich kommt die positive Familienanamnese für einen Diabetes mellitus hinzu und die Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppen,

wie z. B. den Pima-Indianern, Afroamerikanern, Ostasiaten oder Hispaniern (Kapellen, T. et al. 2007, Holterhus, P. et al. 2009). Bei den Kindern dieser Gruppen wurde nachgewiesen, dass der Basalinsulinspiegel signifikant höher ist als bei Kindern anderer ethnischer Gruppen, dies als unabhängiger Risikofaktor vom Übergewicht (Kiess, W. et al. 2003). Dazu kongruent wurde im Vereinigten Königreich errechnet, dass das Risiko an einem Typ 2 Diabetes zu erkranken 13,5-mal größer ist für ein asiatisches Kind als für ein europäisches Kind (Zachary, T. et al. 2004). Aber auch intrauterine Faktoren, wie ein mütterlicher Gestationsdiabetes oder ein 'Small-for-date-Baby', spielen bei der Entstehung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen eine Rolle.

Zur Diagnose kommt es meist nach dem 10. Lebensjahr bzw. in der mittleren bis späteren Pubertätsphase. Mädchen sind 1,7-mal häufiger betroffen als Jungen (Holterhus, P. et al. 2009, Reinehr, T. et al. 2005a, Alberti, G. et al. 2004).

Die Symptomatik des Typ 2 Diabetes bei Kindern ist denen des Erwachsenen ähnlich, auch hier zeigt sich ein langsamer Beginn, z. T. extremes Übergewicht und eine milde Polyurie bzw. Polydipsie. Ein Großteil hat Verwandte mit einem Typ 2 Diabetes. Bei Kindern können schon Zeichen der Insulinresistenz anhand von Symptomen wie einer Acanthosis nigricans, eines polyzystischen Ovarialsyndroms, Bluthochdruck oder Fettstoffwechselstörungen nachgewiesen werden. Die Symptome sind jedoch abhängig von der Volkszugehörigkeit (Reinehr, T. 2005a, Reinehr, T. et al. 2005b, Kapellen, T. et al. 2007, Holterhus, P. et al. 2009). In 60-90% der Typ 2 Diabetes Fälle wurde z. B. eine Acanthosis nigricans nachgewiesen, dies jedoch nur in Ethnien wie z. B. der Afroamerikaner oder Indianer. Bei anderen Völkern, z. B. den Japanern, ließ sich dieser Befund nicht erheben (Alberti, G. et al. 2004).

Zusätzlich zeigen viele Kinder bei Diagnosestellung auch schon Zeichen von Folgeerkrankungen, wie z. B. einer Retinopathie (Arslanian, S. 2002).

1.2. Immunaktivierung bei Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas

Dem Typ 2 Diabetes mellitus geht meist ein jahrelanger Prozess der subklinischen Inflammation voraus, der über ein metabolisches Syndrom und eine Insulinresistenz, d. h. der fehlenden Möglichkeit des Insulins, über den Stoffwechselweg seiner physiologischen Aktivität nachzukommen, mit einem Diabetes mellitus Typ 2 endet.

Verschiedene Stoffwechselwege können zu einer Insulinresistenz beitragen, wobei diese von vielen Faktoren abhängen können. Mittlerweile ist es erwiesen, dass das Fettgewebe Adipöser durch eine subklinische Inflammation charakterisiert ist und dass dies einen der Schlüssel der Insulinresistenz darstellt. Oft konnte bei adipösen Studienteilnehmern ein erhöhter Spiegel des Akute-Phase-Proteins CRP (C-reaktives Protein) nachgewiesen werden (Oliveira, A. et al. 2008, Garanty-Bogacka, B. et al. 2005.). Auch Pickup et al. 1998 beschreibt, dass bei Typ 2 Diabetikern erhöhte Konzentrationen von CRP, Serum Amyloid A, Cortisol und Interleukin (IL)-6 im Blut vorliegen.

Eine Gewichtszunahme führt zu vermehrtem Fettgewebe und einer Größenzunahme der Adipozyten durch Abspeicherung von Triglyzeriden. Dabei wird in den Fettdepots, wie dem subkutanen Fettgewebe, eine gesteigerte Lipolyse betrieben, indem die Insulinwirkung unterdrückt wird. Es entstehen vermehrt zirkulierende gelöste gesättigte Fettsäuren und Glycerol, resultierend daraus eine verminderte Sauerstoffversorgung der Adipozyten entsprechend einer Mikrohypoxie (Abb.1). Dies induziert in den Adipozyten eine verstärkte Belastung des endoplasmatischen Retikulums (ER-Stress), dies kann ggf. bis zum Tod des Adipozyten gehen und eine inflammatorische Antwort induzieren, indem proinflammatorische Zytokine ausgeschüttet werden. Zusätzlich kommt es zu einer Rekrutierung von Knochenmarksmakrophagen, die einen M1-Aktivationsstatus besitzen können und proinflammatorische Zytokine auslösen, diese aktivieren neben den zirkulierenden freien Fettsäuren intrazelluläre Stoffwechselwege in den Nachbarzellen (Abb.1). Die dabei hauptsächlich aktivierten Kinasen sind c-Jun N-terminale Kinasen (JNK) und I κ B-Kinasen (IKK). Diese führen zu einer Inhibition durch Serin Phosphorylierung des Insulin Rezeptor Substrates-1 (IRS-1) und interferieren so mit der Signalweiterleitung, die durch Bindung von Insulin an den Insulinrezeptor ausgelöst wird (Abb.1).

Zusätzlich können Intermediärprodukte freier Fettsäuren ebenfalls die Stoffwechselwege der JNK und IKK aktivieren sowie die Stoffwechselwege mTOR/p70S6K (mammalian target of rapamycin) oder novel Proteinkinase C/conventional Proteinkinase C (nPKC/cPKC), aus denen auch eine Insulinresistenz resultiert.

Ein weiterer Stoffwechselweg der IKK beeinflusst die Phosphorylierung von I κ B. Dieser Abbau löst die Translokation des Transkriptionsfaktors NF κ B aus, mit

Verstärkung der inflammatorischen Antwort und Inhibierung der Expression des Adipozyten-Transkriptionsfaktors PPAR (peroxisome-proliferator activated receptor). Der Tumornekrosefaktor (TNF)- α ist ebenfalls in der Lage, Einfluss auf die PPAR γ -Expression zu nehmen über die Aktivierung von NF κ B und Aktivator-Protein-1 (AP-1). PPAR ist mitunter einer der Schlüsselrezeptoren der Insulinresistenz bzw. in der Therapie eines Diabetes mellitus Typ 2, da es in mehreren Isoformen vorliegt, die z. T. Einfluss nehmen auf die Insulinsensitivität (PPAR γ) und die Fettstoffwechselregulation (PPAR α). Dies ist auch ein Weg der Diabetestherapie, indem der PPAR γ -Agonismus als Insulin-Sensitizer ausgenutzt wird.

Über die vielfältigen, z. T. vorbeschriebenen Mechanismen kommt es zu einer Insulinresistenz der Adipozyten und einer Exazerbation der Inflammation mit systemischer Insulinresistenz. (Stumvoll, M. et al. 2005, Schenk, S. et al. 2008, Wellen, K. et al. 2005, Shoelson, S. E. et al. 2006, Schwarzenberg, S., Sinaiko, A. 2006, Guilherme, A. et al. 2008, Fulop, T. et al. 2006).

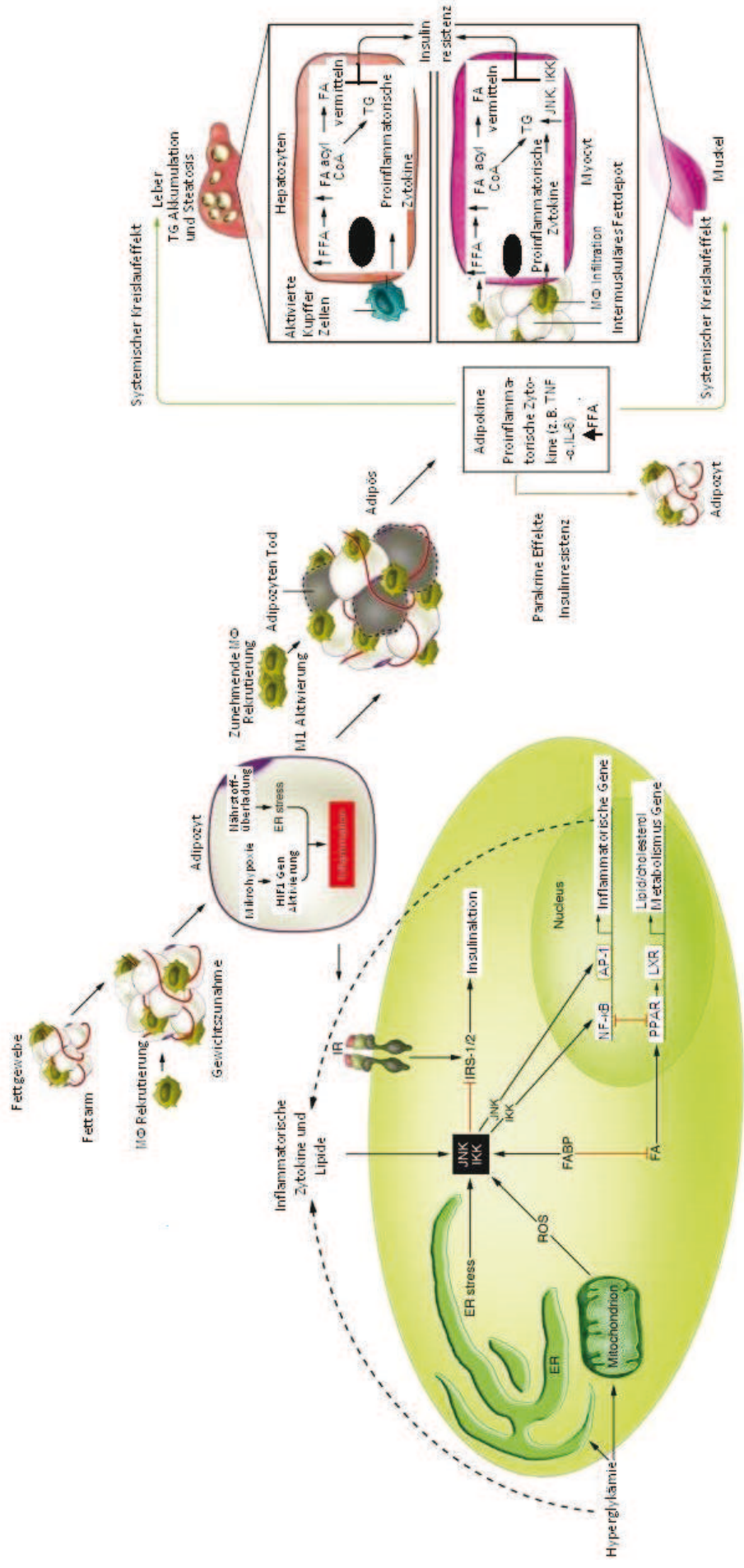


Abb. 1: Mechanismen der Insulinresistenz

ER: Endoplasmatisches Retikulum, ROS: reactive oxygen species, IR: Insulinrezeptor, FAPB: fatty acid-binding protein, AP-1: phosphorylating activator protein-1, LXR: Ligands of the liver x receptor, NF-κB: nuclear factor-κB, PPAR: peroxisome-proliferator activated receptor, Mφ: Makrophagen, FFA: freie Fettsäuren, TG: Triglyceride, FA: Fettsäuren, Modifiziert aus den Abbildungen: Figure 4 aus Inflammation, stress and diabetes, Wellen K. et al. 2005 und Figure 2 aus Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation, Schenk, S. et al. 2008.

1.2.1. Zytokine, Hormone und HOMA-IR

1976 wurde der Begriff der Zytokine durch Cohen geprägt, der Botenstoffe, die z. T. bereits zuvor beschrieben worden waren, unter dem Sammelbegriff „Zytokine“ zusammenfasste. Jede kernhaltige Zelle kann Zytokine produzieren, wobei diese in der Lage sind, autokrin, parakrin oder endokrin zu wirken.

Zytokine dienen der interzellulären Kommunikation und erfüllen mannigfaltige Aufgaben, wie z. B. als Mediatoren von Entzündungsprozessen, Wachstumsstimulation, Zelldifferenzierung oder der Hämatopoese. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass Infektionserkrankungen, maligne Prozesse und Autoimmunerkrankungen von Zytokinen beeinflusst werden und dass über diesen Weg eine Therapie der Erkrankungen ermöglicht werden kann.

Eine sinnvolle einheitliche Klassifikation der Zytokine scheitert an der Multifunktionalität vieler Zytokine. Inhaltlich lassen sich jedoch sieben Zytokinfamilien differenzieren:

- Interleukine: IL-6, IL-18
- Interferone: IFN- γ , IFN- α
- Kolonie-stimulierende Faktoren: G-CSF, Erythropoetin
- Tumornekrosefaktor: TNF- α , TNF- β
- Transforming growth factor: Inhibin, Activin
- Chemokine: MCP-1, IL-8, IP-10, Eotaxin
- Wachstumsfaktoren: Insulin-like growth factor, Fibroblast growth factor

(Thomas, L. 2005, Balkwill, F. 2000, Cohen, S. 1976, Lata, S., Raghava, G. 2008, Ozaki, K., Leonard, W. 2002).

Interleukin-6 (IL-6):

Interleukin-6 gehört zur Gruppe der inflammatorischen Zytokine und wird sowohl von Immunzellen als auch von Endothel-/Epithelzellen gebildet. Auch im weißen Fettgewebe konnte eine IL-6 Produktion nachgewiesen werden. IL-6 wirkt über Membranrezeptorkomplexe, die mindestens eine Untereinheit Glykoprotein gp130 enthalten. Zusätzlich kann ein natürlich auftretender löslicher (s)IL-6R Rezeptor genutzt werden, der nach Bindung von IL-6 einen Komplex mit gp130 bildet und auf diesem Weg eine zelluläre Reaktion auslöst.

Im Rahmen von Entzündungsprozessen ist IL-6 vor allem involviert bei akuten Entzündungsreaktionen oder Verletzungen und ist daher ein guter Entzündungs-/

Sepsismarker. IL-6 spielt jedoch nicht nur im erworbenen Immunsystem eine Rolle, sondern ist auch beteiligt an Reaktionen des angeborenen Immunsystems.

Über eine vermehrte Expression von Suppressor of cytokine signalling-3-Proteinen (SOCS-3) ist ein Effekt des IL-6 in der Insulinkaskade nachweisbar und einer daraus resultierenden Modifikation der Insulinsensitivität (Stumvoll, M. et al. 2005, Jones, S. 2005, Bastard, J. et al. 2006, Heinrich, P. et al. 2003, Thomas, L. 2005).

Interleukin-18 (IL-18):

Interleukin-18 kommt aus der Gruppe der IL-1-Zytokin Superfamilie und wurde zunächst als Interferon- γ -induzierender Faktor bekannt. IL-18 wird in vielen Zellen produziert, u. a. auch in Kupffer-Zellen oder Adipozyten. Nachweisbar ist es bei vielfältigen Prozessen, u. a. im angeborenen und erworbenen Immunsystem, bei Autoimmunerkrankungen oder bei diversen viralen und bakteriellen Infektionserkrankungen. Auch beim Diabetes mellitus scheint IL-18 eine Rolle zu spielen. Nachweisbar sind erhöhte Serumspiegel im subklinischen Stadium der Erkrankung, sowie bei adipösen Patienten im Fettgewebe. Übereinstimmend damit zeigte sich in einer chinesischen Studie, dass es eine Assoziation gibt zwischen erhöhten IL-18 Spiegeln und der Prävalenz eines metabolischen Syndroms. Dies unabhängig von Lebensstilfaktoren, wobei der Definition des metabolischen Syndroms die Leitlinien der National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for Asian-Americans zugrunde lagen (Sun, L. et al. 2011). IL-18 wird als Vorläufer (Pro-IL-18) produziert, erst durch enzymatische Spaltung durch Caspase-1 entsteht ein aktives IL-18. Im Rahmen eines negativen Feedbackmechanismus bindet das IL-18 bindende Protein (IL-18BP) an das aktivierte IL-18 und inaktiviert dieses wieder. Bindet dieses jedoch zuvor an den IL-18 Rezeptor (IL-18R), ist unter Zuhilfenahme von IL-2 die Stimulation einer Th2-Antwort möglich oder unter Mithilfe von IL-12 eine Th1-Antwort und darüber die Produktion von Interferon- γ (IFN- γ). (Trøseid, M. et al. 2010, Gracie, J. et al. 2003).

Tumornekrosefaktor- α (TNF- α)

Tumornekrosefaktor- α gehört zu den inflammatorischen Zytokinen und ist klassifiziert in der Familie der TNF Superfamilie. Produziert wird es von Immunzellen wie z. B. Makrophagen, aber auch vom Endothel. Bei den Liganden der TNF Superfamilie handelt es sich um Typ II Transmembran-Proteine.

Einleitung

Wie viele der anderen Zytokine auch erfüllt TNF- α eine Vielzahl von Aufgaben, insbesondere jedoch bei der Induktion der Tumorzellapoptose, bei Autoimmunerkrankungen wie z. B. den chronischen entzündlichen Darmerkrankungen oder bei akuten Entzündungsprozessen/Sepsis. In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass TNF- α in der Lage ist, die Lipolyse der Adipozyten zu steigern. Dies wiederum erhöht den Anteil der freien Fettsäuren, die ebenfalls in die Signalkaskade des Insulins eingreifen und u. a. die Glukoneogenese der Leber stimulieren. (Stumvoll, M. et al. 2005, Thomas, L. 2005, Hehlhans, Th. & Pfeffer, K. 2005., Pfeffer, K. 2003, Pickup, J. et al. 1998)

Chemokine:

Chemotaktische Zytokine, kurz Chemokine genannt, sind Signalproteine, die mittels einer von ihnen induzierten Signalkaskade in der Lage sind, Leukozyten zu aktivieren bei Gewebeschäden, Entzündung oder in Gegenwart artfremder Antigene.

Es sind annähernd 50 Chemokine bekannt und 20 dazugehörige Rezeptoren. Eingeteilt werden Chemokine in vier Familien, die definiert werden anhand der Muster der vorhandenen Cysteinreste und der entsprechenden Disulfidbrücken (C, CC, CXC, CX3C).

Autoimmunerkrankungen und Tumorerkrankungen konnten mit Chemokinen und deren entsprechenden Rezeptoren in Zusammenhang gebracht werden, so wurde z. B. für MCP-1 (CCL2) eine Assoziation zu Diabetes und zu Adipositas beschrieben (Fernandez, E. et al. 2002, Allen, S. et al. 2007).

MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1, CCL2)

Monocyte chemoattractant protein-1 gehört in die Gruppe der CC-Chemokine, die mononukleäre Zellen zu Orten der Inflammation ziehen. Produziert wird es u. a. in menschlichen Adipozyten. Wirkung hat MCP-1 vor allem auf Monozyten, T-Gedächtniszellen, Basophile sowie dendritische Zellen.

Nachweislich ist vor allem die Skelettmuskulatur anfällig für eine Störung des Insulinsignalweges bei Vorliegen von MCP-1. Aber auch für Adipozyten zeigte sich, dass MCP-1 in der Lage ist, an diesen Zellen eine Insulinresistenz auszulösen. Zusätzlich veranlasst MCP-1 ein Einwandern der Makrophagen in das Fettgewebe und unterhält damit eine Inflammation des Fettgewebes. Daraus resultiert die Rolle des MCP-1 bei der Entwicklung des Diabetes mellitus, sowie vor allem bei der

Einleitung

Entstehung einer Atherosklerose, insbesondere bei Vorliegen eines Diabetes mellitus (Carr, M. et al. 1994, Liu, Z. H. et al. 2011, Charo, I. et al. 2006, Herder, C. et al. 2006, Sell, H. et al. 2006., Sell, H. & Eckel, J. 2007).

Interleukin-8 (CXCL8)

Interleukin-8 (IL-8) ist ein proinflammatorisches Protein, das zu der Familie der CXC-Chemokine gezählt wird und 1987 entdeckt wurde. Inaktivität des IL-8 wird nachgewiesen nach Abbau der Disulfidbrücken. Es besitzt die Fähigkeit, Leukozyten an Orte akuter Entzündungsprozesse zu locken. Vermutet wird ebenfalls die Fähigkeit der Angiogenese, indem Monozyten aktiviert werden und zu Gefäßprozessen gesandt werden.

Nachgewiesen wurden auch erhöhte IL-8-Spiegel in adipösen Patienten im Vergleich zu nicht adipösen Patienten. Auch bei Diabetes Typ 2 Patienten konnten erhöhte Spiegel von IL-8 nachgewiesen werden. Erhöhte IL-8-Spiegel wurden ebenfalls bei Patienten mit Psoriasis oder Rheumatoider Arthritis gemessen. (Charo, I. et al. 2006, Rajarathnam, K. et al. 1994, Baggiolini, M. et al. 1992, Herder, C. et al. 2006, Kim, C. et al. 2006).

IP-10 (Interferon-inducible Protein 10, CXCL10)

Interferon-inducible Protein 10 gehört in die Gruppe der CXC-Chemokine, die an den CXCR3-Rezeptor binden und u. a. von Adipozyten sezerniert werden. Interferon- γ kann in Abhängigkeit von verschiedenen Comediators IP-10 vermehrt ausschütten. IP-10 zeigt vor allem seine stimulierende Wirkung auf Monozyten und Th1-Zellen, diese vor allem unterstützend bei der Adhäsion an endothelialen Zellen und hat einen inhibierenden Effekt auf die Angiogenese. Es konnte gezeigt werden, dass IP-10 zusätzlich einen apoptotischen Effekt auf β -Zellen hat, indem als Rezeptor hier nicht CXCR3 genutzt wird, sondern der Toll like Rezeptor 4. Wobei der Nachweis geführt werden konnte, dass IP-10 nicht nur bei Diabetikern in den β -Zellen vorkommt, sondern auch bei adipösen Nichtdiabetikern. (Paroni, F. et al. 2009, Schulthess, F. et al. 2009, Neville, L. et al. 1997, Angiolillo, A. et al. 1995)

Adiponektin:

Adiponektin ist ein Hormon, das von Adipozyten produziert wird und über die Stimulation der Phosphorylierung der 5'-AMP-aktivierten-Proteinkinase (AMPK)

Einleitung

Einfluss nimmt auf die Insulinsensitivität und den Fettstoffwechsel. Nachgewiesen wurden antidiabetische, antiinflammatorische und antiatherosklerotische Eigenschaften.

