

Klinik für Innere Medizin I, Klinikum Südstadt Rostock
(ehemaliger Chefarzt Prof. Dr. med. habil. Hans-Christof Schober)

Die Rolle des IGF-1 bei Adipositas per magna sowie in Hinblick auf Diabetes mellitus Typ 2

Inauguraldissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Herrn Andreas Christoph Frank
geb. 1986 in Frankfurt am Main

Eingereicht: 2023 - Verteidigt: 2024

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hans-Christof Schober; OrthoCoast, Wolgast

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Matthias Schott; Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Endokrinologie und Diabetologie, Funktionsbereich Spezielle Endokrinologie

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Timo Kirschstein; Universitätsmedizin Rostock, Oscar Langendorff Institut für Physiologie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	II
Symbol- und Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1 Adipositas.....	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Prävalenz	2
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese.....	2
1.2 Die Physiologie von Wachstumshormon und IGF-1.....	3
1.2.1 Wachstumshormon (human growth hormone, hGH; Somatotropin).....	3
1.2.2 Insulin-Like-Growth-Factor-1 (IGF-1).....	5
1.2.3 Insulin-Like-Growth-Factor-2 (IGF-2).....	6
1.3 Komorbiditäten der Adipositas in Bezug auf IGF-1 und Insulinresistenz.....	6
1.3.1 Wechselwirkungen von IGF-1 und Adipositas.....	6
1.3.2 Die Rolle von IGF-1 für die Entstehung einer Insulinresistenz bzw. Diabetes mellitus	8
1.4 Zielstellung	11
2. Material und Methoden.....	12
2.1 Untersuchtes Kollektiv	12
2.2 Untersuchungsmethodik und Datensammlung	12
2.2.1 Differenzierung nach Geschlecht und Alter.....	12
2.3 Messung der Körpergröße, des Bauchumfangs, des Gewichts und Berechnung des BMI sowie der Körperzusammensetzung	12
2.4 Labordiagnostische Methoden.....	13
2.4.1 Die labordiagnostische Bestimmung von IGF-1	13
2.4.2 Die labordiagnostische Bestimmung von Insulin	13
2.5 Statistische Methoden	14
2.5.1 Test auf Normalverteilung.....	14
2.5.2 Statistischer Vergleich zweier Gruppen	14
2.5.3 Linear- und nichtlineare Korrelationsanalysen	15
3. Ergebnisse	16
3.1 Das Patientenkollektiv	16
3.1.1 Geschlechterverteilung.....	16
3.1.2 Die Altersstruktur	16
3.1.3 Größe, Gewicht und BMI	17
3.1.4 Bauchumfang und BU/Größe bzw. Waist-to-Height-Ratio.....	19

3.2 Die deskriptive Analyse der Laborparameter	21
3.2.1 IGF-1	21
3.2.2 HbA1c	22
3.2.3 Insulin	22
3.2.4 Glucose venös	23
3.3 Die Parameter der Körperzusammensetzung sowie IGF-1-Konzentrationen in den verschiedenen Altersklassen	23
3.4 Zusammenfassung der relevanten Korrelationsanalysen	25
3.4.1 Zusammenhang zwischen IGF-1 und Gewicht und BMI, Bauchumfang und Größe	25
3.4.2 Zusammenhang zwischen IGF-1 und Geschlecht	26
3.4.3 Zusammenhang zwischen IGF-1 und der Körperzusammensetzung	26
3.4.4 Zusammenhang zwischen IGF-1 und HbA1c, Insulin	27
3.4.5 Zusammenhang zwischen IGF-1 und IGFBP-3	27
3.4.6 Zusammenhang zwischen dem HbA1c und dem IGFBP3	27
3.4.7 Zusammenhang zwischen IGF-1, Geschlecht, Gewicht, BU, BMI, IGFBP3, Insulin und HbA1c bei Adipösen mit Diabetes mellitus II	27
4. Diskussion	28
4.1 Die Rolle zirkulierender IGF-1-Spiegel auf die Adipositas	28
4.2 Der Einfluss des IGF-1 auf die Parameter der Körperzusammensetzung sowie Adipositas im Rahmen des Alterungsprozesses	29
4.3 Die Rolle des IGF-1 in Hinblick auf Diabetes mellitus II bei extrem Adipösen	30
5. Zusammenfassung und Ausblick	32
Literaturverzeichnis	35
Anhang	42

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. Die Regulation der GH-Sekretion. [81].....	4
Abb. 2. Schematische Darstellung der auslösenden und verstärkenden Signalwege, welche die Insulinsekretion durch Glucose stimulieren. + Stimulation; - Inhibierung [28].....	8
Abb. 3. Geschlechterverteilung in der untersuchten Population.	16
Abb. 4. Die geschlechtsspezifische Altersverteilung.	17
Abb. 5. Gewichtsverteilung in Kilogramm Körpergewicht.	17
Abb. 6. Gewicht (kg) in den verschiedenen Altersgruppen.....	18
Abb. 7. Verteilung BMI in kg/m ²	18
Abb. 8. BMI (kg/m ²) in den verschiedenen Altersgruppen	19
Abb. 9. Bauchumfang in Zentimetern.....	19
Abb. 10. Darstellung der Waist-to-Height-Ratio	20
Abb. 11. Altersabhängige Darstellung von IGF-1	22
Abb. 12. Altersabhängige Darstellung von Insulin	23
Abb. 13. Prozentualer Muskelgehalt in den verschiedenen Altersklassen	24
Abb. 14. Prozentualer Körperfettgehalt in den verschiedenen Altersklassen.....	24
Abb. 15. Altersabhängiger Viszeralfettgehalt	25
Abb. 16. Zusammenhang zwischen dem Gewicht und IGF-1.....	26