Beobachtet wurde, dass der Plasmaspiegel von Adiponektin erniedrigt ist bei viszeraler Adipositas, Typ 2 Diabetes mellitus und Koronarsklerose. Wohingegen bei Patienten mit Anorexia nervosa oder Typ 1 Diabetes mellitus die Spiegel erhöht sind. Zusätzlich ist Adiponektin ein Gegenspieler von TNF- α , indem die Expression des TNF- α in der Leber und den Makrophagen herunter reguliert wird.

Genetische Variationen des Adiponektins resultieren im Typ 2 Diabetes mellitus. (Yamauchi, T. et al. 2002., The UniProt Consortium 2012, Diez, J. et al. 2003, Fulop, T. et al. 2006).

Insulin:

1921/22 entdeckten der kanadische Chirurg F. Banting und der Medizinstudent Ch. Best Insulin durch die Isolierung des Hormones aus den Inselzellen des Pankreas. Insulin ist ein Hormon, das in Form eines Vorläuferhormones in den β -Zellen des Pankreas gebildet wird und in Granula als Proinsulin abgespeichert wird bis zur Sekretion in die Pfortader. Das als Dipeptid vorliegende Hormon wirkt im Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsel mit. Ein Mangel an Insulin oder eine vorliegende Insulinresistenz des Zielgewebes führt zur Erkrankung an einem Diabetes mellitus Typ 1, respektive Typ 2 (Das, A. 2011, Shah, S. 2011, Karamitsos, D. 2011, Thomas, L. 2005).

Homeostasis-Model-Assessment-Test-Insulin resistance (HOMA-IR):

Der Homeostasis-Model-Assessment-Test-Insulin resistance dient zur Abschätzung einer Insulinresistenz und basiert auf einem computergestützten Modell, das 1985 unter diesem Namen erläutert wurde.

Der HOMA-IR wird errechnet über Glukose und Insulin. Die Werte werden bestimmt aus morgendlichem Nüchternblut.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Insulin (mU/l)} \times \text{Glukose (mmol/l)}}{22,5}$$

Wenn eine Insulinresistenz vorliegt, beträgt der Quotient $\geq 4,3$. Gesunde Personen haben einen HOMA-IR von 1. Bei adipösen Kaukasiern findet man im Mittel einen Wert von 2,1 (Thomas, L. 2005, Matthews, D. et al. 1985.). Allerdings sind diese Grenzwerte nicht genau definiert und werden klinisch nur selten verwendet.

1.3. Lebensstilabhängige Komponenten des Diabetes mellitus Typ 2

Neben genetischen Faktoren gibt es einige lebensstilabhängige Komponenten, die Prädiktoren für einen Typ 2 Diabetes mellitus sind.

Am relevantesten ist sicherlich die Adipositas. In einer norwegischen Studie wurde der Zusammenhang zwischen erhöhtem BMI im heranwachsenden Alter und der Mortalität im mittleren Alter ermittelt. Dabei zeigte sich, dass ein erhöhter BMI in der Jugend auch ein erhöhtes Risiko der Sterblichkeit im mittleren Alter beinhaltet, ohne dass auf die Todesumstände näher eingegangen wurde (Engeland, A. et al. 2003). Es konnte jedoch spezifiziert in mehreren Studien nachgewiesen werden, dass die Adipositas ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus ist (Franks, P. et al. 2007, Arslanian, S. 2002, Goran, M.I. et al. 2003). In einer US-amerikanischen Studie konnte dargestellt werden, dass die Adipositas der wichtigste Risikofaktor für eine Insulinresistenz ist, davon war weder das Geschlecht noch Alter oder Ethnie abhängig (Lee, J. et al. 2006a). Kongruent dazu wurde in Finnland ermittelt, dass mit steigenden Zahlen von Diabetes Typ 2 Fällen auch die Adipositasrate im Land zunahm (Lammi, N. et al. 2007). Für Heranwachsende konnte im Kinder- und Jugendgesundheitssurvey in Deutschland (KiGGS 2006) dargestellt werden, dass über alle Altersgruppen verteilt Übergewicht und Adipositas vorhanden waren und dass die Häufigkeit mit zunehmendem Alter ansteigt. Zusätzlich zeigte sich, dass das Körpergewicht auch abhängig ist von dem sozialen Status, einem Migrationshintergrund und u. a. auch vom Körpergewicht der Eltern (Kurth, B.-M. 2006). Dies bestätigte sich auch in der Princeton School District Study, bei der nachgewiesen werden konnte, dass ein niedrigeres Bildungsniveau der Eltern Einfluss auf eine zunehmende Insulinresistenz hat und dass dies vor allem bei adipösen Kindern zutrifft (Goodman, E. et al. 2007). In der British Women's Heart and Health Study konnte aufgezeigt werden, dass Frauen auch bei Aufstieg aus einer niedrigen sozialen Schicht in der Kindheit im Alter ein erhöhtes Risiko für eine Insulinresistenz behalten (Lawlor, D. et al. 2002). In den Vereinigten Staaten wurde in Einwanderungsstudien nachgewiesen, dass ein höheres Einkommen einhergehend

mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einen Typ 2 Diabetes mellitus zu entwickeln (van Dam, R. 2003), wohingegen auch für vorliegende Armut gezeigt wurde, dass erhöhte Raten von Diabetes mellitus auftreten (Green, C. et al. 2003). Neben dem Bildungsniveau konnte auch für das Miteinander in den Familien ein Einfluss auf die metabolische Dysregulation nachgewiesen werden (Lehman, B. et al. 2005). Somit lässt sich zusammenfassend feststellen, dass zu den lebensstilabhängigen Komponenten des Diabetes mellitus Typ 2 auch sozioökonomische Faktoren zählen. Zusätzlich zu sozioökonomischen Faktoren ließ sich nachweisen, dass auch einzelne Nahrungsbestandteile Einfluss auf das Risiko haben, an einem Typ 2 Diabetes mellitus zu erkranken. Es konnte ermittelt werden, dass differenzierte Diäten mit vermehrter Zufuhr von Gemüse und mehrfach ungesättigten Fetten mit einem verringerten Risiko für einen Typ 2 Diabetes mellitus einhergingen, zusätzlich zeigte sich, dass zunehmendes Essen von Schrot zu einer besseren Insulinempfindlichkeit führte (van Dam, R. 2003).

Weiter konnte mit der zunehmenden Adipositasrate auch ein Nachlassen der physikalischen Aktivität nachgewiesen werden. Für die US-amerikanische Population konnte bewiesen werden, dass weniger Bewegung und Adipositas ein erhöhtes Risiko bergen, einen Typ 2 Diabetes mellitus zu entwickeln (Arslanian, S. 2002). Außerdem zeigte sich, dass langes Fernsehen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Typ 2 Diabetes mellitus einherging (van Dam, R. 2003). In Studien konnte dokumentiert werden, dass körperliche Bewegung die Insulinresistenz senken kann und damit das Erkrankungsrisiko an einem Typ 2 Diabetes mellitus (Goran, M.I. et al. 2003).

Viele Studien beschäftigten sich mit dem Einfluss von Alkohol oder Rauchen auf das Risiko einen Typ 2 Diabetes mellitus zu entwickeln. Dazu zeigte sich, dass z. B. im Falle des Alkohols in Abhängigkeit der Menge des konsumierten Alkohols ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus entstand (van Dam, R. 2003). Durchschnittlicher Konsum geringer Mengen von Alkohol hatte dagegen eine protektive Wirkung hinsichtlich der Entwicklung eines Typ 2 Diabetes (Baliunas, D. et al. 2009). Hinsichtlich des Rauchens zeigte sich, dass Nikotinabusus mit einem erhöhten Risiko für einen Typ 2 Diabetes mellitus einherging (Willi, C. et al. 2007).

1.4. Ziel der Arbeit

Diabetes mellitus Typ 2 wird in der heutigen Zeit zu einem zunehmenden gesundheitlichen Problem, nicht nur unter ökonomischen Gesichtspunkten ist dies eine belastende Erkrankung für die Zukunft.

Seit längerem wird diskutiert, dass eine chronische Inflammation im Fettgewebe zur Entwicklung der Insulinresistenz und des Diabetes mellitus beitragen kann. Die vorliegenden Daten beruhen jedoch fast ausschließlich auf Studien mit Personen im Erwachsenenalter. Um die Beziehung zwischen Übergewicht, Inflammation und Insulinresistenz im Jugendalter besser zu verstehen, wurde dieser Zusammenhang im Rahmen der Schulentlassuntersuchung in Düsseldorf bei Schulabgängern der Düsseldorfer Haupt- und Sonderschulen 2005 analysiert. Im Einzelnen sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- (1) Finden sich bereits bei Jugendlichen Assoziationen zwischen Adipositasmaßen und Immunmediatoren, die bei Erwachsenen mit höherem Diabetesrisiko assoziiert sind?
- (2) Sind diese Immunmediatoren auch mit Parametern des Glukosestoffwechsels (Glukose, Insulin, Insulinresistenz) assoziiert?
- (3) Sind die Assoziationen zwischen Immunmediatoren und Glukosestoffwechsel Adipositas unabhängig?

2. Probanden, Material und Methoden

2.1. Design der Studie und Charakteristika der Probanden

2.1.1. Studienpopulation

Bei der Studie handelt es sich um eine Querschnittstudie bei Schulabgängern der Düsseldorfer Haupt- und Sonderschulen. Diesen wurde 2005 durch eine Kooperation des Düsseldorfer Gesundheitsamtes mit dem Deutschen Diabetes-Zentrum zum Zeitpunkt der regulär stattfindenden Schulentlassuntersuchung die Möglichkeit geboten, eine zusätzliche Untersuchung mit Einschluss einer Blutentnahme zu erhalten.

Insgesamt wurden bei der Schulentlassuntersuchung fast 1200 Schulabgänger untersucht, davon konnten jedoch einige keine Einwilligung der Erziehungsberechtigten zur erweiterten Untersuchung nachweisen oder willigten selbst nicht ein. 77 Probanden fielen aus der Studie heraus, weil nachträglich das Einverständnis zur Untersuchung des Blutes, respektive vor der Blutentnahme zurückgezogen wurde. Für fast 800 Probanden lagen die vollständigen Daten und die Einwilligung für die Blutentnahme vor. Aus dieser Gruppe mussten noch 90 Probanden ausgeschlossen werden, da deren Blutentnahme zu spät im Tagesverlauf erfolgte oder die Probanden nicht nüchtern waren, einen akuten Infekt oder eine chronische Erkrankung hatten oder zum Zeitpunkt der Untersuchung Tabletten einnahmen. Es ergab sich abschließend ein Basisdatensatz von 721 Probanden, bei denen alle epidemiologischen Daten, d. h. Geschlecht, Alter, Körpergröße, Körpergewicht, Body Mass Index (BMI), Taillenumfang und Blutdruck vorlagen und eine auswertbare Blutentnahme durchgeführt worden war. Von 202 Jugendlichen lagen keine Serumproben für immunologische Analysen vor, so dass die vorliegende Studie auf dem Material von 519 Schülern und Schülerinnen beruht (Abb.2).

2.1.2. Blutentnahme und Verarbeitung der Blutproben

Bei Vorliegen einer schriftlichen Einwilligung der Erziehungsberechtigten und der Jugendlichen wurde eine Blutentnahme vorgenommen, sofern die Jugendlichen nüchtern waren, dazu keine Vorerkrankungen und keine regelmäßige Medikamenteneinnahme angaben. Als nüchtern im Sinne der Studie galten die Probanden, die für mindestens zehn Stunden vor der Untersuchung eine Nahrungs-

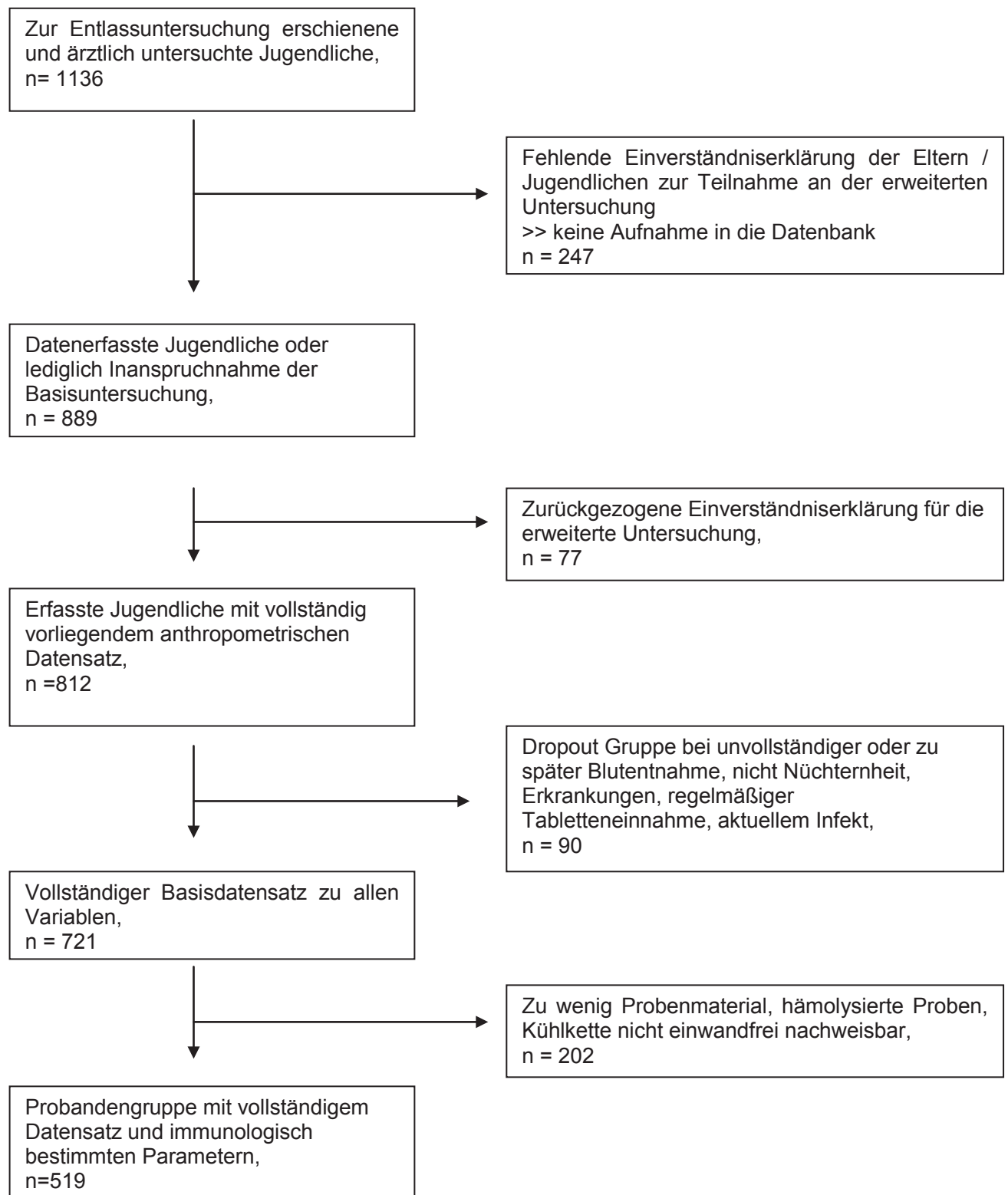


Abb. 2: Flussdiagramm der Gewinnung der Studienpopulation

karenz und Nikotinkarenz eingehalten, sowie seit dem Morgen lediglich Wasser oder ungesüßten Tee zu sich genommen hatten.

Es wurden eine Blutserumprobe, eine EDTA–Probe und eine Blutkapillare venösen Blutes entnommen. Die Blutserumprobe wurde in dem Röhrchen VT-100SU entnommen, dieses Röhrchen enthält keine chemischen Zusätze und hat ein Volumen von 10 ml. Aus der Blutserumprobe wurden folgende Parameter bestimmt: Triglyzeride, Cholesterin, HDL-Cholesterin, Harnsäure, Glutamatoxalacetat-transaminase (GOT), Glutamatpyruvattransaminase (GPT), Gamma–Glutamyltranspeptidase (GGT). Zusätzlich wurden aus der Blutserumprobe auch die immunologischen Parameter (IL–6, IL-8, IL-18, IP-10, Adiponektin, TNF- α , MCP-1) und Insulin bestimmt. Das VT-053STK-Röhrchen (3 ml) enthält als Zusatz Ethylendiamintetraacetat (0,06 ml) und wurde für die HbA1c-Messung benötigt. Für die Blutzuckermessung wurde eine Glaskapillare mit einem Volumen von 10 μ l verwendet.

Die Proben wurden überwiegend direkt weiterverarbeitet. Nach Zentrifugation mit 2520 g und Abserung erfolgte eine sofortige Messung der zuerst genannten Laborparameter der Blutserumprobe. Das weitere Serum für die Bestimmung der Immunparameter wurde bei -80°C eingefroren. Falls dies nicht sofort möglich war, wurden die Proben zunächst gekühlt und anschließend zentrifugiert, gemessen und dann tiefgefroren bei -80°C.

Die primäre Aufbereitung der Proben und Bestimmung der Parameter Lipide, Leberenzyme und Harnsäure erfolgte durch das Labor des Gesundheitsamtes der Stadt Düsseldorf, Kölner Str. 180.

Die Serumproben für die immunologischen Parameter wurden in gefrorenem Zustand an das Deutsche Diabetes-Zentrum geliefert. Dort wurden sie aufgetaut, in kleinere Aliquots für die immunologischen Messungen aufgeteilt und erneut bei -80°C eingefroren.

2.1.3. Routinelabor

Die Parameter Lipide und Glukose wurden im Labor des Gesundheitsamtes Düsseldorf bestimmt. Dabei wurde das automatisierte klinisch-chemische Analysensystem Dimension®Xpand™ der Firma Dade Behring Vertriebs GmbH & Co. (Schwalbach) verwendet.

Die Nüchternblutglukoseprobe in der Glaskapillare wurde direkt nach Füllung in ein Eppendorfgefäß Safe-Lock eingebracht, dieses war gefüllt mit 1000 µl Hämolyse-reagenz (NOBIFlow Glukose). Es erfolgte ein sorgfältiges Vermischen der Probe mit dem Hämolyse-reagenz zur Probenkonservierung bis zur Bestimmung des Glukosewertes im Labor.

Die Bestimmung des LDL-Cholesterins erfolgte rechnerisch nach der Friedewald-Formel:

$$\text{LDL (Chol.)} = \text{Gesamtcholesterin mg/dl} - \text{HDL(Chol.) mg/dl} - \frac{\text{TG mg/dl}}{5}$$

Diese darf angewendet werden, solange die Triglyzeridwerte unterhalb von 400 mg/dl liegen. In der Studie konnten alle LDL-Werte anhand dieser Formel bestimmt werden, da kein Triglyzeridwert die angegebene Grenze überschritten hatte.

Die Ergebnisse der Laboranalysen wurden automatisch in das Laborinformationssystem des Gesundheitsamtes Düsseldorf eingespeist und dort gespeichert. Die verwendeten Bestimmungsmethoden für die einzelnen Parameter sind in der Tabelle klinische Routine Bestimmungsmethoden (Tab. 1) ausgeführt.

Variable	Messung	Reagenzkassette
Triglyzeride	Messung des freien Glycerins nach hydrolytischer Spaltung	TGL-Flex®
Cholesterin	Vollenzymatische Bestimmung mittels Trinder Reaktion und photometrischer Messung	Chol-Flex®
HDL-Cholesterin	Direkter Nachweis mittels Cholesterinoxidase/-esterase	AHDL-Flex®
LDL-Cholesterin	Berechnung nach der Friedewald-Formel	-
Glukose	Hexokinase/Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase Methode	Glc-Flex®

Tab. 1: Bestimmungsmethoden der klinischen Routine-Parameter

2.1.4. Datenbank und anthropometrische Daten

Die Datenbank wurde mittels eines Registrierungsformulars erstellt, das durch die EDV-Abteilung des Gesundheitsamtes Düsseldorf für die Studie entworfen wurde.

Material, Methoden und Studienkollektiv

Zusätzlich zu der Blutentnahme wurden die Jugendlichen körperlich untersucht und Daten zu Körpergewicht, Körpergröße, Taillenumfang und Blutdruck in die Datenbank aufgenommen.

Der BMI (Body-Mass-Index) wurde in der Datenbank automatisch ermittelt nach der allgemein gültigen Formel:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)} \times \text{Körpergröße (m)}}$$

Für Erwachsene gibt es eine klare Definition der Grenzen von Übergewicht und Adipositas bei der Bestimmung des BMI. Bei Kindern ist dies in dieser Form nicht möglich, da bei ihnen Körpergewicht, Körpergröße und vor allem die Körperfettmasse maßgeblich durch das Wachstum bestimmt werden und zudem deutliche Geschlechtsunterschiede bestehen.

Nach den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter wird bei Kindern folgende Definition der Adipositas empfohlen:

BMI > 90. alters- und geschlechtsspezifische Perzentile = Übergewicht

BMI > 97. alters- und geschlechtsspezifische Perzentile = Adipositas

BMI > 99,5 alters- und geschlechtsspezifische Perzentile = extreme Adipositas

(Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter, verabschiedet auf der Konsensus-Konferenz der AGA am 10.09.2004)

Zusätzlich wurde der Taillenumfang der Probanden bestimmt zur Abschätzung des intraabdominalen Fettanteils, da ein erhöhter viszeraler Fettanteil als Risikofaktor gilt für Folgeerkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus Typ 2 (Rathmanner, T. et al. 2006). Der Taillenumfang wurde standardisiert gemessen, dafür standen die Probanden mit entkleidetem Oberkörper, entspannter Bauchdecke und in Expirationsstellung. Nach Ermittlung des Messpunktes, gebildet durch den Mittelpunkt der Geraden zwischen der Spina iliaca anterior superior und dem unteren Rippenbogen wurde von diesem Punkt eine Messung des Umfanges der Transversalebene vorgenommen (Wabitsch, M. et al. 2005). Ausgeführt wurde die Messung mit einem geeichten Maßband der Firma Sanofi Aventis.