Tabellenverzeichnis

Tab. 1. Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (nach WHO, 2000)	1
Tab. 2. Laborchemische Parameter und deren Referenzbereiche (im Serum)	13
Tab. 3. Altersabhängige Darstellung von Größe, Gewicht, BU, WHtR, BMI. Die Ergebnisse sind als Mittelwert (Standardabweichung) dargestellt.	20
Tab. 4. Korrelationen nach Spearman-Rho für die Parameter der Körperzusammensetzung und IGF-1.....	26
Tab. 5. Korrelationen nach Spearman-Rho für die relevanten (Labor-) Parameter	27
Tab. 6. Beschreibende Statistik der Daten	42
Tab. 7. Test auf Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests für die verschiedenen Parameter.	42
Tab. 8. Altersabhängige Darstellung von IGF-1, Insulin, HbA1C. Die Ergebnisse sind als Mittelwert (Standardabweichung) dargestellt.	43
Tab. 9. Geschlechterabhängige Darstellung von IGF-1, Insulin, HbA1c, Glucose venös. Die Ergebnisse sind als Mittelwert (Standardabweichung) dargestellt.	43
Tab. 10. Altersabhängige Darstellung der IGF-1-Werte sowie den Parametern der Körperzusammensetzung. Die Ergebnisse sind als Mittelwert (Standardabweichung) dargestellt.	44
Tab. 11. Korrelationen nach Pearson bzw. Spearman-Rho für die relevanten (Labor-) Parameter	44

Symbol- und Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
Abb.	Abbildung
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
BU	Bauchumfang
Ca ⁺	Calcium-Ion
GHIH	Somatostatin; Growth-Hormon-Inhibiting-Hormone
GHRH	Growth-Hormon-Releasing-Hormon, Somatoliberin
HDL	High Density Lipoprotein
hGH/GH	Wachstumshormon, human growth hormone, Somatotropin
IGF-1	Insulin-like-growth-factor I
IGF-2	Insulin-like-growth-factor II
IGFBP	insulin-like growth factor-binding protein
KG	Körpergewicht
K ⁺	Kalium-Ion
NVS	Nationale-Verzehr-Studie
n	Gesamtheit der untersuchten Probanden
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
WHtR	Waist-to-Height-Ratio

1. Einleitung

1.1 Adipositas

Adipositas ist eine der größten Herausforderungen für die öffentliche Gesundheit des 21. Jahrhunderts. In vielen Ländern der Europäischen Region der World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation, WHO) hat sich die Prävalenz seit den 1980er Jahren verdreifacht. Das Risiko für Komorbiditäten, die in Zusammenhang mit Adipositas gesehen werden (z.B. Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs) steigt ebenfalls mit zunehmendem Körpergewicht. Laut der WHO ist Adipositas für 2–8 % der Gesundheitskosten und 10–13 % der Todesfälle verantwortlich [83].

1.1.1 Definition

Die Weltgesundheitsorganisation definiert Übergewicht und Adipositas als eine über das normale Maß reichende Akkumulation von Fettgewebe, welches ein Risiko für die Gesundheit darstellt [84]. Zur Klassifikation des Körpergewichts wird der Body-Mass-Index (BMI) verwendet, welcher als das Körpergewicht einer Person in Kilogramm dividiert durch das Quadrat seiner Größe in Metern definiert ist [15], [82].

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{\text{Körpergröße in m}^2}$$

Ab einem BMI von 25 kg/m² gilt eine Person als übergewichtig, als adipös wird eine Person bezeichnet, die einen BMI von über 30 kg/m² aufweist [82], [84].

Im klinischen Alltag wird ab einem BMI von 30 - 34,9 kg/m² von Adipositas Grad I gesprochen, zwischen 35 - 39,9 kg/m² von Adipositas Grad II. Ein BMI ≥ 40 kg/m² wird als Adipositas Grad III oder Adipositas per magna bezeichnet [15], [64].

Tab. 1. Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (nach WHO, 2000)

Kategorie		BMI
Untergewicht		< 18,5
Normalgewicht		18,5 – 24,9
Übergewicht		≥ 25,0
Präadipositas		25 – 29,9
Adipositas	Grad I	30 – 34,9
Adipositas	Grad II	35 – 39,9
Adipositas	Grad III	≥ 40

1.1.2 Prävalenz

Laut der WHO verdreifachte sich seit den 1980er Jahren die Zahl der Adipösen weltweit. Ebenfalls waren 2016 weltweit mehr als 1,9 Milliarden Erwachsene (definiert ab 18 Jahre und älter) übergewichtig, von diesen waren 650 Millionen adipös. Prozentual bedeutet dies, dass 39 % der über 18 Jährigen Übergewicht und 13 % Adipositas aufwiesen [56].

Entsprechend den Angaben der Deutschen Adipositas Gesellschaft (DAG), welche sich auf die Daten der NVS II (Nationale-Verzehr-Studie, 2008) beruft, waren 58,2 % der Studienteilnehmer übergewichtig (37,4 %) oder adipös (20,8 %). Der prozentuale Anteil der Gesamtbevölkerung mit Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), welcher 20,8 % betrug, teilte sich auf in 15,1 % mit Adipositas Grad I, 4,1 % mit Adipositas Grad II und 1,5 % mit Adipositas Grad III. Differenziert nach Geschlechtern konnte festgestellt werden, dass die Adipositasprävalenz bei Männern 20,5 % und bei Frauen 21,1 % betrug. 27,4 % der Männer und 31,8 % der Frauen wiesen einen deutlich erhöhten Taillenumfang (102 cm bzw. 88 cm) auf.

Die Entwicklung der Adipositasprävalenz zeigte in den letzten 20 Jahren bei Männern eine Zunahme um relative 39 %, bei Frauen um 44 %. Eine weitere Zunahme war in den letzten Jahren vor allem bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen festzustellen, während die Zahlen für die älteren Erwachsenen stabil sind. Auch der Anteil der extrem Adipösen ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) hat in den letzten Jahren in Deutschland weiter zugenommen [15].

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Adipositas ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung [31], welcher eine komplexe genetisch-umweltbedingte Ätiologie zugrunde liegt [26], [31]. In etwa 40-70 % der Fälle wird eine genetische Prädisposition als ursächlich für die Adipositas angesehen [48]. Die Umwelteinflüsse machen ca. 30 % der Adipositasfälle aus [48].

Zur Entstehung einer Adipositas kommt es weitgehend durch ein Zusammentreffen von Bewegungsmangel und hochkalorischer Ernährung [10]. Dabei entsteht als Ergebnis ein Energieungleichgewicht zwischen aufgenommenen Kalorien und verbrauchten Kalorien. Dieser Energieüberschuss und Zustand positiver Energiebilanz führt zu einer Speicherung der überschüssigen Energie in den Adipozyten und bedingt ein erhöhtes Körpergewicht [16], [31]. Dieses Energieungleichgewicht des Einzelnen wird durch tiefgreifende soziale Faktoren wie das familiäre Umfeld und den schulischen Bereich, aber auch die Verkehrs- und Städteplanungspolitik, die Werbung und die Lebensmittel- und Landwirtschaftspolitik sowie wirtschaftliche Veränderungen beeinflusst [10]. [31]. Diese Faktoren führen zu einer leichten Verfügbarkeit und Konsum von hochenergetischen Nahrungsmitteln, was zur Erhöhung des Adipositasrisikos führt [31].

Weiterhin können endokrine Erkrankungen wie Hypothyreose, Morbus Cushing, das Polyzystische Ovarialsyndrom sowie Störungen der hypophysären hypothalamischen Achse wie Tumore oder einem Hypogonadismus mit einer Gewichtszunahme verbunden sein [16], [17].

Zudem kann die Adipositas durch psychische Erkrankungen wie Depression oder Angststörungen begünstigt werden [17].

Auch eine Vielzahl von Pharmaka weisen eine adipogene Wirkung auf, wie zum Beispiel Antidepressiva, Phasenprophylaktika, Antipsychotika, Hormone wie Insulin, Cortisol, orale Kontrazeptiva oder Androgene. Ebenso Sulfonylharnstoffe, Thiazolidindione, Betablocker und Alpha-2-Agonisten. Diese scheinen zu einer Zunahme des Ausgangsgewichtes von 7 bis 10 Prozent zu führen [1].

1.2 Die Physiologie von Wachstumshormon und IGF-1

Bei der zielgerichteten Kommunikation von diversen physiologischen Systemen, welche für zelluläres Wachstum und -entwicklung verantwortlich sind, spielen größtenteils Hormone eine Rolle [41]. Bei der Regulation der anabolen Prozesse spielen dabei insbesondere Testosteron, das Wachstumshormon sowie die „Insulin-like-growth-factor-Familie“ eine Schlüsselrolle [37], [41]. Diese anabolen Prozesse sind bei Adipositas häufig gestört.

1.2.1 Wachstumshormon (human growth hormone, hGH; Somatotropin)

Das Wachstumshormon (human growth hormone, hGH, Somatotropin) gehört zu den körpereigenen Peptidhormonen [23].

Es wird in den somatotropen Zellen der Hypophyse produziert, welche mit 40 % die häufigsten Zellen des Hypophysenvorderlappens ausmachen [23]. Aus diesen erfolgt die Sekretion des Wachstumshormons pulsatil [81]. Das Wachstumshormon gelangt über den Blutweg zur Leber, wo es die Produktion von IGF-1 (und IGF-2) anregt [10].

Seine Regulation erfolgt durch die pulsatile Ausschüttung des Growth-Hormon-Releasing-Hormons (GHRH, Somatoliberin), welches stimulierend auf die Wachstumshormonausschüttung wirkt sowie das durch die Ausschüttung hemmend wirkende Somatostatin (auch Growth-Hormon-Inhibiting-Hormone, GHIH) aus dem Hypothalamus (Abb. 1) [10], [23]. Daneben scheinen Östrogene und Testosteron, Noradrenalin, körperliche Arbeit, Hypoglykämien und das im Magen freigesetzte Ghrelin stimulierend auf die Sekretion zu wirken. Inhibierend wirkend hingegen Hyperglykämien, freie Fettsäuren, langfristig erhöhte Cortisolspiegel und Adrenalin sowie zirkulierende Wachstumsfaktoren [10], [23].

Zudem wirkt GH als ein autokriner Faktor um seine eigene Sekretion aus dem Hypophysenvorderlappen zu regulieren [81].

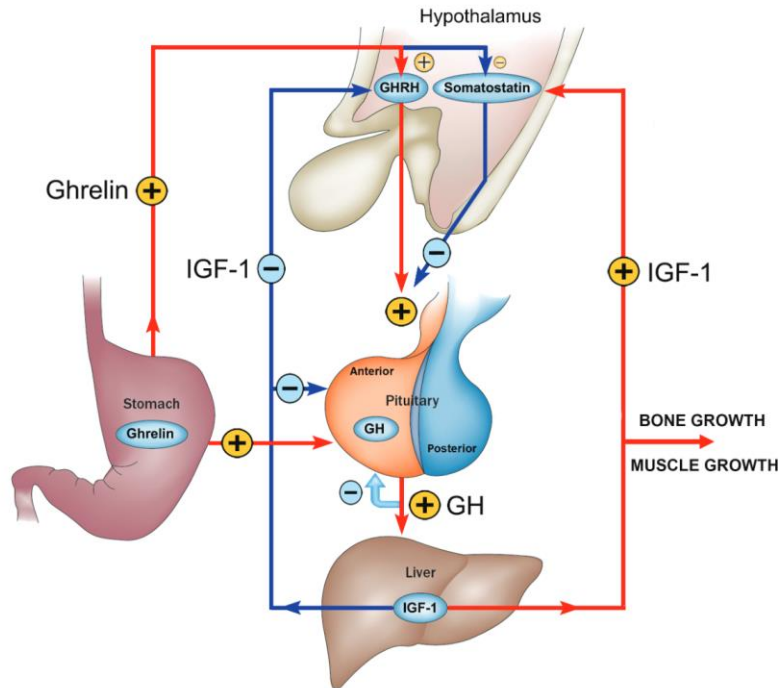


Abb. 1. Die Regulation der GH-Sekretion. [81]

Das Wachstumshormon vermittelt seine Wirkung im Organismus entweder direkt durch Bindung an den hGH-Rezeptor in den verschiedenen Geweben oder indirekt durch die Induktion der Insulin-Like-Growth-Factor-1-Synthese in der Leber, welches die meisten indirekten Wirkungen des GH vermittelt [9], [58].