Der Blutdruck wurde nach der Methode von Riva-Rocci gemessen nach dem allgemein verwendeten oszillometrischen Messprinzip. Der Blutdruck wurde nach einer angemessenen Ruhezeit im Liegen gemessen. Es wurde darauf geachtet, dass je nach Oberarmumfang die geeignete Manschettengröße gewählt wurde, um einen möglichst genauen Messwert zu erhalten.

2.2. Material

2.2.1. Verbrauchsmaterial

Soweit nicht anders angegeben, stammen die Verbrauchsmaterialien alle aus deutscher Herstellung.

-Blutentnahme und anthropometrische Daten:

- Blutdruckmessgerät boso medicus Bosch & Sohn GmbH + Co. KG, Jungingen
prestige
- Typ CA01 Oberarmumfang 22-32 cm
- Typ CA02 Oberarmumfang 33-41 cm
- Typ CA03 Oberarmumfang 16-22 cm
- end-to-end Glaskapillare 10 µl HITADO Diagnostic Sys. GmbH, Möhnesee
Delecke
- Maßband Sanofi Aventis, Frankfurt
- NOBIFlow Glukose NOBIS Labordiagnostica GmbH, Endingen
- Reaktionsgefäß Safe-Lock Eppendorf VWR Int. GmbH, Darmstadt
- Venoject: Terumo Europe N.V., Leuven, Belgien
 - Biochemistry (Serum) VT-100SU 10 ml
 - Haematology VT-053STK 3 ml
 - Multi-Sample Needles MN-2138MQ
 - Luer Adapter MN2000
 - Butterfly Surflo® SV21BL
 - Quick Fit Holder XX-VF10HGSQ

-ELISA und Bead-basierter Multiplex Immunoassay:

- Combitips 2,5 ml, 5 ml Eppendorf, Hamburg
- epT.I.P.S. Standard Pipettenspitze Eppendorf, Hamburg
- Glaswaren 1000 ml, 250 ml, 100 ml Duran Schott, Mainz

Material, Methoden und Studienkollektiv

-Multipette plus	Eppendorf, Hamburg
-Multiply®-Pro Gefäß 0,2 ml, 0,5 ml	Sarstedt, Nümbrecht
-Multi-screen 96-well filtration plate	Millipore Corp., Bedford, USA
-Pipetman 10 µl	Gilson, Villiers la Bel, Frankreich
-Pipette 5 ml, 10 ml	Falcon, Franklin Lakes, USA
-Pipettenspitze 2,5 µl	Biozym Scientific GmbH, Oldendorf
-Pipettenspitze 200 µl, 1000 µl	Sarstedt, Nümbrecht
-Probenröhrchen 1,5 ml	Biozym Scientific GmbH, Oldendorf
-Reagiergefäß 1,5 ml	Sarstedt, Nümbrecht
-Research Pipette (10 µl-1000 µl)	Eppendorf, Hamburg

-Stammlösungen/ Puffer:

Activation Buffer	0,1 M Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat (Na ₂ HPO ₄ ·2H ₂ O), Merck, Darmstadt
BSA (#15K2357)	Sigma-Aldrich, St. Louis, USA
DY-Verdünnungspuffer	10 ml DY997 mit 10% Rattenserum ad 100 ml PBS/0,05% Tween 20, pH 7,3
EDC	10 mg 1-Ethyl-3-(3-Dimethylamino-Propyl) Carbodiimide, Pierce Chemicals, Rockford, USA ad 200 µl Activation buffer
Milchpulver	Fluka, Buchs, Schweiz
NHS	10 mg NHS, Pierce Chemicals, Rockford, USA ad 200 µl Activation buffer
PBS	100 ml Phosphatpuffer (10x), Invitrogen, Carlsbad, USA ad 1L Aqua destillata
PBS / 0,05% Tween 20	500 µl 10% Tween 20 (Polyoxyethylen(20)- sorbitan-monolaurat) ad 1L PBS (1x) Serva, Heidelberg, Deutschland Invitrogen, Carlsbad, USA

Material, Methoden und Studienkollektiv

Probenpuffer	20 ml HPE (5x) (im Kit enthalten) ad 80 ml Aqua destillata
10% Rattenserum	Perbio, Aalst, Belgien
Storage Buffer	200 mg BSA und 0,2 g NaN ₃ Sigma-Aldrich, St. Louis, USA ad 200 ml PBS (1x) Invitrogen, Carlsbad, USA
Waschpuffer Multiplex	2,5 g BSA und 625 µl Tween 20% Sigma-Aldrich, St. Louis, USA Serva, Heidelberg, Deutschland ad 250 ml PBS (1x) Invitrogen, Carlsbad, USA

2.2.2. Geräte

-Luminex® 100 Analyzer	Bio Rad Laboratories, Hercules, USA
-Magnetrührer, IkaMag® RE0	Janke & Kunkel, Staufen
-Microfuge E™	Beckmann Coulter, Fullerton, USA
-Pipettierhilfe Pipetus akku®	Hirschmann, Eberstadt
-Reader Molecular Devices E ^{max}	Molecular Devices, München
-Schüttler für Platten Titramax 1000	Heidolph, Kehlheim
-Tischzentrifuge Microspin FV 2400 UF plus	Mol Tech, Berlin
-Vortex VF2	Janke & Kunkel, Staufen
-Waschsystem Nunc-Immuno™ Wash 8	Nunc, Wiesbaden
-Wasseraufbereitungssystem Milli-Q	Millipore, Molsheim, Frankreich
-Zentrifuge Combi-Spin FVL-2400	Biosan, Warren, USA

2.2.3. ELISA

-Kits:

Biosource Human Insulin	Biosource, Nivelles, Belgien
Quantikine HS Human IL-6	R & D Systems, Minneapolis, USA

Quantikine HS Human TNF- α

R & D Systems, Minneapolis, USA

Quantikine Human Adiponectin

R & D Systems, Minneapolis, USA

2.2.4. Bead-basierter Multiplex Immunoassay

BD: BD Biosciences, Heidelberg

MBL: Medical & Biological Laboratories Co., Ltd., Nagoya, Japan

R&D: R & D Systems, Minneapolis, USA

Strathmann: Strathmann, Hamburg

Luminex carboxylated microspheres: Kat.-Nr.: 171-5060-, microsphere codes: 26, 33, 35, 42, 50, 61 (Bio-Rad Laboratories, Hercules, USA)

Streptavidin-R-PE 250 μ l: Bestellnummer: 922721, Qiagen, Hilden

Luminex Immunmarker:

Verwendete AK	Rekombinantes Protein	Primärantikörper	Sekundärantikörper
IL-8	Strathmann	R&D	R&D
IL-18	R&D	R&D/MBL	R&D/MBL
MCP-1	R&D	R&D	R&D
IP-10	BD	R&D	BD

2.2.5. Sterilisation

Bei 120°C und 2 bar wurden die Glaswaren für 30 min autoklaviert. Die Sterilisation von Lösungen erfolgte durch Filter mit einer Porengröße von 0,2 μ m.

2.2.6 Computersoftware

Bio Plex Manager™ Software 4.0

Bio-Rad Lab. Inc., Hercules, USA

Excel® Version 2002 SR-1 für Windows

Microsoft Deutschland GmbH, Verl

SAS Version 8.2 TS2M0

SAS Institute Inc., Cary, USA

SOFTmax® Version 2.35

Molecular Devices GmbH, Graefeling

Windows 98

Microsoft Deutschland GmbH, Verl

2.3. Methodik

2.3.1. ELISA-Prinzip

Im ELISA (=Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) wird über eine enzymatische Farbreaktion eine Antigen-Antikörper-Bindung nachgewiesen. Es existieren verschiedene Methoden des ELISA, verwendet wurde in dieser Untersuchung die Sandwich-Methode (Abb.3). Diese wird angewendet, wenn aus einem Proteingemisch nur ein spezifisches Protein gesucht wird und für das spezifische Primär- und Sekundär-Antikörper verfügbar sind, die an verschiedene Epitope dieses Proteins binden. Der Nachweis des Antigens erfolgt dabei indirekt über die zuvor hinzugegebenen Sekundärantikörper, denn diese liegen enzymgekoppelt vor und sobald das Substrat hinzugefügt wird, setzt das Enzym dieses um. Es entsteht dabei ein Farbstoff, der photometrisch gemessen werden kann. Die Farbreaktion wird nach einer definierten Zeit mittels einer Stoppreagenz beendet, wie z. B. Schwefelsäure, um so sicherzustellen, dass eine adäquate Messung möglich ist.

Die Intensität der Farbe wird über die Messung der optischen Dichte bestimmt. Diese ist in einem definierten Bereich proportional zur Menge des Sekundärantikörpers, der dann folglich auch der Menge des analysierten Antigens entspricht.

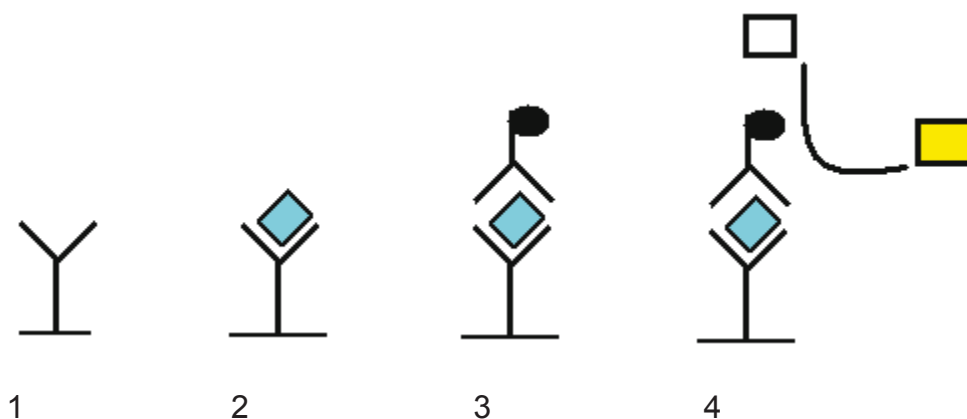


Abb.3: Elisa-Prinzip

1: Primärantikörper an Platte gebunden, 2: Bindung des Antigens (blau), 3: Bindung des Sekundärantikörpers mit Enzymkonjugat (schwarz), 4: Katalyse der Substratreaktion (farblos > gelb)

2.3.2 ELISA-Testdurchführung

Da alle ELISA dieser Studie nach der Sandwich-Methode durchgeführt wurden, sind sich die einzelnen Arbeitsschritte der jeweiligen ELISA sehr ähnlich. Da es in den einzelnen Kits lediglich Variationen in beispielhaft den einzelnen Bestandteilen und Inkubationszeiten gibt, werden diese gesondert in der Tabelle 2 aufgeführt.

-Beschichtung der Platten

Die Platten lagen alle bereits vorpräpariert mit gebundenen Primärantikörpern vor (Tab. 2). Den Platten wurde noch nach Herstellerangaben des jeweiligen Kit Assay Diluent hinzugegeben.

-Verdünnung der Proben und Erstellung von Standardverdünnungsreihen

Die zu bestimmenden Proben wurden aufgetaut und kurz gevortext. Nur die Proben für die Adiponektin Messung wurden verdünnt (Tab. 2). Die Standardkurven wurden nach Herstellerangaben angesetzt. Dadurch entstand eine Standardreihe in Duplikaten für den jeweiligen Assay (Tab. 2). In allen ELISA wurden sieben Konzentrationsstufen hergestellt, eine Ausnahme bildete der Insulin-ELISA, in dem nach Herstellerangaben lediglich fünf Konzentrationsstufen benötigt wurden. Bei jedem ELISA wurden Positiv- und Negativkontrollen mitbestimmt sowie Nullstandards/Blanks.

Die Standards und Proben wurden in die Platten pipettiert und mit einer Folie abgedeckt. Nach vorgegebener Inkubationszeit (Tab. 2) wurden die Platten nach Herstellerangaben 4-6-mal mit Waschpuffer (Tab. 2) gewaschen. Dabei wurde zuerst die Platte entleert und auf Zellstoff ausgeschlagen. Dann wurden die einzelnen Vertiefungen mit der zuvor angesetzten Waschpuffermischung gefüllt, wiederum entleert und anschließend auf Zellstoff trocken geschlagen. Dieser Vorgang wurde nach Anweisung des Herstellers mehrere Male wiederholt, um alle ungebundenen Proteinbestandteile zu entfernen.

-Sekundärantikörper und Konjugat

Nach dem Waschen wurden der Sekundärantikörper und das Konjugat nach Herstellerangaben gemischt und mit einer Multipette aufgetragen. Die Platte wurde erneut mit einer Folie abgedeckt, nach Ablauf der Inkubationszeit (Tab. 2) wurde ein

Material, Methoden und Studienkollektiv

erneuter Waschvorgang wie vorstehend ausgeführt (Tab.2), um die nicht gebundenen Antikörper zu entfernen.

Immunmarker	IL-6	TNF- α	Adiponektin	Insulin
Primärantikörper	Monoklonaler Antikörper (Maus)	Monoklonaler Antikörper (Maus)	Monoklonaler Antikörper (Maus)	Monoklonaler Antikörper
Standard	0,156-10pg/ml	0,5-32pg/ml	3,9-250pg/ml	2,55-128 μ IU/ml
Serumverdünnung	-	-	1:201	-
Inkubationszeit, Proben	2h bei RT/Schüttler	3h bei RT	2h bei RT	½h bei RT/Schüttler
Waschen	6x	6x	4x	2x
Sekundärantikörper	Enzyme-linked polyclonal antibody specific for IL-6	Polyklonaler AK gegen TNF- α , konjugiert mit Alkaline Phosphatase	Monoklonaler AK (Maus) gegen Adiponektin konjugiert mit Meerrettich-Peroxidase	Anti-Insulin HRP Conjugate
Inkubationszeit, AK	2h mit Konjugat bei RT/Schüttler	2h mit Konjugat bei RT	2h mit Konjugat bei RT	½h bei RT/Schüttler
2. Waschen	6x	6x	4x	-
Inkubationszeit, Substrat	1h bei RT	1h bei RT	½h bei RT/Dunkelheit	¼h bei RT/Schüttler
Inkubationszeit, Enzym	½h bei RT	½h bei RT	-	-
Waschpuffer	Wash Buffer Concentrate/ destilliertes Wasser	Wash Buffer Concentrate/ destilliertes Wasser	Wash Buffer Concentrate/ destilliertes Wasser	Wash Buffer Concentrate/ destilliertes Wasser
Stopplösung	H ₂ SO ₄	H ₂ SO ₄	H ₂ SO ₄	1,8N H ₂ SO ₄
Verdünnungspuffer	Calibrator Diluent RD6-11 (KIT)	Calibrator Diluent RD6-13 (KIT)	Calibrator Diluent RD6-39 (KIT)	-

Tab. 2: ELISA-Modifikationen

-Substrat und Amplifier

Anschließend wurden Substrat und Amplifier nach Herstellerangaben mit einer Multipette hinzugegeben (Tab. 2). Dabei wurde bei der Adiponektin-Messung die Inkubationszeit in einer Dunkelkammer durchgeführt, um etwaige durch Licht zu bewirkende Farbumschläge zu vermeiden. Um vergleichbare Messergebnisse zu erhalten, wurde nach der angegebenen Inkubationszeit (Tab. 2) durch ein Stopp-Reagenz (Tab. 2) die weitere Reaktion angehalten.

2.3.3 ELISA - Messung und Auswertung

Die Platten wurden nach Stoppen der Reaktion innerhalb eines Zeitrahmens von 5-10 min in einem Microplate-Reader gemessen. Dabei wurde die optische Dichte bei einer Wellenlänge von 450 nm bestimmt. Mit Hilfe der SOFTmax®-Software (Version 2.35) wurden die Standardabweichung, der Variationskoeffizient und der Mittelwert erstellt.

2.3.4 Bead-basierter Multiplex Immunoassay (Luminex®)-Prinzip

Der Bead-basierte Multiplex Immunoassay erlaubt die Analyse mehrerer Analyten innerhalb einer Untersuchung (Abb.4). In Analogie zur Methode des Sandwich-ELISA liegt dabei auch ein Antikörper-Analyt-Antikörper-Komplex vor. Dieser ist im Unterschied zum ELISA jedoch nicht auf einer Platte immobilisiert, sondern an eine Polystyrol-Mikrokugel („Bead“) gebunden. Pro Analyt werden bei dieser Methode ca. 1000 Beads benötigt. Die Messung ist ähnlich der Durchflusszytometrie in der Kapillare, jeder Mikrobead wird erkannt über seine spezifische Eigenfluoreszenz, der sogenannten Beadregion. In jedem Mikrobead sind zwei unterschiedliche Fluoreszenzfarbstoffe eingebettet (rot und infrarot), die nach Anregung durch einen Laser Strahlung in unterschiedlichen Bereichen des optischen Spektrums emittieren. Durch die Kombination der zwei Fluoreszenzfarbstoffe in jeweils 10 verschiedenen Konzentrationsstufen sind 100 unterscheidbare Rot/Infrarottöne möglich, die durch einen Laser anregbar sind und eine Beadregion bilden, worüber jeder einzelne Bead detektiert werden kann, es entsteht eine sogenannte spektrale Adresse.

Bei der Messung wird, wie bei der Durchflusszytometrie, jeder einzelne Bead an zwei Lasern vorbeigeführt. Der erste Laser, der sogenannte Bestimmungslaser, (‘roter Laser’, Anregungswellenlänge 635 nm) liest die spektrale Adresse des Beads ab,

indem er die Fluoreszenzfarbstoffe des Beads anregt, die die Strahlung im jeweiligen Wellenlängenbereich emittieren. Zusätzlich zur Klassifizierung wird eine Bestimmung der Partikelgröße vorgenommen, um Bead-Aggregate zu detektieren und diese von der Messung auszuschließen.

Die quantitative Messung des Analyten erfolgt durch den 2. Laser, den Reporterlaser (grüner Laser, Anregungswellenlänge 532 nm), der die einzelnen Reporter-Signale (Fluoreszenzfarbstoff des Konjugat Moleküls) anregt. Proportional zur gebundenen Analytenmenge ist dabei die Intensität des emittierten Lichtes. Da die Fluoreszenzfarbstoffe der Beadregion und der Reporter-Signale Licht in verschiedenen Wellenlängenbereichen emittieren, können die Signale von Beads und Reporter getrennt gemessen werden.

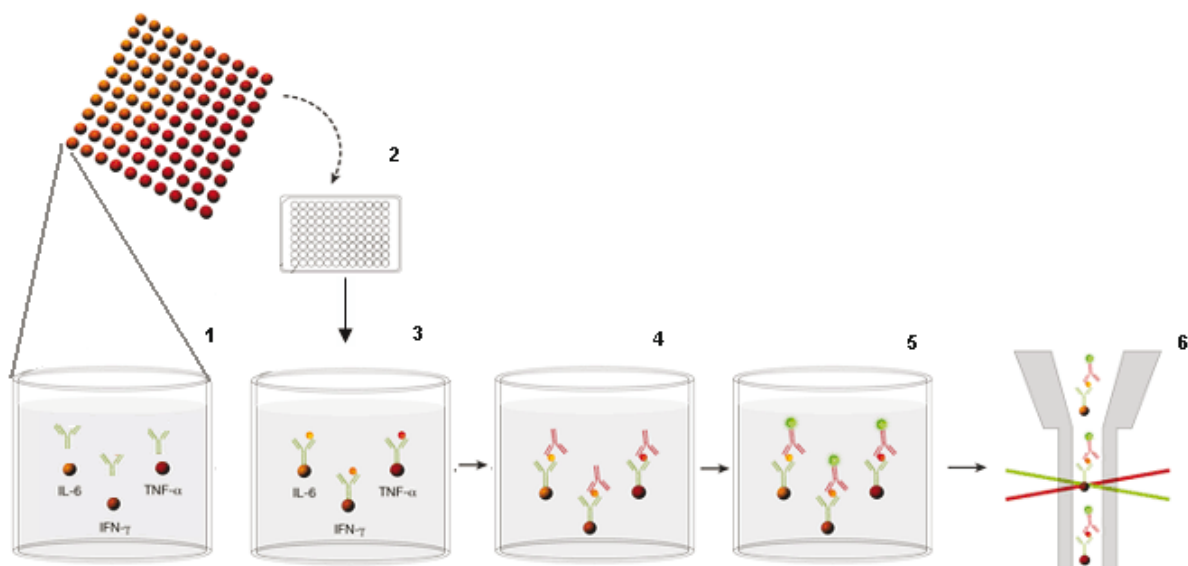


Abb. 4: Luminex®-Prinzip

1: Kopplung der primären Antikörper an Bead, 2: Beimpfung der Platte, 3: Analyt-Antikörper-Bindung, 4: Bindung biotinylierter Detektions-AK an jeweilige Analyten, 5: Bindung von Streptavidin-Phycoerythrin-Komplex (Reporter-Signal) an sekundären AK Biotin-Avidin-Bindung, 6: Messung der Mikrobeads mittels grünem und rotem Laser (Abb.: mit freundlicher Genehmigung der Life Technologies GmbH, www.invitrogen.com, modifiziert).