Neben seiner Bedeutung für das Längenwachstum bei Kindern ist das Wachstumshormon beim Erwachsenen für die Regulation von verschiedenen metabolischen Prozessen verantwortlich [9], [43], [58].

Auf den Kohlenhydratstoffwechsel hat GH sowohl einen insulin-ähnlichen als auch insulin-antagonistischen Effekt, welche abhängig von der Dauer der Einwirkung sind [66]. Während eine kurzfristige Erhöhung von GH eine vermehrte Aufnahme von Glucose in der Zelle und Anregung der Gluconeogenese (insulin-agonistisch) bedingt, wird langfristig die Glucoseaufnahme gehemmt, die hepatische Glycogenolyse verstärkt und eine Insulinresistenz induziert, was eine diabetogene Wirkung zur Folge hat (insulin-antagonistisch) [66].

Zudem weisen sowohl GH als auch IGF-1 anabole Effekte auf und sind u.a. durch ein Skelettmuskel- sowie Knochenwachstum an der Regulation der Körperzusammensetzung beteiligt [46], [62]. Auch hat das Wachstumshormon durch seinen direkten lipolytischen Effekt im Fettgewebe Einfluss auf die Körperzusammensetzung [30], [58], wohingegen IGF-1 lediglich einen geringen Einfluss auf den Lipidstoffwechsel aufweist, da die IGF-1-Rezeptoren in den Adipozyten nur spärlich vorhanden sind [58], [69].

1.2.2 Insulin-Like-Growth-Factor-1 (IGF-1)

IGF-1 ist ein 7,4 kDa großes Polypeptid mit struktureller Ähnlichkeit zu Insulin [5], [68]. Aufgrund seiner Stabilität verbleibt es für mehrere Tage bis Wochen im Organismus und unterliegt keinen tageszeitlichen Änderungen [13]. Veränderungen in der Synthese des Wachstumshormons können daher gut durch IGF-1 detektiert werden [13].

Gebildet wird IGF-1 hauptsächlich in der Leber [5], jedoch wurden IGF-1-Synthesen in Zielorganen und -geweben, wie z.B. dem Fettgewebe, ebenfalls nachgewiesen [29], [38].

Die Regulation von IGF-1 erfolgt, wie oben beschrieben, über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse. Seine Synthese wird durch das Wachstumshormon angeregt [10].

Ebenfalls beeinflussen Prolaktin, Steroide und Schilddrüsenhormone die Regulation der IGF-1-Serumkonzentration [77]. Diese wiederum inhibiert über einen negativen Feedback-Mechanismus die Freisetzung des Wachstumshormons [77].

Es gibt zwei verschiedene Insulin-ähnliche Wachstumsfaktoren (Insulin-like growth factor/ IGF-I und -II) und sechs verschiedene hochaffine Insulin-like-growth-factor-binding-proteine (IGFBP) [72], [47]. 75 % von IGF-1 ist an IGFBP-3 gebunden, mehr als 20 % ist an andere hochaffine IGFBPs mit geringerem molekularem Gewicht gebunden und weniger als 5 % befinden sich „frei“ in der Zirkulation [19], [36], [54], [72]. IGFBP-3 kann entweder durch die Bindung von IGF-1 oder einen unabhängigen Oberflächenrezeptor die biologische Aktivität von IGF-1 modulieren [72], [47]. Dieser Rezeptor scheint aus der Tyrosinkinase-Rezeptorfamilie zu stammen [14].

IGF-1 besitzt über diesen Rezeptor Funktionen in Zellreplikation, Proliferation, Proteinsynthese, Kohlenhydratstoffwechsel und Knochenmetabolismus und ist sowohl ein potentes Mitogen als auch ein antiapoptotischer Faktor [24], [85].

In Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Hormonstatus und Ernährungszustand beträgt die Serumkonzentration für IGF-1 150 bis 250 µg/l und für IGF-2 400 bis 900 µg/l [77]. Für das Fasten konnten erniedrigte IGF-1-Spiegel nachgewiesen werden [12], was wiederum eine Beeinträchtigung des negativen IGF-I-Rückkopplungsmechanismus nach sich zieht [12].

Im Zeitraum von der dritten bis zur siebten Lebensdekade kommt es zu einem spontanen Sinken der GH-Sekretion und somit auch des IGF-1 um 30-50 % [39], [68].

Neben der IGF-1-Konzentration sinkt während des Lebensverlaufes auch die IGFBP-3-Konzentration langsam ab, jedoch verschiebt sich das Gleichgewicht zu Gunsten des IGFBP-3, sodass im Alter eine geringere Konzentration von freiem IGF-1 vorliegt [10]. Dieses Absinken der IGF-1-Konzentrationen im Alter kann bei beiden Geschlechtern beobachtet werden [39], [68].

1.2.3 Insulin-Like-Growth-Factor-2 (IGF-2)

Der Insulin-ähnliche Wachstumsfaktor 2 (IGF-2) ist ein 7,5 kDa großes, mitogenes Peptidhormon, das von der Leber und vielen anderen Geweben exprimiert wird [45]. Dort kann es para-oder autokrin wirken oder über das Blut eine endogene Wirkung entfalten [45].

Es ist dreimal häufiger im Serum als IGF-1 vorhanden, jedoch ist über seine physiologische und pathologische Rolle im Vergleich zu IGF-1 weniger bekannt [45].

IGF-2 scheint das Zellwachstum, die Differenzierung und den Metabolismus zu regulieren.

Zudem hat IGF-2 eine bedeutende Rolle bei der Förderung des fetalen Wachstums während der Embryogenese [44]. Die Wirkungen der IGFs überschneiden sich. IGF-1 als auch IGF-2 sind beide potente Mitogene, deren relative Wirksamkeit von der Zelle abhängt [32].

Ausgelöst werden diese Effekte über die Bindung an den IGF-1-Rezeptor. Ebenso bindet IGF-2 mit geringer Affinität an den IGF-2-Rezeptor und an den Insulinrezeptor. Die Funktion des IGF-2-Rezeptors ist bisher nicht vollständig verstanden [45], [57].

1.3 Komorbiditäten der Adipositas in Bezug auf IGF-1 und Insulinresistenz

Die Komorbiditäten der Adipositas sind vielfältig. Es werden zwischen organischen und psychiatrischen/psychologischen Folgeerkrankungen unterschieden [63].

Neben dem Ausmaß des Übergewichts beeinflusst vor allem die genetische Disposition zu einer Insulinresistenz das Risiko für Folgeerkrankungen der Adipositas. Die meisten Folgeerkrankungen (Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie) gehen auf die Ausbildung einer Insulinresistenz zurück [63]. Jedoch liegt diesen Krankheiten eine multifaktorielle Genese zugrunde, sodass die Festlegung auf eine alleinige auslösende Komponente nicht möglich ist [64].

Im Folgenden werden die Wechselwirkungen von IGF-1 und Adipositas sowie die Rolle der Insulinresistenz in Bezug auf Adipositas näher betrachtet.

1.3.1 Wechselwirkungen von IGF-1 und Adipositas

Es ist nur wenig über die Beziehung zwischen Adipositas und IGF-1 bekannt [72]. Ebenso ist die Rolle von IGF-1 aus der Leber und dem Fettgewebe sowie auf den Metabolismus bisher nur teilweise verstanden [29].

Hinsichtlich der Aussage, ob die Werte für IGF-1 bei Adipositas erhöht [29], [21] oder erniedrigt [25] oder unverändert [72] sind, besteht eine kontroverse Studienlage.

Kontrovers hierzu konnte ein negativer Zusammenhang zwischen IGF-1 und dem BMI sowie Alter gefunden werden [40]. Eine große europäische Studie legte ebenso einen nichtlinearen Zusammenhang von IGF-1 und Adipositas bei adipösen Frauen dar. Das Serum-IGFBP-3 war

in dieser Studie positiv mit zentraler Adipositas verbunden, was auf geringere IGF-1-Spiegel bei adipösen im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen und eine inverse Korrelation der aktiven IGF-1-Spiegel zu zentraler Adipositas vermuten ließ [25].

Auf der anderen Seite konnte bei mehreren Studien an adipösen Mäusen bei einem Fehlen von IGF-1 aus den Adipozyten [29] bzw. zentraler IGF-1-Resistenz eine Reduktion der Fettgewebsmasse und Verlängerung des mittleren Überlebens beobachtet werden [21].

Weiterhin spielt, wie oben erwähnt, IGF-1 eine komplexe Rolle hinsichtlich der Komorbiditäten der Adipositas [65]. Es ist bekannt, dass Insulin und IGF-1 den Prozess der Glykogenbildung fördern und wahrscheinlich aufgrund einer erhöhten Glucoseverwertung für die Glycogensynthese zu einer verringerten zytosolischen Glukosekonzentration führen [53].

Bis auf den Glucosemetabolismus, der dementsprechend mit geringen IGF-1- und hohen Cortisolspiegeln verbunden ist, werden die anderen Parameter, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen (Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, hohe Triglyceridspiegel und geringes HDL-Cholesterin) mit hohen IGF-1- und Cortisolspiegeln verbunden [65].

Es ist bekannt, dass IGF-1 und IGF-2 das Wachstum im frühen Leben regulieren und vielfältige Funktionen im Erwachsenenalter haben [35].

Aus mehreren Quellen geht hervor, dass diese Funktionen die Regulierung der Körperzusammensetzung wie die Fett- und Muskelmasse beinhalten könnten [3],[7].

1.3.1.1 Auswirkungen von IGF-1 auf die Körperzusammensetzung im Rahmen des Alterungsprozesses

Im Laufe des Alterns kommt es vermutlich aufgrund geringerer Wachstumshormonsekretion zu typischen Veränderungen der Körperzusammensetzung wie beispielsweise die Abnahme der Muskelmasse und Zunahme der Fettgewebsmasse [3].

Bann et al. wiesen ebenfalls einen Abfall von IGF-1 mit dem Alter nach und zeigten, dass ein stärkerer Rückgang im Rahmen des Alterungsprozesses mit höheren Fettgewebsmassen verbunden ist. Zudem vermuteten diese, dass IGF-1 und IGF-2 bei der Regulierung der Fettgewebsmasse, jedoch nicht der Muskelmasse im Alter eine Rolle spielen [7].

Es ist bekannt, dass in der Pubertät physiologischerweise ein deutlicher Muskelzuwachs zu verzeichnen ist [49]. Dem folgt während des frühen Erwachsenenalters bis etwa dem vierten Lebensjahrzehnt eine stabile Phase der Muskelmasse, während diese danach zu fallen beginnt [76]. Der Verlust der Muskelmasse nach dem 40. Lebensjahr innerhalb von 10 Jahren liegt nach Joray et al. bei etwa 8 Prozent der Muskelmasse, nach dem 70. Lebensjahr bei bis zu 15 Prozent [34].

Weiterhin kommt es physiologischerweise im Alter zu einem Absinken der IGF-1-Konzentrationen. Dies kann bei beiden Geschlechtern beobachtet werden [39], [68]. Dies ist angesichts der weltweit hohen Prävalenz von Adipositas und der gut dokumentierten nachteiligen Folgen für Gesundheit und körperliche Funktionsfähigkeit wichtig zu verstehen [7], [20].