2.3.5 Bead-basierter Multiplex Immunoassay Testdurchführung

1. Kopplung primärer Antikörper an Mikrobeads

3×10^6 Beads werden in 80 μ l Aktivierungspuffer (0,1 M $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ Merck, pH 6,1) aktiviert unter Zugabe von 10 μ l N-Hydroxysulfosuccinimid (NHS) (50 mg/ml) und 10 μ l Dimethylaminopropyl-Ethyl-Carbodiimide Hydrochlorid (EDC). Das NHS

stabilisiert die unter Zugabe von EDC entstandenen instabilen Bindungen an den Carboxyl-Gruppen der Polystyrolfläche, die ein Zwischenprodukt der Antikörperbindung darstellen. Danach erfolgt eine Dunkelinkubation für 20 min bei 750 rpm auf dem Schüttler. Die nun aktivierten Beads werden einmal mit PBS/0.05% Tween 20, pH7,3 gewaschen und anschließend zentrifugiert bei 12.000 rpm für 2 min. Zu den aktiviert vorliegenden Beads wird 250 µl Kopplungspuffer (PBS, pH7,3) sowie 50 µg des primären Antikörpers hinzugegeben und über Nacht in Dunkelheit bei 4°C auf dem Schüttler bei 750 rpm inkubiert. Am nächsten Tag wird nach Zentrifugation der Überstand abpipettiert, so dass die Beads mit 250 µl Waschpuffer (PBS / 0,05% Tween) gewaschen werden können. Es erfolgt für eine Stunde bei Raumtemperatur und in Dunkelheit auf dem Schüttler ein weiterer Inkubationsschritt. Danach wird ein zweiter Waschgang (250 µl Waschpuffer) durchgeführt, dem eine weitere 30 minütige Inkubation mit 250 µl Blocking/Storage buffer folgt. Anschließend werden die Beads in 1 ml Blocking/Storage buffer aufgenommen, gezählt und dann, nach der in der Neubauer Zählkammer ermittelten Konzentration, auf eine Konzentration von $2,5 \times 10^6$ /ml verdünnt. Die erfolgreiche Kopplung wird anhand einer Standardkurve im Multiplex®-Gerät überprüft.

2. Erstellung des Standards und Vorbereitung der Luminex-Platte

Im DY-Verdünnungspuffer werden die erforderlichen rekombinanten Proteine bei einer Konzentration von 5000 pg/ml gelöst und aus einem dieser Aliquots für die Standardkurve mit einer seriellen Verdünnung (1:2) hergestellt.

Die Millipore Multi Screen 96 well Filterplatte wird mittels 100 µl HPE-Puffer in jedem Well benetzt und durch Vakuumfiltrationen anschließend trockengelegt. Danach wird eine Standardreihe angelegt mit jeweils 50 µl pro Well jedes Standards.

3. Probenaufbereitung

Zunächst werden 25 µl DY-Verdünnungspuffer in jedes Well pipettiert, danach werden pro Probe 25 µl dazu pipettiert (Probenverdünnung 1:2). Es folgt erneut ein Inkubationsschritt für 5 min auf dem Schüttler.

4. Vorbereitung der Beads

Die verschiedenen AK gekoppelten-Beads werden zusammengegeben und suspendiert. Danach werden pro Well jeweils 10 µl des Beadmixes pipettiert (0,4 µl

Beads bzw. 1000 Beads/well/Analyt), anschließend wird die Platte für eine Stunde in Dunkelheit bei Raumtemperatur auf dem Schüttler bei 750 rpm inkubiert.

5. Vorbereitung der sekundären Antikörper

Die sekundären Antikörper (Ausgangskonzentration= 50 µg/ml) werden im Verhältnis 1:40 mit HPE-Puffer verdünnt. Pro Well werden 10 µl dieser Mischung aufgetragen, danach erfolgt erneut eine Dunkelinkubation von einer Stunde bei Raumtemperatur auf dem Schüttler. Um ungebundene Antikörper zu entfernen, wurde zunächst eine Vakuumfiltration durchgeführt, danach ein Waschvorgang mit 150 µl Waschpuffer und eine erneute Vakuumfiltration. Die Beads können bei diesem Vorgang nicht verlorengehen, da die Poren der Platte lediglich eine Größe von 1,2 µm haben und der mittlere Durchmesser der Beads 6 µm beträgt.

6. Streptavidin-Phycoerythrin-Konjugat und Vorbereitung der Messung

Im Verhältnis von 1:200 wird das Streptavidin-R-PE-Konjugat mit HPE-Puffer zusammengegeben. Dann werden 50 µl pro Well pipettiert. Die Platte wird anschließend in Dunkelheit bei Raumtemperatur 30 min auf dem Schüttler inkubiert. Es folgt ein Waschvorgang mit 150 µl Waschpuffer und Entfernung des restlichen Überstandes durch Vakuumfiltration. Nach erneuter Resuspension der Beads durch Zugabe von 100 µl HPE-Puffer pro Well und 5 min Inkubation auf dem Schüttler kann die Platte im Luminex®-Reader gemessen werden.

2.3.6 Bead-basierter Multiplex Immunoassay Messung und Auswertung

Die Ergebnisse wurden mit dem Programm Bio Plex Manager 4.0™ Software ausgewertet. Anhand der angelegten Standardreihe wurde pro Analyt eine Eichkurve erstellt, darüber konnte die jeweilige Immunmarkerkonzentration ermittelt werden. Über die Luminex®-Methode wurden in dieser Studie IL-18, IL-8, MCP-1 und IP-10 gemessen.

2.4 Statistische Methoden

Die Berechnungen wurden mittels SAS statistical package version 8.2 TS2M0 (SAS Institute Inc., Cary, USA) durchgeführt.

Dabei erfolgte für die Verteilung der kontinuierlichen Variablen ein Test auf Normalverteilung und eine log-Transformation der nicht-normalverteilten Variablen.

Daten mit Gauß'scher Verteilung wurden beschrieben mit dem Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, alle anderen kontinuierlichen Variablen wurden beschrieben mit dem Median und der 25./ 75. Perzentile.

Unterschiede in Immunmarkerspiegeln zwischen den Geschlechtern wurden analysiert mittels eines ungepaarten t-Test / Wilcoxon Test.

Dichotome Variablen werden als absolute Zahlen angegeben. Für die Assoziation zwischen log-transformierten Werten von Zytokinen, Chemokinen und Adiponektinkonzentrationen wurde zur Analyse der Pearson Korrelationskoeffizient eingesetzt.

Multivariate lineare Regressionsmodelle wurden benutzt zur Darstellung der Assoziation von Serumkonzentrationen immunologischer Marker, Adipositasmaßen oder Parametern des Glukosestoffwechsels.

Assoziationen mit $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

3.1. Charakteristika der Studienpopulation

Die untersuchte Studienpopulation setzt sich wie in Tabelle 3 dargestellt aus 293 Jungen und 226 Mädchen zusammen. Im Schnitt waren die männlichen Jugendlichen mit durchschnittlich 15,6 Jahren geringfügig älter als die weiblichen Jugendlichen mit 15,4 Jahren ($p=0,022$). Deutliche Unterschiede zeigten sich hinsichtlich des BMI ($p=0,015$), dieser lag bei den Mädchen mit $23,3 \text{ kg/m}^2$ (SD $4,9 \text{ kg/m}^2$) höher als bei den Jungen mit $22,4 \text{ kg/m}^2$ (SD $4,3 \text{ kg/m}^2$), wohingegen der Taillenumfang beider untersuchter Gruppen ähnlich war. Statistisch signifikante Unterschiede fanden sich auch zwischen den männlichen und weiblichen Studienteilnehmern für die meisten Messwerte des Lipid- und Glukosestoffwechsels. Im Bereich der Lipide bestand eine Mittelwertdifferenz von 17 mg/dl beim Cholesterinwert im Vergleich der Geschlechter mit höheren Werten bei Mädchen ($p<0,001$), während der Unterschied bei den Triglyzeriden nicht signifikant war. Ähnlich wie beim Cholesterin lagen die Spiegel für LDL-Cholesterin mit einem Messwert von 101 mg/dl (SD 26 mg/dl) für die weiblichen Jugendlichen höher als bei den Jungen mit 91 mg/dl (SD 28 mg/dl). Für das protektive HDL-Cholesterin konnte ebenso nachgewiesen werden, dass der Spiegel bei den Mädchen mit 52 mg/dl (SD 12 mg/dl) höher lag als bei den Jungen mit 47 mg/dl (SD 11 mg/dl). Bei den Mädchen ließen sich zudem im Vergleich zu den Jungen höhere Insulinspiegel ($16,5 \text{ } \mu\text{U/ml}$ und $13,7 \text{ } \mu\text{U/ml}$) und HOMA-IR-Werte ($3,13$ und $2,64$) messen bei fast identischen Mittelwerten für die Glukose. Mädchen wiesen niedrigere systolische Blutdruckmesswerte auf, während sich der diastolische Blutdruck zwischen beiden Geschlechtern nicht signifikant unterschied (Tab. 3). Bezüglich der Einnahme von Kontrazeptiva gaben 31 Mädchen an diese einzunehmen, 166 verneinten die Einnahme, für 29 fehlte die Angabe.

Wie in Tabelle 4 dargestellt, zeigten sich signifikante Unterschiede bei den Geschlechtern bezüglich der Immunmarker MCP-1, IP-10 und Adiponektin. Bei den männlichen Studienteilnehmern lagen die Werte für MCP-1 (251 pg/ml) und IP-10 (141 pg/ml) deutlich höher als im Vergleich zu den weiblichen Studienteilnehmern mit 208 pg/ml für MCP-1 und 120 pg/ml für IP-10. Lediglich für Adiponektin fanden sich höhere Werte bei den Mädchen mit $7,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$, für die Jungen konnte lediglich ein

Ergebnisse

Spiegel von 5,2 µg/ml nachgewiesen werden. Keine Geschlechtsunterschiede gab es für IL-6, IL-18, IL-8 und TNF-α.

Variable	Jungen	Mädchen	p
N	293	226	-
Alter (Jahre)	15,6 ± 0,8	15,4 ± 0,7	0,022
BMI (kg/m²)	22,4 ± 4,3	23,3 ± 4,9	0,015
Taille (cm)	78,2 ± 11,8	76,7 ± 8,8	0,16
Glukose (mg/dl)	77,3 ± 10,0	76,7 ± 8,8	0,45
HOMA-IR	2,64 (1,95 ; 3,48)	3,13 (2,47 ; 3,88)	<0,001
Insulin (µU/ml)	13,7 (11,0 ; 17,3)	16,5 (13,3 ; 20,3)	<0,001
Triglyzeride (mg/dl)	66 (47 ; 90)	71 (51 ; 98)	0,053
Cholesterin (mg/dl)	153 ± 33	170 ± 31	<0,001
HDL-Cholesterin (mg/dl)	47 ± 11	52 ± 12	<0,001
LDL-Cholesterin (mg/dl)	91 ± 28	101 ± 26	<0,001
Systolischer Blutdruck (mmHg)	126 ± 12	120 ± 11	<0,001
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	74 ± 9	75 ± 9	0,18
Einnahme von Kontrazeptiva (Ja/Nein) ^a	N/A	31/166	N/A

Tabelle 3: Beschreibung der Studienpopulation stratifiziert nach Geschlecht

Mittelwert und Standardabweichung für alle Variablen außer Insulin, Triglyzeride und HOMA-IR (Median und 25./75. Perzentile), N/A: Nicht anwendbar, ^a: Fehlende Daten für n= 29 Mädchen, statistisch signifikante Unterschiede (p<0,05) sind durch Fettdruck gekennzeichnet.

Variable	Jungen	Mädchen	p
IL-6 (pg/ml)	0,9 (0,6 ; 1,5)	0,9 (0,6 ; 1,6)	0,83
IL-18 (pg/ml)	113 (91 ; 148)	121 (93 ; 153)	0,31
TNF-α (pg/ml)	1,8 (1,5 ; 2,2)	1,7 (1,4 ; 2,2)	0,49
IL-8 (pg/ml)	4,8 (2,5 ; 15,6)	4,9 (1,9 ; 12,6)	0,11
MCP-1 (pg/ml)	251 (195 ; 338)	208 (158 ; 261)	<0,001
IP-10 (pg/ml)	141 (99 ; 195)	120 (83 ; 181)	0,011
Adiponektin (µg/ml)	5,2 (4,0 ; 7,4)	7,6 (5,4 ; 10,5)	<0,001

Tabelle 4: Serumkonzentrationen von Immunmarkern in der Studienpopulation stratifiziert nach Geschlecht

Mittelwert und 25./75. Perzentile bei allen Variablen, statistisch signifikante Unterschiede (p<0,05) sind durch Fettdruck gekennzeichnet.

3.2. Korrelation zwischen metabolischen Markern

In der nachstehenden Tabelle (Tab. 5) werden die Korrelationen zwischen demographischen, anthropometrischen und metabolischen Variablen dargestellt, wobei diese auf Daten der gesamten Studienpopulation beruhen.

Die Variablen werden in drei Gruppen zusammengefasst. Für die erste Gruppe, zu der die Variablen Alter, Körpergröße, Körpergewicht, BMI und Taille gehören, zeigte sich eine signifikante positive starke Korrelation der Variablen Körpergewicht, BMI und Taille mit den Variablen des Glukosestoffwechsels. Es bestand für das Körpergewicht eine signifikante positive starke Korrelation mit dem BMI ($r=0,877$, $p<0,0001$), der Taille ($r=0,859$, $p<0,0001$), dem Insulinspiegel ($r=0,395$, $p<0,0001$) und dem HOMA-IR ($r=0,359$, $p<0,0001$). Hinsichtlich des BMI ergeben sich ähnliche Korrelationen durch die Berücksichtigung des Körpergewichtes bei der Berechnung des BMI. Auch der BMI zeigte signifikante positive starke Korrelationen mit der Taille ($r=0,854$, $p<0,0001$), dem Insulin ($r=0,468$, $p<0,0001$) und dem HOMA-IR ($r=0,428$, $p<0,0001$) auf. Bei den Variablen Körpergewicht, BMI und Taille war nur eine schwache positive signifikante Korrelation mit der Glukose nachweisbar ($r=0,097$ bis $0,105$, $p=0,016$ bis $0,026$).

In der zweiten Gruppe werden die Variablen des Glukosestoffwechsels zusammengezogen, d. h. Glukose, log-Insulin und HOMA-IR. Wie bereits beschrieben zeigte sich eine signifikante schwache Korrelation zwischen Glukose und BMI/Taille, zudem konnte für Insulin eine moderate positive signifikante Korrelation ($r=0,231$, $p<0,0001$) und für HOMA-IR eine starke positive signifikante Korrelation ($r=0,546$, $p<0,0001$) mit der Glukose nachgewiesen werden. Natürlich ließ sich zwischen den Variablen log-Insulin und HOMA-IR eine signifikante positive starke Korrelation nachweisen ($r=0,913$, $p<0,0001$), sicherlich hier ebenfalls bedingt durch die Formel für HOMA-IR. Die dritte Gruppe wurde gebildet durch die Variablen des Fettstoffwechsels. Es war noch eine weitere Unterteilung erforderlich durch die protektive Rolle des HDL-Cholesterins, um dieses gesondert betrachten zu können. Für die Variablen Triglyzeride, Cholesterin und LDL-Cholesterin zeigen sich signifikante positive Korrelationen, dies sowohl mit den anthropometrischen Variablen, als auch mit denen des Glukosestoffwechsels, diese waren allerdings nur moderat bis schwach ausgeprägt.

Das HDL-Cholesterin jedoch wies mit allen genannten Variablen eine negative signifikante schwache bis moderate Korrelation auf. Auffällig war, dass außer für das

Ergebnisse

HDL-Cholesterin keine signifikante Korrelation für die anderen Variablen des Lipidstoffwechsels mit der Glukose nachgewiesen werden konnte.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass vor allem für das Körpergewicht und damit kongruent mit dem BMI positive starke signifikante Korrelationen feststellbar waren für die verwendeten Marker des Glukose- und Lipidstoffwechsels.

Ergebnisse

Variable	BMI		Taille		Glukose		Insulin		HOMA-IR	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Alter (Jahre)	0,026	0,554	0,018	0,679	-0,071	0,105	-0,126	0,004	-0,149	0,0007
Körpergröße (cm)	-0,012	0,772	0,206	<0,0001	0,035	0,422	-0,053	0,226	-0,048	0,270
Körpergewicht (kg)	0,877	<0,0001	0,859	<0,0001	0,097	0,026	0,395	<0,0001	0,359	<0,0001
BMI (kg/m ²)			0,854	<0,0001	0,098	0,024	0,468	<0,0001	0,428	<0,0001
Taille (cm)	0,854	<0,0001			0,105	0,016	0,413	<0,0001	0,378	<0,0001
Glukose (mg/dl)	0,098	0,024	0,105	0,016			0,231	<0,0001	0,546	<0,0001
Insulin (µU/ml)	0,468	<0,0001	0,413	<0,0001	0,231	<0,0001			0,913	<0,0001
HOMA-IR	0,428	<0,0001	0,378	<0,0001	0,546	<0,0001	0,913	<0,0001		
Triglyzeride (mg/dl)	0,259	<0,0001	0,247	<0,0001	0,031	0,469	0,275	<0,0001	0,239	<0,0001
Cholesterin (mg/dl)	0,167	0,0001	0,116	0,007	-0,068	0,117	0,134	0,002	0,104	0,0177
HDL-Cholesterin (mg/dl)	-0,175	<0,0001	-0,211	<0,0001	-0,115	0,008	-0,098	0,025	-0,105	0,016
LDL-Cholesterin (mg/dl)	0,194	<0,0001	0,150	0,0006	-0,045	0,300	0,120	0,006	0,096	0,028

Tabelle 5: Korrelationen zwischen demographischen, anthropometrischen und metabolischen Variablen bezogen auf die gesamte Studienpopulation.

r: Pearson-Korrelationskoeffizient, statistisch signifikante Korrelationen ($p < 0,05$) sind durch Fettdruck gekennzeichnet. Die Variablen HOMA-IR, Insulin, Triglyzeride sind logarithmiert verwendet worden.

3.3. Korrelation zwischen Immunmarkern und metabolischen Markern

In der folgenden Tabelle (Tab. 6) wurden demographische, anthropometrische und metabolische Variable in Korrelation gesetzt zu Immunmarkern. Bezogen auf die bereits oben aufgeführten Gruppierungen ergab sich für die erste Gruppe, dass der Großteil dieser Variablen eine signifikante positive schwache Korrelation aufwies mit IL-18. In dieser Gruppe zeigte als einzige die Körpergröße eine signifikante positive schwache Korrelation mit MCP-1 auf ($r=0,18$, $p<0,0001$). Zusätzlich bestand für die Variablen Körpergewicht, BMI und Taille eine Korrelation mit IP-10 ($r=0,14-0,16$). Alle Variablen dieser Gruppe hatten jedoch eine schwache bis moderate signifikante und negative Korrelation mit Adiponektin.

Für die Gruppe des Glukosestoffwechsels zeigte sich eine signifikante positive schwache Korrelation mit MCP-1 ($r=0,09$). Zudem wiesen log-Insulin und HOMA-IR eine Korrelation zu den Immunmarkern IL-6 und IL-18 auf ($r=0,092-0,14$).

In der dritten Gruppe war auffällig, dass die Triglyzeride lediglich eine Korrelation mit Adiponektin aufwiesen ($r=-0,12$, $p=0,0054$). Zusätzlich bestanden für die Variablen Cholesterin, HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin signifikante negative schwache Korrelationen mit IL-6, IL-8, teils für MCP-1 und IP-10. Lediglich eine positive Korrelation ließ sich nachweisen, die des HDL-Cholesterins mit dem Adiponektin ($r=0,25$).

Leicht divergente Werte ergaben sich in der gesamten Studienpopulation bei einer geschlechtsspezifischen Differenzierung (Tab. 6a und 6b). Bezogen auf die männlichen Jugendlichen im Vergleich zur Gesamtpopulation zeigte sich kein signifikanter Nachweis mehr für die nun kleinere Gruppe hinsichtlich der Immunmarker in Korrelation zu Alter und Körpergröße, wie dies für die Gesamtgruppe noch zutraf. Bei der Auswertung der eingeteilten Gruppierungen, fand sich für männliche Jugendliche weiterhin eine positive signifikante schwache Korrelation zu IL-18 und IP-10, neu hinzukam jedoch eine Korrelation mit IL-6. Weiterhin nachweisbar war die negative signifikante schwach bis moderate Korrelation mit Adiponektin ($r=-0,26$).

In der Gruppe des Glukosestoffwechsels war im Vergleich der männlichen Jugendlichen zur Gesamtpopulation weiterhin eine positive schwache Korrelation mit IL-18 nachweisbar. Neu war jedoch die Korrelation mit $\text{TNF-}\alpha$ ($r=0,13$). Die zuvor beschriebene Korrelation mit IL-6 war nicht mehr statistisch signifikant.

Ergebnisse

Variable	IL – 6		IL - 18		TNF- α		IL - 8		MCP - 1		IP - 10		Adiponektin	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Alter (Jahre)	0,07	0,10	0,098	0,025	0,0075	0,86	-0,038	0,38	-0,06	0,12	0,041	0,34	-0,13	0,0021
Körpergröße (cm)	0,048	0,11	-0,054	0,21	0,0098	0,82	0,069	0,11	0,18	<0,0001	0,074	0,092	-0,14	0,0008
Körpergewicht (kg)	-0,018	0,67	0,17	<0,0001	0,0026	0,95	-0,018	0,67	0,041	0,34	0,16	0,0001	-0,31	<0,0001
BMI (kg/m ²)	-0,058	0,18	0,21	<0,0001	-0,011	0,78	-0,058	0,18	-0,051	0,24	0,14	0,0013	-0,28	<0,0001
Taille (cm)	0,14	0,0006	0,23	<0,0001	-0,038	0,38	-0,083	0,058	0,035	0,42	0,15	0,0003	-0,27	<0,0001
Triglyzeride (mg/dl)	-0,010	0,81	0,034	0,43	0,062	0,15	-0,018	0,67	-0,017	0,69	0,064	0,14	-0,12	0,0054
Cholesterin (mg/dl)	-0,13	0,0016	0,035	0,41	0,060	0,17	-0,12	0,0060	-0,14	0,0010	-0,084	0,053	0,055	0,20
HDL-Cholesterin (mg/dl)	-0,17	0,031	-0,065	0,13	-0,038	0,37	-0,094	0,031	-0,052	0,23	-0,12	0,0043	0,25	<0,0001
LDL-Cholesterin (mg/dl)	-0,080	0,030	0,059	0,17	0,064	0,14	-0,095	0,030	-0,14	0,0009	-0,065	0,13	-0,012	0,77
Glukose (mg/dl)	0,033	0,44	0,044	0,31	0,030	0,49	-0,058	0,18	0,09	0,03	-0,019	0,66	-0,025	0,55
Insulin (μ U/ml)	0,14	0,001	0,093	0,033	0,050	0,25	0,003	0,93	0,008	0,85	0,055	0,20	-0,044	0,31
HOMA-IR	0,12	0,005	0,092	0,035	0,061	0,16	-0,034	0,43	0,046	0,29	0,47	0,27	-0,037	0,39

Tabelle 6: Korrelationen zwischen Immunmarkern und demographischen, anthropometrischen und metabolischen Variablen bezogen auf die gesamte Studienpopulation

r: Pearson-Korrelationskoeffizient, statistisch signifikante Korrelationen ($p < 0,05$) sind durch Fettdruck gekennzeichnet. Die Variablen IL-6, IL-18, TNF- α , IL-8, MCP-1, IP-10, Adiponektin, Triglyzeride, Insulin, HOMA-IR sind in logarithmierter Form verwendet worden.

Ergebnisse

Variable	IL-6		IL-18		TNF- α		IL-8		MCP-1		IP-10		Adiponektin	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Alter (Jahre)	0,085	0,14	0,095	0,10	0,065	0,26	-0,014	0,80	-0,064	0,27	0,10	0,075	-0,10	0,065
Körpergröße (cm)	0,054	0,35	0,018	0,74	-0,066	0,26	-0,018	0,75	0,024	0,67	0,0097	0,86	-0,10	0,078
Körpergewicht (kg)	0,16	0,0053	0,22	0,0001	0,048	0,25	0,0064	0,91	-0,039	0,49	0,17	0,0030	-0,26	<0,0001
BMI (kg/m ²)	0,17	0,0034	0,24	<0,0001	0,079	0,17	0,022	0,70	-0,056	0,33	0,19	0,0010	-0,26	<0,0001
Taille (cm)	0,13	0,017	0,26	<0,0001	0,028	0,62	-0,032	0,58	0,028	0,62	0,20	0,0005	-0,26	<0,0001
Triglyzeride (mg/dl)	0,050	0,39	-0,014	0,81	0,13	0,024	0,00052	0,99	-0,036	0,53	0,077	0,18	-0,14	0,012
Cholesterin (mg/dl)	-0,12	0,035	-0,0098	0,86	0,11	0,056	-0,10	0,080	-0,093	0,11	-0,050	0,39	-0,027	0,63
HDL-Cholesterin (mg/dl)	-0,20	0,0004	-0,16	0,0054	-0,087	0,13	-0,047	0,42	0,041	0,48	-0,13	0,025	0,16	0,0059
LDL-Cholesterin (mg/dl)	-0,071	0,22	0,055	0,34	0,12	0,039	-0,096	0,10	-0,11	0,047	-0,026	0,65	-0,057	0,32
Glukose (mg/dl)	-0,0011	0,98	0,078	0,17	0,036	0,53	-0,11	0,043	0,11	0,04	0,024	0,67	0,055	0,34
Insulin (μ U/ml)	0,13	0,024	0,13	0,018	0,13	0,022	0,039	0,50	0,098	0,093	0,11	0,044	-0,046	0,43
HOMA-IR	0,097	0,097	0,13	0,022	0,13	0,021	-0,046	0,42	0,13	0,023	0,11	0,055	-0,011	0,85

Tabelle 6a: Korrelationen zwischen Immunmarkern und demographischen, anthropometrischen und metabolischen Variablen bezogen auf die männliche Studienpopulation

Statistisch signifikante Korrelationen ($p < 0,05$) sind durch Fettdruck gekennzeichnet. Die Variablen IL-6, IL-18, TNF- α , IL-8, MCP-1, IP-10, Adiponektin, Triglyzeride, Insulin, HOMA-IR sind in logarithmierter Form verwendet worden.

Ergebnisse

Variable	IL-6		IL-18		TNF- α		IL-8		MCP-1		IP-10		Adiponektin	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Alter (Jahre)	0,054	0,41	0,11	0,083	-0,06	0,30	-0,088	0,18	-0,13	0,039	-0,070	0,29	-0,12	0,061
Körpergröße (cm)	0,086	0,19	-0,10	0,10	0,048	0,47	0,097	0,14	0,097	0,14	0,0036	0,95	0,14	0,029
Körpergewicht (kg)	0,22	0,0008	0,12	0,051	-0,068	0,30	-0,087	0,19	0,050	0,45	0,12	0,070	-0,30	<0,0001
BMI (kg/m ²)	0,20	0,0025	0,17	0,0091	-0,093	0,16	-0,13	0,049	0,0053	0,93	0,11	0,083	-0,39	<0,0001
Taille (cm)	0,16	0,011	0,20	0,0022	-0,12	0,066	-0,16	0,014	0,012	0,85	0,083	0,20	-0,27	<0,0001
Triglyzeride (mg/dl)	-0,10	0,13	0,092	0,16	-0,0089	0,89	-0,029	0,66	0,054	0,41	0,071	0,28	-0,15	0,020
Cholesterin (mg/dl)	-0,17	0,0073	0,074	0,26	0,025	0,70	-0,11	0,092	-0,084	0,20	-0,068	0,30	0,011	0,85
HDL-Cholesterin (mg/dl)	-0,15	0,019	0,021	0,74	0,021	0,75	-0,11	0,079	-0,042	0,52	-0,070	0,29	0,26	<0,0001
LDL-Cholesterin (mg/dl)	-0,10	0,12	0,046	0,48	0,016	0,80	-0,068	0,30	-0,093	0,16	-0,071	0,28	-0,069	0,29
Glukose (mg/dl)	0,086	0,197	-0,0024	0,97	0,021	0,74	0,017	0,79	0,044	0,50	-0,089	0,17	-0,11	0,078
Insulin (μ U/ml)	0,15	0,018	0,018	0,78	-0,019	0,76	-0,004	0,95	0,016	0,80	0,041	0,53	-0,17	0,007
HOMA-IR	0,16	0,015	0,014	0,82	-0,008	0,89	0,010	0,88	0,037	0,57	0,012	0,84	-0,19	0,003

Tabelle 6b: Korrelationen zwischen Immunmarkern und demographischen, anthropometrischen und metabolischen

Variablen bezogen auf die weibliche Studienpopulation

Statistisch signifikante Korrelationen ($p < 0,05$) sind durch Fettdruck gekennzeichnet. Die Variablen IL-6, IL-18, TNF- α , IL-8, MCP-1, IP-10, Adiponektin, Triglyzeride, Insulin, HOMA-IR sind in logarithmierter Form verwendet worden.

Ergebnisse

Die Korrelationen der Lipidstoffwechselvariablen zeigten sich in der kleineren Gruppe der männlichen Jugendlichen gering divergent. Weiterhin nachweisbar blieb eine negative signifikante schwache Korrelation mit IL-6 für Cholesterin und HDL-Cholesterin. Auch die positive Korrelation des HDL-Cholesterins mit Adiponektin blieb weiterhin signifikant. Stärker als in der Gesamtpopulation waren die signifikanten Korrelationen von Insulin und HOMA-IR mit TNF- α ($r=0,13$).

Der Vergleich der weiblichen Studienteilnehmer mit der Gesamtpopulation zeigte ebenfalls einige differierende Bereiche. Die anthropometrische Gruppe wies weniger signifikante Korrelationen auf, lediglich mit Körpergewicht, BMI und Taille fand sich eine negative Korrelation mit Adiponektin, die jedoch recht stark ausgeprägt war (r zwischen $-0,27$ und $-0,39$). Neu hinzu kam jedoch eine moderate positive Korrelation für IL-6, sowie eine schwache negative Korrelation für IL-8 einzelner Variablen.

Bei den Variablen des Glukosestoffwechsels blieb weiterhin eine Korrelation mit IL-6 nachweisbar ($r=0,15-0,16$). Hier zeigte sich jedoch eine neue negative Korrelation von Insulin und HOMA-IR mit Adiponektin ($r=-0,17$ bis $-0,19$). Die Variable Glukose wies keine signifikante Korrelation mehr auf.

In der dritten Gruppe, dem Lipidstoffwechsel, zeigte sich weiterhin nachweisbar eine negative Korrelation mit IL-6 ($r=-0,15$ bis $-0,17$). Weiterhin gleich blieb die Situation in Bezug auf das Adiponektin und das HDL-Cholesterin mit einer positiven signifikanten Korrelation ($r=0,26$). Es bestand für das LDL-Cholesterin keine signifikante Korrelation.

Im Vergleich der männlichen mit den weiblichen Studienteilnehmern zeigte sich für die erste Gruppe, dass in beiden eine positive Korrelation nachweisbar war für IL-6 und eine negative Korrelation für Adiponektin. Für die männlichen Teilnehmer fanden sich ebenfalls meist positive signifikante Korrelationen für IP-10, diese waren bei den weiblichen Jugendlichen nicht nachweisbar. In der zweiten Gruppe, d. h. Glukosestoffwechsel, war bei den weiblichen Jugendlichen vor allem eine Korrelation nachweisbar mit den Immunmarkern IL-6 und Adiponektin. Dahingegen stellte sich die Situation für die männlichen Jugendlichen anders dar, diese zeigten Korrelationen der einzelnen Variablen vor allem zu IL-18 und TNF- α .

Im Vergleich der Variablen des Fettstoffwechsels fand sich keine Korrelation des LDL-Cholesterins mehr bei den weiblichen Teilnehmern. Bei beiden bestand jedoch eine positive Korrelation des HDL-Cholesterins mit dem Adiponektin.

3.4. Korrelation zwischen Immunmarkern

In der Korrelation der Immunmarker in Bezug auf die Gesamtpopulation (Tab. 7) fand sich eine positive moderate signifikante Korrelation des IL-6 mit TNF- α , IL-8, IP-10 und eine negative moderate signifikante Korrelation für Adiponektin. Für IL-18 war eine negative schwach signifikante Korrelation mit IL-8 und Adiponektin nachweisbar, für IP-10 hingegen zeigte sich eine positive Korrelation ($r=0,23$). Für den Immunmarker IL-8 stellte sich eine Korrelation mit MCP-1 ($r=0,14$) und Adiponektin ($r=0,11$) dar.

Bei Differenzierung der Gesamtstudienpopulation in weibliche und männliche Jugendliche, stellte sich die Korrelation der Immunmarker ähnlich dar. Im Fall der Jungen zeigte sich ebenfalls eine moderate positive Korrelation des IL-6 mit TNF- α , IL-8 und IP-10, für Adiponektin ließ sich eine negative Korrelation ($r=-0,12$) nachweisen. Für IL-18 bestand ebenfalls eine signifikante Korrelation mit IP-10 ($r=0,16$). Bei den männlichen Studienteilnehmern war die Korrelation zwischen IL-8 und Adiponektin nicht mehr signifikant. Für das TNF- α der Jungen ließ sich ebenfalls eine signifikante positive moderate Korrelation mit IP-10 nachweisen, diese stellte sich jedoch im Vergleich der Signifikanz deutlich stärker dar ($p<0,001$). Im Gegensatz dazu stand IL-8. Es zeigte sich im Vergleich eine deutlich schwächere Signifikanz bei gleichbleibender positiver moderater Korrelation zum MCP-1. Als neue signifikante Korrelation stellte sich MCP-1 mit Adiponektin dar ($r=0,12$). Konstant fand sich in beiden Gruppen die Korrelation des IP-10 mit Adiponektin. In Bezug auf die weiblichen Studienteilnehmer waren die Korrelationen im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation mäßig divergent. Für IL-6 konnte weiterhin eine positive Korrelation mit TNF- α und IL-8 nachgewiesen werden, die Korrelation mit IP-10 und Adiponektin hingegen bestand nicht mehr. Die Signifikanz und die positive starke Korrelation mit TNF- α zeichnet sich im Vergleich der drei Hauptgruppen bei den Mädchen als stärkste aus ($r=0,30$, $p < 0,001$). Für IL-18 fand sich ebenfalls die stärkste positive Korrelation mit IP-10 ($r=0,33$) im Vergleich der drei Gruppen. TNF- α zeigte im Bereich der weiblichen Jugendlichen keine weitere signifikante Korrelation mehr, wohingegen konstant durch alle drei Gruppen eine positive moderate Korrelation für IL-8 mit MCP-1 nachzuweisen war, zusätzlich zeigt sich eine positive schwache Korrelation in der Mädchengruppe von IL-8 zu Adiponektin ($r=0,20$).

Ergebnisse

Alle	Variable	IL-6	IL-18	TNF- α	IL-8	MCP-1	IP-10	Adiponektin
	IL-6	1	0,02	0,23*	0,16*	0,00	0,17 *	-0,11**
	IL-18		1	0,03	-0,10 **	-0,02	0,23 *	-0,13 ***
	TNF- α			1	0,00	-0,06	0,09 **	-0,06
	IL-8				1	0,14 ***	-0,08	0,11**
	MCP-1					1	0,07	0,05
	IP-10						1	-0,09 **
Männlich	Adiponektin							1
	IL-6	1	0,05	0,18**	0,14*	-0,07	0,27***	-0,12*
	IL-18		1	0,05	-0,11	-0,01	0,16**	-0,11
	TNF- α			1	-0,74	-0,11	0,19***	-0,08
	IL-8				1	0,12*	-0,06	0,07
Weiblich	MCP-1					1	-0,09	0,12*
	IP-10						1	-0,14*
	Adiponektin							1
	IL-6	1	-0,04	0,30***	0,18**	0,10	0,06	-0,10
	IL-18		1	0,01	-0,09	0,00	0,33***	-0,19**
	TNF- α			1	0,07	-0,03	-0,02	-0,03
	IL-8				1	0,14*	-0,17	0,20**
	MCP-1					1	0,17	0,10
	IP-10						1	0,01
	Adiponektin							1

Tabelle 7: Korrelation zwischen Zytokinen, Chemokinen und Adiponektin für die Gesamtstudienpopulation und geschlechtsspezifisch

Die Tabelle gibt Pearson-Korrelationskoeffizienten r zwischen log-transformierten Biomarkerkonzentrationen an. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, statistisch signifikante Korrelationen sind durch Fettdruck gekennzeichnet. Die Variablen IL-6, IL-18, TNF- α , IL-8, MCP-1, IP-10 und Adiponektin sind in logarithmierter Form verwendet worden.

3.5. Assoziation zwischen Immunmarkern und Parametern der Adipositas

In Tabelle 8 wird die Assoziation zwischen Immunmarkern und den Parametern der Adipositas dargestellt. Zusammengefasst sind Regressionskoeffizienten und p-Werte aus multiplen linearen Regressionsmodellen, wobei im ersten Modell für Alter und Geschlecht, im zweiten Modell zusätzlich für Lipide adjustiert wurde. Bei den Lipiden wurden die Messwerte für Cholesterin, HDL-Cholesterin und log-Triglyzeride eingeschlossen.

In beiden Modellen ließen sich signifikante positive Assoziationen nachweisen zwischen dem BMI und IL-6, IL-18 und IP-10, wohingegen sich eine negative signifikante Assoziation mit Adiponektin zeigte.

In Bezug auf die Taille zeigte sich eine ähnliche Situation wie oben bereits für den BMI beschrieben mit einer positiven Assoziation für IL-6, IL-18 und IP-10 in beiden Modellen und mit einer negativen Assoziation für das Adiponektin. Neu nachweisbar fand sich im Vergleich zu der Variablen BMI eine negative signifikante Assoziation mit IL-8.

3.6 Assoziationen zwischen Immunmarkern und Parametern des Glukosestoffwechsels

In Tabelle 9 wird die Assoziation zwischen Immunmarkern und Parametern des Glukosestoffwechsels für die gesamten Studienteilnehmer dargestellt, adjustiert in drei Modellen nach jeweils Alter/ Geschlecht, Alter/ Geschlecht/ BMI und Alter/ Geschlecht/ Taille. Es zeigte sich, dass in allen Adjustierungsmodellen keine signifikante Assoziation darstellbar war für die Glukose. Für Insulin und HOMA-IR war jedoch nach Adjustierung nach Alter/ Geschlecht eine positive schwache Assoziation mit IL-18, sowie für beide gemeinsam eine negative Assoziation zum Adiponektin darstellbar. Insulin zeigte in diesem Modell noch eine positive Assoziation zu IP-10. Für HOMA-IR bestand eine positive Assoziation zu IL-6. Nach zusätzlicher Adjustierung für den Taillenumfang zeigte sich für das Insulin eine schwach positive Assoziation mit IL-6 und TNF- α . Für HOMA-IR fand sich nach Adjustierung für den BMI eine schwach positive Assoziation mit MCP-1. Nach zusätzlicher Adjustierung für die Lipide war sowohl für das Insulin, als auch für das HOMA-IR, eine positive Assoziation zu IL-6 und IL-18 nachweisbar. Die positive Assoziation zwischen Insulin und IL-6 blieb auch nach zusätzlicher Adjustierung für

Ergebnisse

Variable	IL-6		IL-18		TNF- α		IL-8		MCP-1		IP-10		Adiponektin	
	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p
BMI														
adjustiert für Alter und Geschlecht	0,032	<0,001	0,018	<0,001	-0,001	0,841	-0,015	0,260	-0,002	0,583	0,021	<0,001	-0,040	<0,001
adjustiert für Alter, Geschlecht und Lipide*	0,033	<0,001	0,018	<0,001	-0,003	0,395	-0,016	0,243	-0,001	0,804	0,021	0,001	-0,036	<0,001
Taille														
adjustiert für Alter und Geschlecht	0,011	0,001	0,008	<0,001	-0,001	0,361	-0,010	0,047	0,001	0,601	0,008	0,001	-0,013	<0,001
adjustiert für Alter, Geschlecht und Lipide*	0,011	0,001	0,008	<0,001	-0,003	0,114	-0,012	0,037	0,002	0,396	0,008	0,002	-0,011	<0,001

Tabelle 8: Assoziation zwischen Immunmarkern und Kennzeichen der Adipositas

Die Tabelle gibt Regressionskoeffizienten (β) und p-Werte von linearen Regressionsanalysen wieder, adjustiert für Alter und Geschlecht bzw. für Alter, Geschlecht und Lipide. IL-6, IL-18, TNF- α , IL-8, MCP-1, IP-10 und Adiponektin traten in die Modelle ein als log-transformierte Variable. Statistisch signifikante Assoziationen ($p < 0,05$) sind durch Fettdruck gekennzeichnet. * Lipide: Cholesterin, HDL-Cholesterin, log-Triglyzeride.

Ergebnisse

den Taillenumfang signifikant, nicht aber nach Adjustierung für den BMI. Für HOMA-IR ergab sich nach zusätzlicher Adjustierung für Lipide und BMI eine positive Assoziation mit MCP-1.

Nach Unterteilung in die Untergruppen der männlichen und weiblichen Studienteilnehmer (Tab. 9a und 9b) fand sich für die männlichen Jugendlichen für die Variable Glukose in allen drei Adjustierungsmodellen eine schwache negative Assoziation für IL-8. Auch für MCP-1 zeigte die Variable Glukose nun in den Adjustierungsmodellen Alter und Alter/ BMI eine schwache positive Assoziation. Im Vergleich zur Gesamtpopulation änderte sich die Situation bei den männlichen Jugendlichen deutlich für die Variablen Insulin und HOMA-IR. Hier bestand für das Insulin in allen drei Adjustierungsmodellen eine schwache positive Assoziation zu TNF- α . Eine Assoziation zum MCP-1 war nach Adjustierung um Alter/ BMI ebenfalls schwach positiv nachweisbar. Beim HOMA-IR ließ sich sogar in allen drei Modellen eine schwache positive Assoziation zum TNF- α und zum MCP-1 nachweisen. Hier zeigte sich u. a. noch eine zusätzliche positive Assoziation nach Adjustierung für das Alter.

Im Vergleich stellte sich die Situation bei den weiblichen Teilnehmern deutlich anders dar. Auch hier zeigte sich wie bei der Gesamtpopulation keine signifikante Assoziation der Immunmarker mit Glukose. Nach Adjustierung für das Alter fand sich bei den Variablen Insulin und HOMA-IR eine schwache positive signifikante Assoziation zu IL-6 und eine schwache negative Assoziation zu Adiponektin. Bei der Variablen HOMA-IR ließ sich zudem noch eine negative Assoziation nach Adjustierung um Alter/ Taille zu Adiponektin nachweisen.