1.3.2 Die Rolle von IGF-1 für die Entstehung einer Insulinresistenz bzw. Diabetes mellitus

Es ist bekannt, dass die Insulinsekretion durch zahlreiche Faktoren wie Fettsäuren, Ionophore, Aminosäuren und pharmazeutische Mittel, welche Sulfonylharnstoffrezeptoren als Ziel haben, induziert wird. Am meisten löst jedoch Glucose die Insulinsekretion aus [73].

Die Insulinfreisetzung kann durch erhöhte zelluläre ATP-Spiegel, die aus dem Glucosemetabolismus stammen, stimuliert werden. Dies wird über einen ATP-sensitiven Kaliumkanal, der einen anschließenden Calciumeinstrom bewirkt, erreicht [28], [73].

Ansteigende Glucosespiegel führen zudem zu einer vermehrten Expression des Insulingens [52], [73].

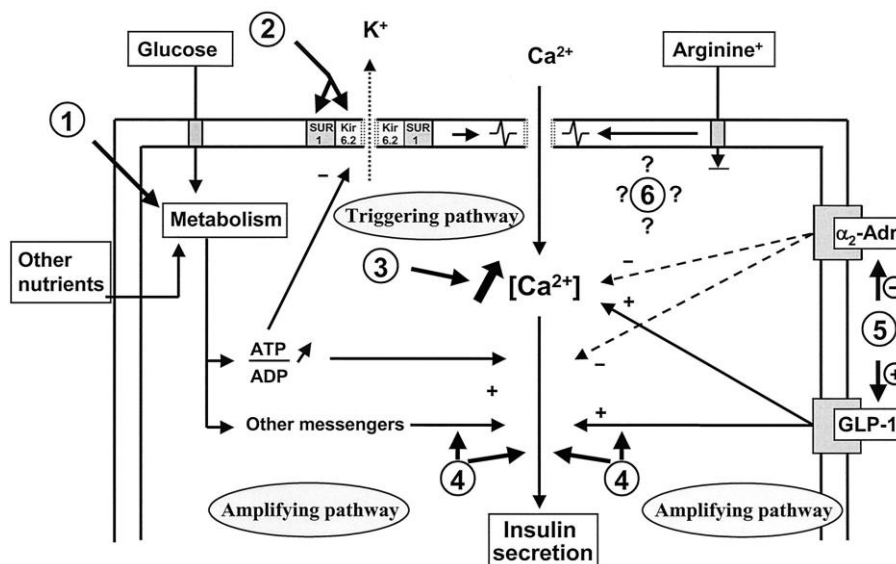


Abb. 2. Schematische Darstellung der auslösenden und verstärkenden Signalwege, welche die Insulinsekretion durch Glucose stimulieren. + Stimulation; - Inhibition [28]

Wie oben beschrieben hat IGF-1 nicht nur eine strukturelle Ähnlichkeit zu Insulin sondern ist im Zusammenspiel mit Insulin ein wichtiger Faktor im Rahmen der Glukosehomöostase und der glukosevermittelten Insulinsekretion [15], [60], [73].

Strukturell sind die Insulin- und IGF-1-Rezeptoren transmembranöse Glykoproteine, welche aus zwei extrazellulären alpha-Untereinheiten, den liganden-bindenden Domänen und zwei transmembranösen beta-Untereinheiten, welche Tyrosinkinaseaktivität besitzen, zusammengesetzt [60], [73], [80].

Insgesamt weisen die beiden Rezeptoren in ihren Aminosäuresequenzen eine Homologie von mehr als 50% auf. Dies reicht von 45% bis 65% in der Bindungsdomäne der Alpha-Untereinheit und bis zu einer Homologie von 84% in der Tyrosinkinasedomäne [80].

Die strukturellen Ähnlichkeiten zwischen dem Insulin- und IGF-1-Rezeptor machen die Bildung eines Insulin/IGF-1-Hybridrezeptors möglich ($\alpha\text{IR}\beta\text{IR}\alpha\text{IGFR}\beta\text{IGFR}$) [60], [73], [80].

Bisher ist unbekannt, was die Bildung des Hybrid-Rezeptors antreibt. Einer Hypothese zufolge könnte die Bildung des Hybrid-Rezeptors durch das Verhältnis zwischen IGF-1- und

Insulinrezeptor bestimmt sein. Andere spekulieren, dass der Hybrid-Rezeptor entwicklungsbedingt reguliert wird [80].

Neben der Bildung des Hybridrezeptors bleibt dessen funktionelle Bedeutung umstritten [80]. Es ist möglich, dass Insulin aufgrund der IGF-1- und Hybridrezeptoren sekundäre Wirkungen hat. Angesichts der Tatsache, dass diese unterschiedliche Reaktionen in der Zelle aktivieren können, könnte dies einen Mechanismus bereitstellen, durch den die β -Zelle im Pankreas unterschiedliche Reaktionen auf niedrige und hohe Insulinkonzentrationen auslösen könnte [15], [73].

Ein Defekt, sowohl bei dem IGF-1- als auch dem Insulin-Rezeptoranteil hat einen vollständigen Verlust der glukosevermittelten Insulinsekretion zur Folge. Es bleiben nur die mittels Depolarisierung vermittelten Sekretionswege übrig [73]. Es ist noch nicht bewiesen, dass diese Hybridrezeptoren unbedingt für die direkte Insulinsekretion notwendig sind, sondern vielmehr, dass sie für die Fähigkeit der beta-Zellen zur Insulinsekretion wichtig sind [73]. So führt ein Verlust der IGF-1-Rezeptoren zu einer Störung und Verringerung der ATP-Konzentration in den Zellen. Demgegenüber führt ein Verlust der Insulinrezeptoren zu einer Störung der glukoseinduzierten Genexpression bzw. der Expression der glukoregulatorischen Gene [73]. Diese Annahme unterstützend konnte gezeigt werden, dass Infusionen von rekombinantem humanen IGF-1 ein akutes Absinken von Glukose und Insulin im Blut zur Folge haben [68].