Ergebnisse

	Adjustierungsvariable	IL-6		IL-18		TNF- α		IL-8		MCP-1		IP-10		Adiponektin	
		β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p
Glukose	Alter / Geschlecht	0,003	0,367	0,002	0,217	0,001	0,499	-0,009	0,143	0,004	0,061	-0,001	0,638	-0,002	0,535
	Alter / Geschlecht / BMI	0,002	0,656	0,001	0,455	0,001	0,483	-0,009	0,177	0,004	0,052	-0,002	0,391	0,000	0,862
	Alter / Geschlecht / Taille	0,002	0,584	0,001	0,493	0,001	0,436	-0,008	0,206	0,004	0,068	-0,002	0,400	0,000	0,984
	Alter / Geschlecht / Lipide ^a	0,001	0,713	0,002	0,272	0,001	0,519	-0,011	0,077	0,004	0,072	-0,002	0,429	-0,000	0,914
	Alter / Geschlecht / Lipide / BMI	-0,000	0,974	0,001	0,485	0,001	0,467	-0,011	0,095	0,044	0,068	-0,003	0,270	0,001	0,616
	Alter / Geschlecht / Lipide / Taille	0,000	0,974	0,001	0,521	0,002	0,426	-0,010	0,112	0,004	0,085	-0,003	0,277	0,001	0,722
	Alter / Geschlecht	0,333	0,001	0,105	0,025	0,066	0,177	0,051	0,756	0,065	0,243	0,148	0,047	-0,189	0,006
	Alter / Geschlecht / BMI	0,187	0,083	0,002	0,964	0,091	0,103	0,174	0,353	0,098	0,119	0,035	0,673	0,058	0,429
	Alter / Geschlecht / Taille	0,233	0,030	-0,010	0,847	0,108	0,050	0,241	0,190	0,063	0,314	0,045	0,585	-0,006	0,931
	Alter / Geschlecht / Lipide ^a	0,334	0,001	0,098	0,046	0,047	0,356	0,042	0,805	0,073	0,208	0,115	0,138	-0,112	0,107
	Alter / Geschlecht / Lipide / BMI	0,197	0,068	0,008	0,887	0,080	0,157	0,152	0,423	0,094	0,142	0,015	0,863	0,090	0,221
	Alter / Geschlecht / Lipide / Taille	0,242	0,024	-0,004	0,946	0,094	0,090	0,215	0,249	0,062	0,327	0,025	0,762	0,030	0,688
HOMA	Alter / Geschlecht	0,246	0,002	0,091	0,021	0,065	0,113	-0,092	0,504	0,085	0,068	0,107	0,087	-0,139	0,015
	Alter / Geschlecht / BMI	0,127	0,151	0,014	0,736	0,084	0,065	-0,034	0,824	0,114	0,026	0,018	0,791	0,049	0,414
	Alter / Geschlecht / Taille	0,162	0,065	0,006	0,889	0,096	0,032	0,019	0,901	0,088	0,084	0,026	0,697	0,001	0,993
	Alter / Geschlecht / Lipide ^a	0,234	0,004	0,084	0,039	0,052	0,223	-0,116	0,413	0,091	0,056	0,078	0,222	-0,077	0,182
	Alter / Geschlecht / Lipide / BMI	0,123	0,162	0,017	0,688	0,077	0,094	-0,063	0,680	0,111	0,032	0,001	0,993	0,075	0,213
	Alter / Geschlecht / Lipide / Taille	0,157	0,072	0,010	0,818	0,087	0,055	-0,014	0,925	0,087	0,089	0,009	0,890	0,030	0,624

Tabelle 9: Assoziation zwischen Immunmediatoren und Parametern des Glukosestoffwechsels für die gesamte Studienpopulation

Die Tabelle gibt Regressionskoeffizienten (β) und p Werte von linearen Regressionsanalysen an (adjustiert für die angegebenen Kovariablen).

Lipide: Cholesterin, HDL-Cholesterin, log-Triglyzeride; Statistisch signifikante Assoziationen ($p < 0,05$) sind durch Fettdruck gekennzeichnet. Die Variablen IL-6, IL-18, TNF- α , IL-8, MCP-1, IP-10 und Adiponektin sind in logarithmierter Form verwendet worden.

Ergebnisse

	Adjustierungsvariable	IL-6		IL-18		TNF- α		IL-8		MCP-1		IP-10		Adiponektin	
		β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p
Glukose	Alter	0,001	0,896	0,003	0,137	0,002	0,475	-0,016	0,041	0,005	0,050	0,002	0,572	0,003	0,421
	Alter/ BMI	-0,001	0,904	0,003	0,224	0,001	0,535	-0,016	0,038	0,005	0,042	0,001	0,737	0,004	0,239
	Alter/ Taille	-0,001	0,909	0,002	0,277	0,001	0,502	-0,015	0,046	0,005	0,055	0,001	0,810	0,004	0,194
Insulin	Alter	0,317	0,017	0,162	0,011	0,144	0,017	0,136	0,528	0,117	0,117	0,215	0,028	-0,085	0,334
	Alter/ BMI	0,161	0,301	0,032	0,659	0,141	0,046	0,119	0,641	0,206	0,019	0,072	0,526	0,168	0,092
	Alter/ Taille	0,213	0,172	0,015	0,842	0,179	0,012	0,265	0,298	0,129	0,143	0,058	0,610	0,171	0,086
HOMA	Alter	0,196	0,062	0,128	0,011	0,116	0,014	-0,144	0,397	0,124	0,035	0,169	0,028	-0,031	0,653
	Alter/ BMI	0,076	0,516	0,044	0,421	0,111	0,037	-0,224	0,240	0,182	0,006	0,074	0,383	0,134	0,072
	Alter/ Taille	0,107	0,362	0,033	0,551	0,134	0,012	-0,135	0,480	0,135	0,040	0,065	0,445	0,138	0,065

Tabellen 9a: Assoziation zwischen Immunmediatoren und Parametern des Glukosestoffwechsels für die männliche Studienpopulation

Die Tabelle gibt Regressionskoeffizienten (β) und p Werte von linearen Regressionsanalysen an (adjustiert für die angegebenen Kovariablen). Statistisch signifikante Assoziationen ($p < 0,05$) sind durch Fettdruck gekennzeichnet. Die Variablen IL-6, IL-18, TNF- α , IL-8, MCP-1, IP-10 und Adiponektin sind in logarithmierter Form verwendet worden.

	Adjustierungsvariable	IL-6		IL-18		TNF- α		IL-8		MCP-1		IP-10		Adiponektin	
		β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p
Glukose	Alter	0,008	0,184	<0,001	0,941	0,001	0,800	0,002	0,861	0,002	0,591	-0,007	0,156	-0,009	0,058
	Alter/ BMI	0,005	0,361	-0,001	0,750	0,002	0,638	0,005	0,636	0,002	0,604	-0,008	0,086	-0,005	0,267
	Alter/ Taille	0,006	0,286	-0,001	0,770	0,002	0,631	0,005	0,639	0,002	0,604	-0,008	0,114	-0,006	0,140
Insulin	Alter	0,352	0,013	0,036	0,612	-0,036	0,656	-0,065	0,803	-0,003	0,971	0,054	0,642	-0,322	0,003
	Alter/ BMI	0,219	0,152	-0,041	0,586	0,010	0,913	0,156	0,577	-0,009	0,919	-0,031	0,804	-0,084	0,443
	Alter/ Taille	0,264	0,077	-0,038	0,600	0,015	0,864	0,158	0,559	-0,009	0,922	0,008	0,949	-0,197	0,076
HOMA	Alter	0,328	0,010	0,030	0,638	-0,021	0,772	-0,010	0,964	0,020	0,794	0,003	0,976	-0,315	0,001
	Alter/ BMI	0,208	0,131	-0,041	0,545	0,023	0,771	0,202	0,425	0,018	0,825	-0,084	0,460	-0,102	0,302
	Alter/ Taille	0,250	0,062	-0,036	0,580	0,026	0,739	0,194	0,426	0,017	0,829	-0,043	0,695	-0,206	0,038

Tabelle 9b: Assoziation zwischen Immunmediatoren und Parametern des Glukosestoffwechsels für die weibliche Studienpopulation

Die Tabelle gibt Regressionskoeffizienten (β) und p Werte von linearen Regressionsanalysen an (adjustiert für die angegebenen Kovariablen). Statistisch signifikante Assoziationen ($p < 0,05$) sind durch Fettdruck gekennzeichnet. Die Variablen IL-6, IL-18, TNF- α , IL-8, MCP-1, IP-10 und Adiponektin sind in logarithmierter Form verwendet worden.

4. Diskussion

4.1. Methodik und Charakteristika der Studienpopulation

Die Studie entstand in einer Kooperation zwischen dem Gesundheitsamt der Stadt Düsseldorf und dem Deutschen Diabetes-Zentrum. Das Gesundheitsamt führt im Rahmen von erweiterten Reihenuntersuchungen jährlich Schulentlassuntersuchungen durch bei Abgangsschülern der Haupt- und Sonderschulen, dies u. a. schwerpunktartig hinsichtlich sozialer Brennpunkte. Es soll im Rahmen der medizinischen Untersuchung auch eine Beratung zur geplanten Berufswahl der Schulabgänger erfolgen. Dies beinhaltet insbesondere den Rat, gesundheitlich ungeeignete Berufe nicht zu ergreifen, so z. B. bei allergischer Diathese nicht den Beruf des Friseurs zu wählen. Darüber hinaus werden durch diese Untersuchungen Migrantenkinder erreicht, die auf Grund ihres Migrationshintergrundes oft eine andere Beziehung zum Gesundheitswesen haben mit deutlich weniger Arztkontakten. So war beispielhaft nachweisbar, dass es unter anderem durch Migration und soziale Ungleichheit zu einer Zunahme an resistenten Infektionskrankheiten kam (Kamtsiuris, P. et al. 2007). Als drittes wird durch diese Untersuchung eine Gruppe erreicht, die sich selten krank fühlt und deshalb seltener reguläre Arztbesuche durchführt und bei der deshalb eine durchgreifende Vorsorge oft nicht stattfindet. Der Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen ist meist symptomarm (Reinehr, T. et al. 2005b), die Erstdiagnose erfolgt häufig zufällig oder erst im Rahmen der Abklärung von Folgeerkrankungen. Die gewählte Altersgruppe der Studie war deshalb ein besonderer Schwerpunkt.

In der vorliegenden Arbeit wird durch die Wahl des beschriebenen Kollektivs der Abgangsschüler von Sonder- und Hauptschulen eine Selektion bewirkt. Wie bereits oben ausgeführt, gilt nach vorherrschender Meinung, dass gerade die Probanden dieses Kollektivs häufiger Risiken für Folgeerkrankungen aufweisen, als Jugendliche mit einem höheren Schulabschluss. In den meisten Industrieländern kann ein sozialer Gradient hinsichtlich Krankheit und Frühsterblichkeit nachgewiesen werden für Kinder und Jugendliche (Siegrist, J. 2002). Bekannt ist, dass z. B. hinsichtlich des Übergewichtes ein inverser sozialer Gradient besteht (Danielzik, S. 2006). Daher wurde gezielt das beschriebene Studienkollektiv gewählt und untersucht u. a. zur Feststellung, ob in dieser Gruppe ein Hinweis auf eine vermehrte Prädisposition für

einen Diabetes mellitus besteht. In der vorgelegten Arbeit wurde parallel dazu die Assoziation von Immunmediatoren mit Adipositas und Insulinresistenz untersucht.

Eine gewisse weitere Selektion mit möglicher Biasbildung erfolgt in der dargestellten Studie durch den Drop-out. Für die Untersuchung wäre wahrscheinlich gerade die Schülergruppe von besonderem Interesse gewesen, die mit der Zusatzuntersuchung nicht einverstanden war. Für diese Gruppe bleibt abzuklären, warum die Einwilligung zur Untersuchung nicht erfolgte. Denkbar ist, dass diese nicht gegeben wurde, weil Angst oder Scham bei deutlichem Übergewicht bestanden. Bekanntermaßen besteht bei übergewichtigen Kindern häufig eine soziale Isolation (Reinehr, T. 2007).

Bekannt ist, dass Kinder mit Diabetes mellitus häufiger übergewichtig sind (Lee, J. et al. 2006b). In der zitierten Studie wurden Eltern telefonisch kontaktiert und gefragt, ob bei ihrem Kind ein Diabetes mellitus bekannt sei. Abgefragt werden konnten nur die bereits ärztlich diagnostizierten Diabetesfälle, nicht aber die bislang unbekannten Diabetesfälle detektiert werden. Es ist deshalb wahrscheinlich, dass die angegebene Prävalenz des Diabetes mellitus unterschätzt wurde und ein deutlicherer Zusammenhang zwischen Adipositas, Diabetes mellitus und Insulinresistenz vorliegt, als angenommen wird.

In der Düsseldorfer Studie konnte die Größe der Gruppe der übergewichtigen Jugendlichen unter den teilnehmenden Probanden bestimmt werden, die meisten waren normgewichtig. Die Mädchen wiesen durchschnittlich einen höheren BMI auf als die Jungen. Dies zeigte sich ähnlich in einer Studie bei afro-amerikanischen Jugendlichen in den USA, dabei konnte ebenfalls ein höherer BMI bei den weiblichen Teilnehmern nachgewiesen werden (Petty, K. et al. 2010).

Bei den weiblichen Jugendlichen konnte auch ein höherer HOMA-IR Wert nachgewiesen werden. Insgesamt lagen die Mittelwerte des HOMA-IR beider Geschlechter deutlich höher, als für adipöse erwachsene Kaukasier zu erwarten gewesen wäre. Es ist bekannt, dass zwischen Übergewicht und Insulinresistenz ein Zusammenhang besteht (Srinivasa, G. et al. 2011). Dies sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern. Insulinresistenz existiert im Zusammenhang mit Adipositas bereits im präpubertären Alter und steigt im Verlauf der Pubertät an (Raj, M. 2012). In der Studie von Jeffery, A. et al. 2012 wurde nachgewiesen, dass Insulinresistenz im mittleren Kindesalter beginnt und dass in dieser Studie über 60% der Fälle nachgewiesener vorpubertärer Insulinresistenz nicht zu erklären waren. Für

Schulkinder konnte gezeigt werden, dass HOMA-IR eine signifikante Assoziation aufweist mit Taillenumfang und Körperfett (Ruiz, J. et al. 2007).

Nachweisbar war auch bei einigen Studienteilnehmern eine Störung des Lipidstoffwechsels. Kongruent zu dem BMI der Mädchen waren höhere Werte für Cholesterin und LDL-Cholesterin aufzeigbar. Zeitgleich war bei den weiblichen Probanden im Durchschnitt aber auch ein erhöhter Wert des HDL-Cholesterins nachweisbar.

Festgestellt wurde bereits, dass in Industrieländern Kinder aus unteren sozialen Schichten oder mit Migrationshintergrund ein höheres Risiko haben ein Übergewicht zu entwickeln (Reinehr, T. 2007).

In der vorgelegten Studie konnte der sozioökonomische Status der Jugendlichen nicht abgeklärt werden, auch nicht deren ethnischer Hintergrund. Es erscheint sinnvoll, bei einer Vertiefung der Studie im Rahmen einer erneuten Durchführung zu versuchen, die Abklärung dieser Daten valide mit einzubeziehen. Innerhalb eines qualifizierten Fragebogens sollte auch versucht werden, Ernährungsgewohnheiten, familiäre Diabetesbelastung und Freizeitgestaltung mit abzuklären, um noch differenziertere Aussagen treffen zu können. Aktuell standen im Rahmen der Schulentlassuntersuchung der weiteren Abklärung datenschutzrechtliche Hindernisse entgegen.

4.2. Immunmarker bei Jugendlichen

Der Serumspiegel des Adiponektin war bei den Mädchen höher als bei den männlichen Jugendlichen. Kongruent mit dem Nachweis niedrigerer Adiponektinspiegel bei Vorliegen einer viszeral betonten Fettverteilung, zeigte sich bei den männlichen Teilnehmern auch ein erhöhtes Taillenmaß (Medina-Bravor, P. et al. 2011). Es ist bekannt, dass sich in Abhängigkeit vom Tanner-Stadium auch die Höhe der Spiegel der Geschlechtshormone ändert. Unklar ist, ob sich dadurch die Zytokinspiegel verändern. Die zirkulierenden Spiegel des Adiponektin bleiben z. B. während der körperlichen Entwicklung gleich, sind aber bei weiblichen Jugendlichen höher als bei den männlichen Jugendlichen (Martos-Moreno, G. A. et al. 2011). Eine weitere Studie hat neben dem Alter auch Werte der Insulinresistenz und anthropometrische Daten erhoben. Es wurde zusammenfassend nachgewiesen, dass das männliche Geschlecht und ein Wechsel des Körpergewichtes starken Einfluss auf die Adiponektinkonzentration haben, wobei die bestimmten Spiegel

altersabhängig gemessen wurden (Punthakee, Z. et al. 2006). Zusätzlich scheint die Höhe der Zytokinspiegel nicht nur durch das Geschlecht beeinflusst zu werden, sondern auch durch die Ethnie. Bundy V. et al. 2011 konnten nachweisen, dass im Fall des Adiponektin nicht nur die Mädchen höhere Spiegel hatten als die Jungen, sondern auch, dass weiße Mädchen höhere Adiponektinspiegel aufwiesen als schwarze.

Bei den Jungen ließen sich im Vergleich zu den Mädchen höhere MCP-1 und IP-10 Werte messen. In der bereits oben zitierten Studie von Petty K. et al. 2010 waren ebenfalls bei den männlichen Teilnehmern höhere MCP-1 Werte nachweisbar als bei den Mädchen.

Die Werte für IL-6 und TNF- α zeigten sich bei beiden Geschlechtern nicht different. In der Literatur finden sich dazu unterschiedliche Aussagen. So in der Studie von Morales R. et al. 2011, in der sich für die beiden Immunmarker geschlechtsunabhängig keine signifikante Korrelation zeigte. Für beide Geschlechter ließen sich andererseits höhere Spiegel bei den Übergewichtigen nachweisen und bei der Gruppe der Probanden mit einem Risiko für die Entwicklung eines Übergewichtes im Vergleich mit den Normgewichtigen. In einer koreanischen Studie an Kindern fanden sich jedoch signifikant erhöhte TNF- α Werte bei Übergewichtigen. Für das Adiponektin ließen sich hingegen bei übergewichtigen Kindern verminderte Werte nachweisen (Shin, J. et al. 2008). Wie bereits in der Einleitung ausgeführt, kann bereits die Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppen mit einem erhöhten Diabetesrisiko verbunden sein. So zeigte sich in der Studie von Rosella L. et al. 2012, dass manche Ethnien mit einem erhöhten Risiko verbunden waren, einen Diabetes zu entwickeln. Dies betraf vor allem einen Teil der Asiaten. Die oben zitierten leicht differierenden Studienergebnisse könnten ggf. zusätzlich auch altersassoziiert sein.

Die gemessenen Insulinspiegel waren bei den Mädchen deutlich höher als bei den Jungen. Dies entspricht den Ergebnissen der Gruppe um Martos-Moreno G. A. et al. 2011, die im Verlauf der individuellen Entwicklung höhere Insulinspiegel bestimmte und bei den Mädchen insgesamt höhere Spiegel nachweisen konnte als bei den Jungen. Abschließend ist festzustellen, dass in Bezug auf Inflammation bei Kindern und Jugendlichen noch weiterer Studienbedarf besteht. Es stellt sich jedoch bei heutigem Wissensstand die Frage, ob dauerhaft auch schon hoch normale Werte

eine begünstigende Wirkung hinsichtlich einer Krankheitsentstehung haben können (Wärnberg, J. et al. 2008).

4.3. Korrelation zwischen metabolischen Markern / Immunmarkern

In der vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, dass anthropometrische Daten, dabei vor allem das Körpergewicht und der BMI, eine stark positive Korrelation mit den gemessenen Markern des Glukose- und Lipidstoffwechsels aufweisen. Hinsichtlich der anthropometrischen Daten zeigte sich, dass eine deutlich positive Korrelation nachzuweisen war mit Insulin und HOMA-IR. In Bezug auf die Glukose war diese Korrelation deutlich schwächer ausgeprägt. Reinehr, T. et al. 2005c konnten darstellen, dass bei übergewichtigen Kindern HOMA-IR und Triglyzeride signifikant höher waren und das HDL-Cholesterin niedriger als bei den nicht übergewichtigen Kindern. In diversen Studien, die das Vorliegen eines metabolischen Syndroms bei übergewichtigen Jugendlichen untersuchten, zeigten sich entsprechend erhöhte Triglyzeridwerte, verminderte HDL-Cholesterinwerte und ein veränderter Glukosestoffwechsel (Guijarro de Armas, M. et al. 2012, Bustos, P. et al. 2010). Dabei war nachweisbar, dass deutliche Adipositas und erhöhte Triglyzeride zu den führenden Faktoren des metabolischen Syndroms gehören und dass mit der steigenden Anzahl von Faktoren des metabolischen Syndroms auch der HOMA-IR signifikant zunimmt (Wan, N. et al. 2007). Nasreddine, L. et al. 2012 berichten, dass eine Insulinresistenz bei jedem der libanesischen Jugendlichen hätte nachgewiesen werden können, bei dem ein metabolisches Syndrom vorlag. Es zeigte sich auch in der Studie von Galcheva, S.V. et al. 2011, dass bei gesunden präpubertären Kindern mit abdominalem Übergewicht signifikant höhere Insulin, HOMA-IR, Cholesterin und Triglyzeridwerte nachgewiesen werden konnten, im Vergleich zu normgewichtigen Kindern. Diese Ergebnisse konnten für die postpubertären Jugendlichen ebenfalls nachgewiesen werden. Übereinstimmend dazu zeigten Srinivasa, G. et al. 2011, dass Serum-Insulinspiegel positiv korreliert waren mit BMI, Cholesterin, Triglyzeriden und LDL-Cholesterin, sowohl bei Übergewichtigen als auch bei Normgewichtigen. Wohingegen die Nüchternglukose eine negative Korrelation mit dem Insulinspiegel aufwies in allen beschriebenen Gruppen.

Das HDL-Cholesterin weist eine durchgehend negative Korrelation auf zu den anthropometrischen Daten und dem Glukosestoffwechsel. In der Studie von

Srinivasa, G. et al. 2011 fand sich bezüglich des HDL-Cholesterins keine nachweisbare Signifikanz.

Die weiteren Variablen des Lipidstoffwechsels zeigen eine positive Korrelation zu Anthropometrie und den getesteten Parametern des Glukosestoffwechsels. Lediglich zum gemessenen Glukosespiegel konnte keine Korrelation nachgewiesen werden.

Bei den Immunmarkern bestand eine meist negative Korrelation mit Adiponektin. Diese erklärt sich u. a. damit, dass Adiponektin über einen insulinsensibilisierenden Effekt antidiabetisch wirkt (Arslan, N. et al. 2010). Zusätzlich wird berichtet, dass die Sekretion von TNF- α inhibiert wird. In dieser Studie konnte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen Adiponektin und TNF- α nachgewiesen werden. Es zeigte sich aber in der Gesamtpopulation und den geschlechtsdifferenzierten Gruppen durchgehend eine signifikante Korrelation zwischen IL-6/ TNF- α , IL-6/ IL-8, IL-8/ MCP-1 und IL-18/ IP-10.

4.4 Korrelation zwischen Immunmarkern und metabolischen

Markern

Die anthropometrischen Variablen Körpergewicht, BMI und Taille waren positiv korreliert zu IL-6, IL-18 und IP-10 und negativ zu Adiponektin. In den nach geschlechtsdifferenzierten Gruppen spiegelte sich dies hauptsächlich bei den männlichen Teilnehmern wieder. In der Gruppe der weiblichen Jugendlichen war die Korrelation zu IL-6 noch nachweisbar und ansonsten lediglich eine Korrelation für IL-8. Beide Untergruppen zeigten zudem weiterhin die negative Korrelation mit Adiponektin. Es stellt sich die Frage, wodurch dies bewirkt wird. Alle bestimmten Immunmediatoren werden exprimiert und freigesetzt durch Fettgewebe. Fettgewebe ist jedoch nicht die einzige Quelle dieser Proteine, es gibt für die einzelnen Immunmarker – abgesehen von Adiponektin – noch eine Reihe anderer Zelltypen, die diese sezernieren können.

Bei Erwachsenen konnte die Gruppe Bahceci M. et al. 2007 nachweisen, dass das Adipozytenvolumen bei den übergewichtigen Typ 2 Diabetikern deutlich größer war als in der Vergleichsgruppe. Außerdem wurde gezeigt, dass TNF- α und IL-6 positiv korreliert waren mit dem Adipozytenvolumen, Adiponektin hingegen negativ. Die erwähnten Korrelationen in Bezug auf IL-6 und Adiponektin ließen sich in Verbindung mit den anthropometrischen Daten in der durchgeführten Studie ebenfalls beweisen. Interessant wäre es in diesem Zusammenhang zu untersuchen, ob ein Unterschied

besteht zwischen Adipozyten bei Kindern und bei Erwachsenen in Bezug auf das Volumen und die damit assoziierten Immunmarkerkonzentrationen.

Hinsichtlich des IL-18 ließ sich auch in der Studie von Jung C. et al. 2010 nachweisen, dass eine positive Korrelation mit dem BMI vorliegt in der Gruppe der übergewichtigen Jugendlichen im Vergleich zu den Normgewichtigen. Die hier vorgestellten Daten zeigen auch bezogen auf die Variablen des Fettstoffwechsels und des Glukosestoffwechsels eine positive Korrelation zu IL-6 und IL-8, bzw. IL-18. In der zitierten Studie von Jung C. et al. 2010 erfolgte diesbezüglich keine Messung. Bezüglich des Adiponektin fand sich durchweg eine positive Korrelation zum HDL-Cholesterin. Auch nach Geschlechtsdifferenzierung konnte dies noch nachgewiesen werden. In der Literatur wird berichtet, dass Adiponektin signifikant assoziiert ist mit HDL-Cholesterin (Arslan, N. et al. 2010, Wolfson, N. et al. 2012). Weiter wird über eine inverse Korrelation der Adiponektinspiegel mit Übergewicht berichtet. Die Verbindung zum HDL-Cholesterin konnte in der aktuell durchgeführten Studie nachvollzogen werden, ebenfalls zeigte sich eine negative Korrelation zu den anthropometrischen Daten.

4.5. Assoziation zwischen Immunmarkern und Parametern der Adipositas

Nach Adjustierung der Assoziationen der Immunmediatoren mit BMI und der Taille für Alter/ Geschlecht und Alter/ Geschlecht/ Lipide bestand konstant eine positive Assoziation zu IL-6, IL-18 und IP-10 und eine negative Assoziation zu Adiponektin. Lediglich in der Taillengruppe zeigte sich zusätzlich noch eine negative Assoziation zu IL-8. Die Immunmarker IL-6, IL-18, IP-10 und Adiponektin sind demnach nach Adjustierung signifikant mit BMI und Taillenumfang assoziiert. Chrzanowska, J. et al. 2011 wiesen nach, dass unabhängig vom BMI niedrigere Adiponektinspiegel bei Übergewichtigen vorliegen und verminderte Adiponektinkonzentrationen vor allem in Probanden mit Insulinresistenz und anderen Komponenten des metabolischen Syndroms nachzuweisen sind. In der Studie von Park H. et al. 2005 konnte für IL-6 differenziert dargestellt werden, dass es eine signifikante Korrelation zum viszeral betonten Übergewicht gibt. Zudem konnte gezeigt werden, dass nach hypokalorischer Ernährung und moderater sportlicher Aktivität nicht nur das Körpergewicht reduziert wird, sondern auch niedrigere Spiegel für IL-6 gemessen werden konnten (Garanty-Bogacka, B. et al. 2011). Für Erwachsene ließ sich zeigen, dass IL-6 ein unabhängiger Prädiktor für einen Typ 2 Diabetes mellitus ist (Spranger,

J. et al. 2003). Damit spiegelt sich wieder, wie bereits vorstehend erörtert, dass Adipositas die Zytokinausschüttung und –produktion beeinflusst in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Übergewichtes.

4.6. Assoziation zwischen Immunmarkern und Parametern des Glukosestoffwechsels

Nachweisen ließ sich nach Adjustierung für Alter/ Geschlecht/ BMI und Lipide für die Gesamtpopulation und bei den männlichen Studienteilnehmern für Alter/ BMI und Lipide eine Assoziation des HOMA-IR mit dem MCP-1. Bei den Jugendlichen, sicher bei den männlichen Jugendlichen, zeigte sich damit dieser Wert BMI unabhängig mit Insulinresistenz assoziiert. MCP-1 konnte somit bei Erwachsenen als unabhängiger Risikofaktor für einen Typ 2 Diabetes mellitus nachgewiesen werden (Herder, C. et al. 2006). In der Studie von Kim, J. et al. 2010 bestand bei übergewichtigen Kindern (Alter $7,1 \pm 0,4$ Jahre) kein signifikanter Nachweis zum MCP-1, jedoch konnte bei diesen ein höherer HOMA-IR, LDL, VLDL, TG, IL-6, TNF- α und niedriger HDL-Cholesterinspiegel nachgewiesen werden. Das Studiendesign war der in Düsseldorf durchgeführten Studie sehr ähnlich, es erfolgte jedoch zuvor ein Ausschluss der Kinder, die einen Diabetes mellitus oder einen Prädiabetes aufwiesen. Zum anderen wurden in der Studie von Kim, J. et al. 2010 präpubertäre Kinder untersucht, in der Düsseldorfer Studie jedoch postpubertäre Jugendliche, in der aufgrund der bereits dargestellten Selektion Personen mit Insulinresistenz und Diabetesvorstufen vermutlich eher angereichert waren. Ähnlich stellte sich die Situation in der Studie von Murdolo G. et al. 2011 dar, bei der ebenfalls präpubertäre Kinder untersucht wurden. Es konnte weder in der Gruppe der männlichen Übergewichtigen noch in der Gruppe der Normgewichtigen erhöhte Werte für MCP-1 nachgewiesen werden. In der bereits oben angeführten Studie von Petty K. et al. 2010 wurden Jugendliche im Alter von 14-19 Jahren untersucht, d. h. Angehörige einer ähnlichen Altersgruppe, wie der in Düsseldorf durchgeführten Studie. Es fanden sich erhöhte MCP-1 Werte bei den männlichen Teilnehmern. Wie bereits vorstehend ausgeführt, verändern sich die Spiegel des Zytokins im Verlauf der Pubertät, so dass das Ergebnis bei derart differenten Altersstufen nicht direkt vergleichbar ist. Zudem bleibt noch zu untersuchen, ob dem MCP-1 erst in der späteren Phase der Adipositas/ Inflammation oder postpubertär eine signifikante Rolle in Bezug auf die Entstehung der Insulinresistenz zufällt.

Für Adiponektin konnte bislang auch nachgewiesen werden, dass eine inverse Korrelation zur Insulinresistenz besteht (Arslan, N. et al. 2010). Es fand sich entsprechend in der Gesamtstudienpopulation nach Adjustierung für Alter/ Geschlecht bei Insulin und bei HOMA-IR eine negative Korrelation. Für die männlichen Studienteilnehmer ließ sich dies nicht nachweisen. Bei den weiblichen Probanden zeigte sich jedoch nach Adjustierung für Alter bei Insulin und bei HOMA-IR eine negative Korrelation, sowie nochmals bei HOMA-IR nach Adjustierung nach Alter/ Taille. Es ist deshalb davon auszugehen, dass Adiponektin einen antidiabetischen Einfluss hinsichtlich der Insulinresistenz einnimmt. In Bezug auf die männlichen Jugendlichen stellte sich die Situation in der Studie von Punthakee, Z. et al. 2006 ähnlich dar. Hier konnte ebenfalls keine Assoziation zwischen Adiponektin, Glukose und HOMA-IR dargestellt werden. Bei Erwachsenen hingegen wiesen Wolfson, N. et al. 2012 nach, dass es eine inverse Assoziation des Adiponektin zu Glukose und HOMA-IR gibt.

In Bezug auf das IL-6 zeigte sich nach Adjustierung für Alter/ Geschlecht beim HOMA-IR eine positive Assoziation. Es bestand jedoch nach zusätzlicher Adjustierung mit BMI/ Taille keine signifikante Assoziation mehr. Das bedeutet, dass die Signifikanz verloren geht nach Adjustierung mit Variablen des Übergewichtes, so dass keine unabhängige Beziehung zur Insulinresistenz besteht. Different stellt sich diese Situation jedoch für das Insulin und IL-6 dar. Hier zeigte sich nach zusätzlicher Adjustierung um die Taille eine nachweisbare Signifikanz, so dass davon auszugehen ist, dass der Unterschied der Fettverteilung, ob subkutan oder abdominell, eine zusätzliche Rolle spielt. Bekannt ist für das IL-6, dass 30% des zirkulierenden IL-6 aus dem Fettgewebe stammen. Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass Expression und Sekretion von IL-6 in viszeralem Fettgewebe zwei bis dreimal höher ist als in subkutanem Fettgewebe (Gnacińska M. et al. 2009).

Auffällig zeigte sich, dass lediglich bei den männlichen Studienteilnehmern eine signifikante negative bzw. positive Assoziation der Glukose mit Immunmarkern IL-8 bzw. MCP-1 nachgewiesen werden konnte. Weder in der Gesamtpopulation noch bei den weiblichen Studienteilnehmern bestand eine signifikante Assoziation mit der Glukose. In einer Langzeitstudie an übergewichtigen hispanischen Jugendlichen in Südkalifornien konnte im Verlauf gezeigt werden, dass bei steigendem Körperfett die Insulinsensitivität abnahm bei gleichzeitig steigendem Nüchternglukosewert und erhöhter Insulinantwort (Goran, M.I. et al. 2006). Es gibt jedoch auch Studien, die bei

einem einmalig erhöhten Glukoseangebot eine verminderte Insulinantwort und damit eine verminderte β -Zellfunktion nachwiesen (Davis, J.N. et al. 2005). Diese Unterschiede sind ggf. erklärbar mit der differierenden Studienart, d. h. Langzeitstudie versus punktuelle Messung der Nüchternglukose. Ball, G.D. et al. 2005 wiesen z. B. eine Verbindung nach zwischen der β -Zellfunktion und dem späten Tannerstadium bei übergewichtigen, familiärem Typ 2 Diabetes mellitus belasteten hispanischen Jugendlichen. Es ist davon auszugehen, dass hinsichtlich der Insulinsensitivität und –sekretion auch bei Jugendlichen ein multifaktorielles Geschehen besteht.

4.7. Zusammenfassung der Diskussion, Stärken, Grenzen und Ausblick der Studie

Bekannt ist, dass schon bei Kindern in Abhängigkeit vom Körpergewicht erhöhte Serumkonzentrationen verschiedener Immunmarker nachgewiesen werden können im Rahmen einer chronischen Inflammation. Mit der fortschreitenden körperlichen Entwicklung können sich bei anhaltend erhöhtem Körpergewicht Insulinresistenz und / oder ein metabolisches Syndrom entwickeln. In der vorliegenden Studie konnte kongruent dazu als Resultat festgestellt werden, dass IL-6 assoziiert ist mit der Höhe der Nüchternglukose und MCP-1 mit HOMA-IR. MCP-1 zeigte sich dabei BMI unabhängig assoziiert. Sowohl für IL-6 als auch für MCP-1 ist bereits eine Assoziation beim Erwachsenen zum Krankheitsgeschehen des Typ 2 Diabetes mellitus nachgewiesen. Zusätzlich wurde gezeigt, dass IL-6, IL-18, IP-10 und Adiponektin nach Adjustierung signifikant assoziiert waren mit BMI und Taillenumfang. Weitere Studien sollten der detaillierteren Abklärung der Rolle der Inflammation im Rahmen des Pathomechanismus des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Erwachsenen gewidmet werden.

Wie bereits vorstehend aufgeführt, als Grenzen der Studie, konnten Daten zu Ethnie, Lebensstil, ökonomischen Faktoren und Tannerstadien nicht erfasst werden. Um eine noch bessere Differenzierung der Ergebnisse zu ermöglichen, sollten diese in einer zukünftigen Studie erfasst werden, da diese Faktoren sowohl metabolische wie auch inflammatorische Größen beeinflussen können. Da die Teilnahmerate in der Düsseldorfer Studie nur 57% betrug, sollte in einer neuen Studie versucht werden die Teilnahmerate zu erhöhen, um ein mögliches Bias auszuschließen. Es existieren zwar größere Studien hinsichtlich der Bedeutung der vorstehend genannten Faktoren

für das kardiometabolische Risiko bei Kindern und Jugendlichen, jedoch hauptsächlich in den USA und Asien. In Deutschland sind die bislang aufgelegten Studien weniger umfangreich und haben z. B. den ethnischen Hintergrund nicht ausreichend erfasst. Reinehr, T. et al. 2009 stellt als Hauptrisikofaktoren für einen Prädiabetes einen Diabetes der Eltern, ein deutliches Übergewicht und Pubertät fest, so dass mit relativ wenigen Fragen eine Risikostratifizierung hinsichtlich eines Diabetesrisikos erfolgen kann.

In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass deutliche Unterschiede zwischen prä- und postpubertären Kindern bestehen hinsichtlich der Immunmarkerspiegel und dass sich deutliche Unterschiede zeigen zwischen den Geschlechtern, zumindest bei den postpubertären Jugendlichen. Zur weiteren Abklärung erscheint deshalb eine Untersuchung sinnvoll, in der nicht nur die Schüler der Schulentlassuntersuchungen eingeschlossen werden, sondern bereits die Kinder der Schuleingangsuntersuchungen. Auf diese Weise wäre ein größeres Altersspektrum zugänglich und präzisere Aussagen möglich, hinsichtlich der Höhe der zirkulierenden Immunmarker im Zusammenhang mit der Insulinresistenz in Abhängigkeit der Entwicklungsstadien der Adoleszenten. Durch weitere Untersuchungen sollte außerdem geklärt werden, ob sich das Fettgewebe bei Kindern anders verhält als bei Erwachsenen, z. B. unter dem Aspekt der gezielten Feststellung, wo und wie bei übergewichtigen Kindern die Fettverteilung beginnt und ob es in Abhängigkeit davon nachweisbare Immunmarkerveränderungen gibt.

Eine wesentliche Stärke der vorliegenden Studie ist die große Gesamtanzahl der Teilnehmer und dass diese aus gesunden Jugendlichen rekrutiert wurden. Die Charakterisierung der Immunaktivierung basierte auf der Untersuchung dreier Zytokine, dreier Chemokine und Adiponektin und war damit deutlich umfassender als in anderen Studien zuvor.

Als wesentliche Ergebnisse der Studie lässt sich festhalten, dass

1. erhöhte Serumspiegel der bestimmten proinflammatorischen Immunmarker und eine Erniedrigung des antiinflammatorischen Adiponektins festzustellen war. Das bedeutet, dass sich von den sieben bestimmten und im Fettgewebe exprimierten Immunmarkern vier fanden, nämlich IL-6, IL-18, IP-10, die positiv und Adiponektin, das negativ assoziiert war mit BMI/ Taille in den alters- und geschlechtsadjustierten Analysen.

2. die basale Insulinresistenz (HOMA-IR) mit den gleichen Mustern der Immunaktivierung assoziiert ist wie BMI und Taille.
3. es eine Verbindung gibt zwischen Insulinresistenz/ Immunmediatoren und BMI/ Taille, gering auch dem Fettstoffwechsel. Eine Auslösung der Insulinresistenz durch das Übergewicht erscheint wahrscheinlich. Im Besonderen wurde festgestellt, dass MCP-1 unabhängig vom Übergewicht die Insulinresistenz fördern könnte.

5. Zusammenfassung

Beziehung zwischen subklinischer Inflammation, Übergewicht und Glukosestoffwechsel in Jugendlichen

Sophie Charlotte Schneitler

Bei bekannter multifaktorieller Entstehung des Diabetes mellitus und in der Erkenntnis, dass chronisch-entzündliche Faktoren beteiligt sind an einer Insulinresistenz, sollte in der vorliegenden Studie untersucht werden, ob die Immunaktivierung bei Jugendlichen unabhängig von den Parametern der Adipositas mit Insulinresistenz besteht. In einer Kooperation mit dem Gesundheitsamt Düsseldorf konnten 519 Jugendliche der Schulentlassuntersuchung des Jahres 2005 diesbezüglich weitergehend untersucht werden. In der Studiengruppe wurden neben der Bestimmung anthropometrischer Parameter hinsichtlich der Adipositas, sieben Immunmediatoren und Parameter des Glukosestoffwechsels und der Lipide bestimmt. Die Immunmediatoren wurden mittels ELISA und Bead-basiertem Multiplex Immunoassay bestimmt.

Es erfolgte eine Auswertung der Ergebnisse unter Einsatz verschiedener Regressionsmodelle. Es konnten die bei Erwachsenen schon bekannten Zusammenhänge erstmals bei Jugendlichen dargestellt werden, dass vor allem IL-6 assoziiert ist mit der Höhe der Nüchternglukose und MCP-1 mit HOMA-IR. Die Immunmarker IL-6, IL-18, IP-10 waren positiv und Adiponektin negativ assoziiert mit BMI und Taillenumfang nach Adjustierung um Alter und Geschlecht. Damit bestätigte sich für die untersuchte Gruppe, dass Adipositas die Zytokinausschüttung und -produktion beeinflusst. Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass auch unabhängig vom BMI eine subklinische Inflammation am Beispiel des MCP-1 an der Insulinresistenz beteiligt ist.

Angeregt wird für die Zukunft eine vertiefende Fortsetzung der Studie, vor allem mit einer verbesserten Gewinnung der sozioökonomischen Parameter und einem Studienbeginn schon bei der Schuleingangsuntersuchung.

6. Literatur-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Alberti, G. et al. Type 2 diabetes in the young: The evolving epidemic: the international diabetes federation consensus workshop in Diabetes Care, 27(7): 1798-811, 2004.

Allen, S. et al. Chemokine: receptor structure, interactions, and antagonism in Annu Rev Immuno, 25: 787-820, 2007.

American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, position statement in Diabetes Care, 29(1): 43-8, 2006.

American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus in Diabetes Care, 35(1): 64-71, 2012.

Angiolillo, A. et al. Human interferon-inducible protein 10 is a potent inhibitor of angiogenesis in vivo in J Ex Med, 182(1): 155-62, 1995.

Arslan, N. et al. Hormones and cytokines in childhood obesity in Indian Pediatr, 47(10): 829-39, 2010.

Arslanian, S. Type 2 diabetes in children: clinical aspects and risk factors, in Horm Res, 57(1): 19-28, 2002.

Baggiolini, M. et al. Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine in FEBS, 307(1): 97-101, 1992.

Bahceci, M. et al. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor α , interleukin-6 and high sensitivity c-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? In J Endocrinol Invest, 30(3): 210-14, 2007.

Baliunas, D. et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes in Diabetes Care, 32(11): 2123-132, 2009.

Balkwill, F.R. (Edit.), The cytokine network, Oxford University Press, 2000.

Ball, G.D. et al. Insulin sensitivity, insulin secretion and beta-cell function during puberty in overweight Hispanic children with a family history of type 2 diabetes in *Int J Obes (Lond)*., 29(12): 1471-7, 2005.

Bastard, J. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance, in *Eur Cytokine Netw*, 17(1):4-12, 2006.

Benseler, G. et al. Griechisch-Deutsches Schulwörterbuch, Leipzig, 1904.

Best, L. et al. Life course pathways to adult-onset diabetes in *Soc Biol*, 52(3-4): 94-111, 2005.

Bundy, V. et al. Adiponectin moderates the relationship between adiposity and leptin in adolescents regardless of gender or race in *J Pediatr Endocrinol Metab*, 24(3-4): 119-24, 2011.

Bustos, P. et al. Metabolic syndrome in obese adolescents in *Pediatr Diabetes*, 11(1): 50-60, 2010.

Carr, M. et al. Monocyte chemoattractant protein 1 acts as a T-lymphocyte chemoattractant in *Immunology*, 91(9): 3652-6, 1994.

Centers for Disease Control and Prevention, National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011.

Charo, I. et al. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation in *N Engl J Med*, 354(6): 610-21, 2006.

Chrzanowska, J. et al. Adipocytokines concentration and metabolic parameters in obese children in *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 17(3): 145-51, 2011.

Cohen S. Cell mediated immunity and the inflammatory system in Hum Pathol, 7(3): 249-64, 1976.

Danielzik, S., Müller, MJ. Sozioökonomische Einflüsse auf Lebensstil und Gesundheit von Kindern in Dtsch Z Sportmed, 57(9): 214-9, 2006.

Das, A., Shah, S. History of diabetes: from ants to analogs in J Assoc Physicians India, 59(6-7), 2011.

Davis, J.N. et al. The relation of sugar intake to beta-cell function in overweight Latino children in Am J Clin Nutr, 82(5): 1004-10, 2005.

Diez, J. et al. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease in Eur J Endocrinol, 148(3): 293-300, 2003.

Fernandez, E. et al. Structure, function and inhibition of chemokines in Annu Rev Pharmacol Toxicol, 42: 469-99, 2002.

Franks, P. et al. Childhood predictors of young-onset type 2 diabetes in Diabetes, 56(12): 2964-72, 2007.

Fulop, T. et al. The metabolic syndrome in Pathol Biol, 54(7):375-86, 2006.