Weiterhin kommt es bei Diabetes mellitus Typ 2 zu einer Erhöhung der Hybridrezeptorexpression im Skelettmuskel- und Fettgewebe [19]. Es konnte gezeigt werden, dass der Hybridrezeptor IGF-1 mit einer größeren Affinität als Insulin bindet [75], [80]. Daher kann eine erhöhte Expression des Hybridrezeptors in diabetischem Gewebe die Insulinsensitivität verändern [19]. Eine Verringerung der Insulinsensitivität ist ein wesentliches Kennzeichen von Diabetes [80].

Zudem sind die Wechselwirkungen zwischen Insulin, IGF-1 und IGFBP-1 wichtige Determinanten der Glukosehomöostase [68]. Bei einem Insulinmangel, im Rahmen eines Diabetes mellitus Typ 1, konnten Unregelmäßigkeiten in der GH/IGF-1/IGFBP-Achse wie GH-Übersekretion, reduzierte IGF-1- und IGFBP-3-Spiegel und erhöhte IGFBP-1-Werte aufgezeigt werden [79]. Es scheint zudem eine schützende Funktion von IGF-1 gegen die Entwicklung einer Glukoseintoleranz zu geben [68].

Eine große deutsche Studie zeigte, dass geringe und hohe Basalserum-IGF-1-Konzentrationen beide mit einem erhöhten Risiko einen Diabetes mellitus Typ 2 in den nächsten 5 Jahren zu entwickeln verbunden sind [71].

Eine andere Studie fand ebenfalls einen Zusammenhang zwischen geringen IGF-1-Konzentrationen und einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauferkrankungen und Apoplex [8].

Diese Beziehung von IGF-1 zum Diabetes mellitus Typ 2 und der Einfluss von IGF-1 auf die Insulinsensitivität wurden in diversen Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen untersucht [2], [6], [22], [73]. Große Längsschnittstudien, einschließlich der National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III, berichten über ein höheres Risiko für Insulinresistenz,

metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2 bei Personen mit geringen IGF-1-Serumkonzentrationen oder einer geringen IGF-1-zu-IGFBP-3-Ratio [68], [74].

Diesen Ansatz ebenfalls verfolgend wurde in weiteren Studien untersucht, ob durch eine Substitution von IGF-1 eine Senkung der Fettgewebsmasse und eine Reduktion des metabolischen Syndroms einschließlich Diabetes mellitus Typ 2 zu erzielen ist [7], [50], [51].

1.4 Zielstellung

Die Beziehung zwischen Adipositas und IGF-1 ist nur wenig erforscht [72]. Ebenso ist die Rolle von IGF-1 aus dem Fettgewebe bzw. der Leber auf den Metabolismus bisher nur teilweise verstanden [29]. Hinsichtlich der Aussage, ob die IGF-1-Werte bei Adipositas erhöht, erniedrigt oder unverändert sind, besteht bislang eine kontroverse Studienlage [25]. Bisherige Studien schlossen zudem als Population alle Grade der Adipositas ein und stellten daher eine Mischpopulation dar.

Weiterhin hat die potenzielle Bedeutung von Insulin als Mittel zur Regulierung der Insulinsekretion in den vergangenen Jahren eine Vielzahl von Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen ausgelöst. Studien haben gezeigt, dass Insulin sowohl positive als auch negative Auswirkungen auf die Insulinfreisetzung aus den beta-Zellen hat [73]. Dabei sind die Wechselwirkungen zwischen Insulin und IGF-1 als wichtige Determinanten der Glukosehomöostase [68] von großer Bedeutung und die meisten Folgeerkrankungen der Adipositas (Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie) gehen auf die Ausbildung einer Insulinresistenz zurück [25], [63].

Unsere Arbeit untersucht Patienten mit einer definierten Adipositas Grad III als dem höchsten Grad der Adipositas und der somit vermuteten größten Beeinflussung durch IGF-1 aus der Adipositassprechstunde des Klinikum Rostock Südstadt unter folgenden Fragestellungen:

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen Adipositas Grad III und den zirkulierenden IGF-1-Spiegeln und korreliert möglicherweise eine verminderte IGF-1-Konzentration mit einer geringeren Fettgewebssmasse?
2. Wird in Abhängigkeit vom Alter ein Absinken der IGF-1-Konzentration über das physiologische Maß hinaus beobachtet und bestehen geschlechterabhängige Unterschiede?
3. Gibt es Zusammenhänge zwischen den IGF-1-Konzentrationen in den verschiedenen Altersgruppen des Kollektivs und der prozentualen Körperzusammensetzung?
4. Ändern sich die IGF-1-Spiegel bei adipösen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu Patienten, die keinen Diabetes mellitus Typ 2 aufweisen?

2. Material und Methoden

2.1 Untersuchtes Kollektiv

Eingeschlossen wurden 98 Patienten der Adipositas-Sprechstunde des Adipositaszentrums des Südstadtklinikums in Rostock zum Zeitpunkt Oktober 2012.

Einschlusskriterium war ein BMI ≥ 40 kg/m² und somit Patienten, die die Diagnose Adipositas per magna bzw. Adipositas Grad III aufwiesen.

Ausschlusskriterien waren Bettlägerigkeit, BMI < 40 kg/m² und das Vorhandensein einer endokrinen Ursache der Adipositas.

2.2 Untersuchungsmethodik und Datensammlung

Erfasst wurden das Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und der Bauchumfang, sowie die serochemischen Parameter IGF-1, venöse Glucose, HbA1c und Insulin. Dabei wurde der Bauchumfang (auch als Taillenumfang bezeichnet) in der Mitte zwischen Beckenkamm und dem unteren Rippenbogen parallel gemessen.