Galcheva, S.V. et al. Circulating proinflammatory peptides related to abdominal adiposity and cardiometabolic risk factors in healthy prepubertal children in Eur J Endocrinol, 164(4): 553-8, 2011.

Garanty-Bogacka, B. et al. Changes in inflammatory biomarkers after successful lifestyle intervention in obese children in Endokrynol Pol, 62(6): 499-505, 2011.

Garanty-Bogacka, B. et al. Relation of acute-phase reaction and endothelial activation to insulin resistance and adiposity in obese children and adolescents in Neuroendocrinol Lett, 26(5): 473-9, 2005.

Giani G. et al. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. 05/2004. Scherbaum WA, Kiess, W (Hrsg.): Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG). http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL_Epidemiologie_Update_2004.pdf

Gnacińska, M. et al. Role of adipokines in complications related to obesity. A review in Adv Med Sci, 54(2): 150-7, 2009.

Goodman, E. et al. Socioeconomic disparities in insulin resistance: results from the Princeton School District Study in Psychosom Med, 69(1): 61-7, 2007.

Goran, M.I. et al. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents in the J Clin Endocrinol Metab, 88(4): 1417-27, 2003.

Goran, M.I. et al. Deterioration of insulin sensitivity and beta-cell function in overweight Hispanic children during pubertal transition: a longitudinal assessment in Int J Pediatr Obes, 1(3): 139-45, 2006.

Gracie, J. et al. Interleukin-18 in J Leukoc Biol, 73(2): 213-24; 2003.

Green, C. et al. Geographic analysis of diabetes prevalence in an urban area in Soc Sci Med, 57(3): 551-60, 2003.

Guijarro de Armas, M.G. et al. Prevalence of metabolic syndrome in a population of obese children and adolescents in Endocrinol Nutr, 59:155-9, 2012.

Guilherme, A. et al. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes in Nat Rev Mol Cell Biol, 9(5): 367-77, 2008.

Hehlgans, Th., Pfeffer, K., The intriguing biology of the tumor necrosis factor/ tumor necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games in Immunology, 115(1): 1-20, 2005.

Heinichen, F. Lateinisch-deutsches Schulwörterbuch, Leipzig, 1870.

Henrich, P. et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signaling and its regulation in Biochem J, 374(Pt 1): 1-20, 2003.

Herder C. et al. Chemokine as risk factors for type 2 diabetes: results from the MONICA/Kora Augsburg study, 1984-2002 in Diabetologia, 49(5): 921-9, 2006.

Holterhus, P. et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter, Haak, T., Kellerer, M. (Hrsg.): Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft, 1. Auflage, Verlag Kirchheim + Co. GmbH, Mainz, 2009.

Jeffery, A. N. et al. Age before stage: insulin resistance rises before the onset of puberty: a 9-year longitudinal study (early bird 26) in Diabetes Care, 35(3): 536-41, 2012.

Jones, S. Directing transition from innate to acquired immunity: Defining a role for IL-6, in J Immunol 175(6): 3463-8, 2005.

Jung, C. et al. Circulating levels of interleukin-1 family cytokines in overweight adolescents in Mediators Inflamm 2010, Article ID 958403, 6 pages, doi:10.1155/2010/958403, 2010.

Kamtsiuris, P. et al. Prävalenz von somatischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland, Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS) in Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz, 50: 686-700, 2007.

Kapellen, T. et al. Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter in Monatsschr Kinderheilkd, 155: 179-91, 2007.

Karamitsos, D. The story of insulin discovery in Diabetes Res Clin Pract, 93(1): 2-8, 2011.

Kerner, W. et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus, Oktober 2004. Scherbaum W.A., Kiess, W. (Hrsg.): Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG), http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL_Klassifikation_Update_2004.pdf

Kerner, W. et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus in Diabetologie, 5(2): 109-12, 2010.

Kiess, W. et al. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a review from a European perspective in Horm Res, 59(1): 77-84, 2003.

Kim, C. et al. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters in Int J Obes, 30(9): 1347-55, 2006.

Kim, J. et al. Insulin sensitivity, serum lipids, and systemic inflammatory markers in school-aged obese and nonobese children in Int J Pediatr 2010, Article ID: 846098, 6 pages, doi:10.1155/2010/846098, 2010.

Kurth, B.-M. Symposium zur Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland im Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 49: 1050-8, 2006.

Lammi, N. et al. A high incidence of type 1 diabetes and an alarming increase in the incidence of typ 2 diabetes among young adults in Finland between 1992 and 1996 in Diabetologia, 50(7): 1393-400, 2007.

Lata, S., Raghava, G., CytoPred: a server for prediction and classification of cytokines in Protein Eng Des Sel, 21(4): 279-82, 2008.

Lawlor, D. et al. Socioeconomic position in childhood and adulthood and insulin resistance: cross sectional survey using data from British women`s heart and health study in BMJ, 325(7368): 805, 2002.

Lee, J. et al. An epidemiologic profile of children with diabetes in the U.S. in Diabetes Care, 29(2): 420-1, 2006b.

Lee, J. et al. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents in Diabetes Care, 29(11): 2427-32, 2006a.

Lehman, B. et al. Relation of childhood socioeconomic status and family environment to adult metabolic functioning in the CARDIA study in Psychosom Med, 67(6):846-54, 2005.

Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter, verabschiedet auf der Konsensus – Konferenz der AGA am 10.09.2004, <http://www.a-g-a.de/Leitlinie.pdf>

Liu, Z. H. et al. Methylation Status of CpG Sites in the MCP-1 promoter is correlated to serum MCP-1 in type 2 diabetes in J Endocrinol Invest, 35(6):585-9, 2012.

Martos-Moreno, G. A. et al. Analysis of insulin and cytokines during development using a multiplexed immunoassay: implications in An Pediatr (Barc.), 74(6): 356-62, 2011.

Matthews, D. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man in Diabetologia, 28(7): 412-9, 1985.

Medina-Bravo, P. et al. Decrease in serum adiponectin levels associated with visceral fat accumulation, independent of pubertal stage in children and adolescents in Arch Med Res, 42(2): 115-21, 2011.

Morales R. et al. Inflammatory mediators and immune response in Mexican adolescents in Nutr Hosp, 26(5): 1115-9, 2011.

Murdolo, G. et al. Inflammatory adipokines, high molecular weight adiponectin, and insulin resistance: a population-based survey in prepubertal schoolchildren in PLoS ONE 6(2): e17264, doi:10.1371/journal.pone.0017264, 2011.

Nasreddine, L. et al. Obesity is associated with insulin resistance and components of the metabolic syndrome in Lebanese adolescents in Ann Hum Biol, 39(2): 122-8, 2012.

Neville, L. et al. The immunobiology of interferon-gamma inducible protein 10kD (IP-10): a novel, pleiotropic member of the C-X-C chemokine superfamily in Cytokine Growth Factor Rev, 8(3): 207-19, 1997.

Oliveira, A. et al. C - reactive protein and metabolic syndrome in youth: a strong relationship? In Obesity (Silver Spring), 16(5): 1094-8, 2008.

Ozaki, K., Leonard, W., Cytokine and cytokine receptor pleiotropy and redundancy in J Biol Chem, 227(33): 29355-8, 2002.

Park, H. et al. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- α and IL-6 in Diabetes Res Clin Pract, 69(1): 29-35, 2005.

Paroni, F. et al. CXCL10 a path to β -cell death in Islets, 1(3): 256-9, 2009.

Petty, K. et al. Sex dimorphisms in inflammatory markers and adiposity in African-american youth in Int J Pediatr Obes, 5(4): 327-33, 2010.

Pfeffer, K. Biological functions of tumor necrosis factor cytokines and their receptors in Cytokine Growth Factor Rev, 14(3-4): 185-9, 2003.

Pickup, J. et al. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? in Diabetologia, 41(10): 1241-8, 1998.

Punthakee, Z. et al. Adiponectin, adiposity, and insulin resistance in children and adolescents in J Clin Endocrinol Metab, 91(6): 2119-25, 2006.

Raj, M. Obesity and cardiovascular risk in children and adolescents in Indian J of Endocrinol Metab, 16(1): 13-9, 2012.

Rajarathnam, K. et al. Neutrophil activation by monomeric interleukin-8 in Science, 264(5155): 90-2, 1994.

Rathmanner, T. et al. Erster österreichischer Adipositasbericht 2006, Grundlage für zukünftige Handlungsfelder: Kinder, Jugendliche, Erwachsene, Verein Altern mit Zukunft (Hrsg.), 2006.

Reinehr, T. et al. Clinical characteristics of type 2 diabetes mellitus in overweight European Caucasian adolescents in Exp Clin Endocrinol Diabetes, 113(3): 167-70, 2005b.

Reinehr, T. Clinical presentation of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents in Int J Obes (Lond.), 29(2): 105-10, 2005a.

Reinehr, T. Epidemiologie der Adipositas im Kindes- und Jugendalter in Diabetes aktuell, 5(1): 2-6, 2007.

Reinehr, T. et al. High-sensitive C-reactive protein, tumor necrosis factor α , and cardiovascular risk factors before and after weight loss in obese children in Metabolism, 54(9): 1155-61, 2005c.

Reinehr, T. et al. Parenteral diabetes, pubertal stage, and extreme obesity are the main risk factors for prediabetes in children and adolescents: a simple risk score to identify children at risk for prediabetes in Pediatric Diabetes, 10(6): 395-400, 2009.

Rosella, L. et al. The role of ethnicity in predicting diabetes risk at the population level in Ethn Health, 27(7):1798-811, 2012.

Ruiz, J. et al. Markers of insulin resistance are associated with fatness and fitness in school-aged children: the European youth heart study in *Diabetologia*, 50(7): 1401-8, 2007.

Schenk, S. et al. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation in *J Clin Invest*, 118(9): 2992-3002, 2008.

Schober, E. et al. Diabetes mellitus type 2 in childhood and adolescence in Germany and parts of Austria in *Eur J Pediatr*, 164(11): 705-7, 2005.

Schulthess, F. et al. CXCL10 impairs beta cell function and viability in diabetes through TLR4 signaling in *Cell Metab*, 9(2): 125-39, 2009.

Schwarzenberg, S., Sinaiko, A. Obesity and inflammation in children in *Paediatr Respir Rev*, 7(4): 239-46, 2006.

Sell, H., Eckel, J. Monocyte chemotactic protein-1 and its role in insulin resistance in *Curr Opin Lipidol*, 18(3): 258-62, 2007.

Sell, H. et al. Monocyte chemotactic protein-1 is a potential player in the negative cross-talk between adipose tissue and skeletal muscle in *Endocrinology*, 147(5): 2458-67, 2006.

Shin, J. et al. Serum adiponectin, C-reactive protein and TNF-alpha levels in obese Korean children in *J Pediatr Endocrinol Metab*, 21(1): 23-9, 2008.

Shoelson, S. E. et al. Inflammation and insulin resistance in *J Clin Invest*, 116(7): 1793-801, 2006.

Siegrist, J. Gefährdete Gesundheit bei sozial benachteiligten Kindern und Jugendlichen: Was wissen wir, was können wir tun? aus E&C-Fachforum, Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in sozialen Brennpunkten, Dokumentation der Veranstaltung vom 4. und 5. Juni 2002, Hrsg. Regiestelle E&C (Bundesmodellprogramm Entwicklung und Chancen junger Menschen in sozialen Brennpunkten) der Stiftung SPI (Sozialpädagogisches Institut "Walter May"), pp. 11-15, Berlin.

Spranger, J. et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes, results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, (EPIC)-Potsdam Study in Diabetes, 52(3): 812-7, 2003.

Srinivasa, G. et al. Comparison between serum insulin levels and its resistance with biochemical, clinical and anthropometric parameters in South Indian children and adolescents in Ind J Clin Biochem, 26(1): 22-7, 2011.

Stumvoll, M. et al. Type 2 diabetes: principals of pathogenesis and therapy in Lancet, 365(9467): 1333-46, 2005.

Sun, L. et al. Lean body mass, interleukin 18, and metabolic syndrome in apparently healthy Chinese in PLoS ONE, 6(3): e18104, doi: 10.1371/journal.pone.0018104, 2011.

The UniProt Consortium Reorganizing the protein space at the universal Protein resource (UniProt) in Nucleic Acids Res., Oxford Journals, 40: D71-5, 2012.

<http://www.uniprot.org/uniprot/Q15848#ref9>

Thomas, L. (Hrsg.), Labor und Diagnose, 6. Auflage, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2005.

Trøseid, M. et al. The role of interleukin-18 in the metabolic syndrome in Cardiovasc Diabetol, 9: 11, 2010.

Van Dam, R. The epidemiology of lifestyle and risk for type 2 diabetes in Eur J Epidemiol 18(12): 1115-25, 2003.

Venkat Narayan, K. et al. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States in JAMA, 290(14): 1884-90, 2003.

Wabitsch, M. et al. (Hrsg.), Adipositas bei Kindern und Jugendlichen – Grundlagen und Klinik in Springer Verlag, Berlin, 2005.

Wan, N. et al. Metabolic syndrome in overweight and obese schoolchildren in Beijing in Zhonghua Er Ke Za Zhi, 45(6): 417-21, 2007.

Wärnberg, J. et al. Low-grade inflammation and the metabolic syndrome in children and adolescents in Curr Opin Lipidol, 19(1): 11-5, 2008.

Wellen, K. et al. Inflammation, stress, and diabetes in J Clin Invest, 115(5): 1111-9, 2005.

Willi, C. et al. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis in JAMA, 298(22): 2654-64, 2007.

Wolfson, N. et al. Relation of adiponectin to glucose tolerance status, adiposity, and cardiovascular risk factors load in Exp Diabetes Res, 2012: 250621, 2012.

Yamauchi, T. et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase in Nat Med, 8(11): 1288-95, 2002.

Zachary, T. et al. Type 2 diabetes in the young, the evolving epidemic in Diabetes Care, 27(4): 998-1010, 2004.

Abbildungsverzeichnis:

- Abb. 1: Mechanismen der Insulinresistenz, Modifiziert aus den Abbildungen:
Figure 4 aus Inflammation, stress and diabetes, Wellen K. et al. 2005 in J.Clin. Invest. und Figure 2 aus Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation, Schenk, S. et al. 2008 in J.Clin.Invest.
- Abb. 2: Flussdiagramm der Gewinnung der Studienpopulation
- Abb. 3: ELISA Prinzip
- Abb. 4: Luminex®–Prinzip, www.invitrogen.com, mit freundlicher Genehmigung der Life Technologies GmbH, modifiziert

Tabellenverzeichnis:

- Tab. 1: Bestimmungsmethoden der klinischen Routine-Parameter
- Tab. 2: ELISA-Modifikationen
- Tab. 3: Beschreibung der Studienpopulation stratifiziert nach Geschlecht
- Tab. 4: Beschreibung der Studienpopulation stratifiziert nach Geschlecht, bezogen auf die Immunmarker
- Tab. 5: Korrelationen zwischen demographischen, anthropometrischen und metabolischen Variablen bezogen auf die gesamte Studienpopulation
- Tab. 6: Korrelationen zwischen Immunmarkern und demographischen, anthropometrischen und metabolischen Variablen bezogen auf die gesamte Studienpopulation
- Tab. 6a: Korrelationen zwischen Immunmarkern und demographischen, anthropometrischen und metabolischen Variablen bezogen auf die männliche Studienpopulation
- Tab. 6b: Korrelationen zwischen Immunmarkern und demographischen, anthropometrischen und metabolischen Variablen bezogen auf die weibliche Studienpopulation
- Tab. 7: Korrelation zwischen Zytokinen, Chemokinen und Adiponektin für die Gesamtstudienpopulation und geschlechtsspezifisch
- Tab. 8: Assoziation zwischen Immunmarkern und Kennzeichen der Adipositas
- Tab. 9: Assoziation zwischen Immunmediatoren und Parametern des Glukosestoffwechsels für die gesamte Studienpopulation
- Tab. 9a: Assoziation zwischen Immunmediatoren und Parametern des Glukosestoffwechsels für die männliche Studienpopulation
- Tab. 9b: Assoziation zwischen Immunmediatoren und Parametern des Glukosestoffwechsels für die weibliche Studienpopulation

7. Abkürzungsverzeichnis

A

Abb.	Abbildung
AK	Antikörper
ALT	Alanin–Aminotransferase
AP-1	Aktivator Protein-1
AST	Aspartat–Aminotransferase

B

BMI	Body Mass Index
BSA	bovines Serumalbumin

C

Chol.	Cholesterin
cPKC	conventional Proteinkinase-C
CRP	C-reaktives Protein

D

E

EDC	Dimethylaminopropyl-Ethyl-Carbodiimide Hydrochlorid
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ELISA	Enzyme linked immunosorbent Assay

F

G

G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
Gamma–GT	Gamma–Glutamyltranspeptidase
Glc	Glukose
GOT	Glutamatoxalacetattransaminase
GPT	Glutamatpyruvattransaminase

Abkürzungsverzeichnis

H

h	Stunde
HbA1c	glykiertes Hämoglobin A1c
HDL	high density lipoprotein
HOMA	Homeostasis Model Assessment Test
HPE	high performance ELISA buffer

I

IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
IKK	I κ B-Kinasen
IL	Interleukin
IP-10	Interferon- γ - inducible protein-10
IRS-1	Insulin Rezeptor Substrat-1

J

JNK	c-Jun N-terminale Kinasen
-----	---------------------------

K

L

LADA	Latent Autoimmune Diabetes mellitus in Adults
LDL	low density lipoprotein

M

MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
mTOR	mammalian target of rapamycin

N

NF κ B	nukleärer Faktor κ für aktivierte B-Zellen
NHS	N-Hydroxysulfosuccinimid
nPKC	novel Proteinkinase-C

Abkürzungsverzeichnis

O

OGTT oraler Glukosetoleranztest

P

PBS phosphate buffered saline

PPAR peroxisome-proliferator activated receptor

Q

R

rpm revolutions per minute

RT Raumtemperatur

S

SD Standardabweichung

SOCS-3 suppressor of cytokine signalling 3-Protein

Streptavidin-PE Streptavidin-Phycoerythrin

T

Tab. Tabelle

TG Triglyzeride

TNF- α Tumornekrosefaktor alpha

Tween 20 Polyoxyethylen(20)-sorbitan-monolaureat

U/ V/ W/ X/ Y/ Z

WHO Weltgesundheitsorganisation

8. Publikationen und Kongreßbeiträge

Daten aus dieser Arbeit sind veröffentlicht in folgender Publikation:

Herder, C, **Schneitler S**, Rathmann W, Haastert B, Schneitler H, Winkler H, Bredahl R, Hahnloser E, Martin S. Low-grade inflammation, obesity, and insulin resistance in adolescents. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 4569-4574

Kongreßbeiträge:

Schneitler S, Rathmann W, Haastert B, Schneitler H, Winkler H, Bredahl R, Hahnloser E, Martin S, Herder C: Assoziation zwischen Insulinresistenz und Inflammation als Risikofaktoren für Typ 2 Diabetes bei Jugendlichen. Diabetologie und Stoffwechsel 2007; 2 (Suppl. 1), S57-S58.

42. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG); Hamburg, 16.-19.05.2007 (Poster)

Herder C, **Schneitler S**, Rathmann W, Haastert B, Schneitler H, Winkler H, Bredahl R, Hahnloser E, Martin S: Insulin resistance and inflammation in adolescents.

42nd Annual Meeting of the European Diabetes Epidemiology Group (EDEG) of the EASD; Cambridge (UK), 31.03.-03.04.2007 (Vortrag)

Herder C, **Schneitler S**, Rathmann W, Haastert B, Schneitler H, Winkler H, Bredahl R, Hahnloser E, Martin S: Inflammation, obesity and insulin resistance in adolescents. Diabetologia 2007; 50 (Suppl. 1), S267-S268.

43rd Annual Meeting of the European Association for Study of Diabetes (EASD); Amsterdam (Niederlande), 18.-21.09.2007 (Poster)

Herder C, Kempf K, **Schneitler S**, Schneitler H, Rose B, Rathmann W, Schäfer M, Schmitz-Beuting J, Roden M, Martin S: Associations between proinflammatory immune mediators and liver enzymes in adolescents are independent of obesity. Diabetes 2009; 58 (Suppl. 1): A613.

69th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA); New Orleans, LA (USA), 05.-09.06.2009 (Abstract)

9. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Stephan Martin, Verbund kath. Kliniken Düsseldorf für die Überlassung des Themas und seine Hilfsbereitschaft bei der Bearbeitung.

Herrn PD Dr. phil. nat. Christian Herder, Deutsches Diabetes-Zentrum, danke ich für die durchgehende Betreuung und Hilfe bei der Erarbeitung des Themas.

Herrn Prof. Dr. Michael Roden, wissenschaftlicher Direktor des Deutschen Diabetes-Zentrums und den Mitarbeitern des Deutschen Diabetes-Zentrums danke ich für die Zurverfügungstellung des Laborarbeitsplatzes und die Hilfe bei der Organisation und Durchführung der Laborarbeit. Im Besonderen bedanke ich mich bei Frau Dipl.-Ökotroph. Ulrike Poschen und Frau Gabriele Gornitzka, die mir die Laborarbeit nähergebracht haben und stets unterstützend beiseite standen bei Messungen und Fragen zur Labortechnik

Mein Dank gilt auch dem Institut für Biometrie und Epidemiologie des Deutschen Diabetes-Zentrums, Direktor Herr Prof. Dr. rer. nat Guido Giani und seinen Mitarbeitern, die mir bei der Erstellung der Berechnungen geholfen haben.

Besonderer Dank gilt dem Gesundheitsamt Düsseldorf, namentlich Herrn Dr. med. Jörg Schmitz-Beuting und Herrn Dr. med. dent. Michael Schäfer, die bei der Gewinnung der Primärdaten geholfen haben und darüberhinaus den Mitarbeitern des Kinder- und Jugendärztlichen Dienstes, die bei der Erhebung der Daten und der Gewinnung der Proben mitgewirkt haben.

Abschließend bedanke ich mich bei meinen Eltern und meinen drei Geschwistern für ihre Hilfen auf meinem Lebensweg, ihre Zuneigung und Liebe.

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

24.02.2013, Sophie Charlotte Schneitler