Die Parameter der Körperzusammensetzung (Muskelgehalt, Fettgehalt, Viszeralfettgehalt) wurden mittels des Körperanalyse-Monitors der Marke Omron, Modell "Karada Scan Body Composition Monitor BF511" bestimmt.

2.2.1 Differenzierung nach Geschlecht und Alter

Die Patienten wurden in 6 Altersklassen von jeweils 10 Jahren zusammengefasst und ein Altersbereich von 20-80 Jahren abgebildet.

2.3 Messung der Körpergröße, des Bauchumfangs, des Gewichts und Berechnung des BMI sowie der Körperzusammensetzung

Zur Berechnung des BMI wurden die Körpergröße in Zentimeter (cm) sowie das Körpergewicht in Kilogramm (kg) bestimmt.

Gemessen wurden die Körpergröße sowie der Bauchumfang in cm mit einem handelsüblichen Maßband. Der Bauchumfang wurde im Stehen bei freiem Oberkörper zwischen der untersten Rippe (Rippenbogen) und der Oberkante des Beckenkamms gemessen. Das Gewicht wurde mittels des Körperanalyse-Monitors der Marke Omron, Modell "Karada Scan Body Composition Monitor BF511", bestimmt. Der BMI wurde anschließend mit der bereits im Abschnitt 1.1.1 genannten Formel berechnet.

Es erfolgte die Ermittlung des Muskel-, Fett- und Viszeralfettgehaltes mittels der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) [59]. Die Untersuchung wurde eingeschränkt durch die Gewichtsgrenze von 150 kg Körpergewicht.

2.4 Labordiagnostische Methoden

Die labordiagnostische Aufarbeitung der Parameter IGF-1, HbA1c, Insulin und Glucose (venös) erfolgte hierbei in der Abteilung für Labordiagnostik und dem Medizinischen Labor Rostock entsprechend der Methodik der Routinediagnostik. Im nachfolgenden Abschnitt wird dabei die labordiagnostische Bestimmung von IGF-1 und Insulin als wichtige Laborwerte der Dissertationsstudie beschrieben.

Tab. 2. Laborchemische Parameter und deren Referenzbereiche (im Serum)

Laborparameter	Einheit	Referenzbereich
IGF-1*	µg/ml	55-400
Insulin	mIU/l	1,9-23
HbA1c	%	< 6,1
Glucose (venös)**	mmol/l	3,89-6,38

* beim Erwachsenen, alters- und geschlechtsabhängig; **nüchtern

2.4.1 Die labordiagnostische Bestimmung von IGF-1

Zur Bestimmung des IGF-1 wurde das Chemilumineszenz-Verfahren verwendet. Hierbei werden 10 µl der Patientenprobe mit einer sauren Lösung inkubiert, um den IGF-1 von den Bindungsproteinen zu dissoziieren. Zusammen mit einem Neutralisationspuffer wird ein Teil dieser Probe mit einem biotinylierten monoklonalen Anti-IGF-1-Antikörper und einem mit Akridinium markierten monoklonalen Anti-IGF-1-Antikörper inkubiert. Anschließend werden mit Streptavidin markierte magnetische Partikel hinzugefügt. Die magnetischen Partikel werden dann mithilfe eines Magneten eingefangen und es wird ein Waschschriff durchgeführt, um ungebundene Analyten zu entfernen. Anschließend werden Trigger-Reagenzien hinzugefügt. Das durch die Akridinium-Markierung abgegebene Licht ist direkt proportional zu der IGF-1-Konzentration in der ursprünglichen Probe [42].

2.4.2 Die labordiagnostische Bestimmung von Insulin

Der ultrasensitive Access-Insulin-Assay ist ein Chemilumineszenz-Immunoassay mit paramagnetischen Partikeln. Es dient zur quantitativen Bestimmung der Konzentration an Insulin in Humanserum und -plasma (EDTA) an den Access Immunoassay-Systemen.

Bei diesem simultanem immunoenzymatischen Einschriff-Assay („Sandwich-Assay“) wird eine Probe einem Reaktionsgefäß mit einem Konjugat aus monoklonalem Maus-anti-Insulin und alkalischer Phosphatase sowie paramagnetischen Partikeln, die mit einem monoklonalen Maus-anti-Insulin-Antikörper beschichtet sind, hinzugefügt. Das Serum- bzw. Plasma-Insulin

bindet sich in der Festphase an den Antikörper, während das Konjugat mit einer anderen Antigenstelle am Insulinmolekül reagiert.

Nach der Inkubation im Reaktionsgefäß werden die an die Festphase gebundenen Materialien in einem Magnetfeld gehalten, während nicht an die Festphase gebundene Materialien weggespült werden. Anschließend wird das Chemilumineszenzsubstrat im Gefäß hinzugefügt und das durch die Reaktion erzeugte Licht wird mit einem Luminometer gemessen. Die Lichterzeugung ist direkt proportional zur Insulinkonzentration in der Probe. Der Analytanteil in der Probe wird auf der Grundlage einer gespeicherten Mehrpunkt-Kalibrierungskurve bestimmt [78].

2.5 Statistische Methoden

Für die Dokumentation und weitere Auswertung der relevanten Daten wurden das Daten- und Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2007 verwendet.

Zur Erhebung der metrischen Daten erfolgte die Verarbeitung der vorhandenen Daten über einfache Tabellen und die Darstellung der Ergebnisse mittels Histogrammen. Zur Darstellung nominalskalierten Daten wurden Balkendiagramme benutzt.

Für die weitere statistische Analyse, die Erstellung statistischer Graphiken zur Darstellung ausgewählter Daten in Kreisdiagrammen und Boxplots und die Veranschaulichung ausgewählter Korrelationen in Form von Streudiagrammen wurde das Programm SPSS Version 20 verwendet.

2.5.1 Test auf Normalverteilung

Aufgrund der Vorselektiertheit unserer Patienten Klientel wurden alle Variablen für die vorliegenden Untersuchungen zuvor auf ihre Verteilung geprüft. Dies erfolgte durch den Lilliefors-Test bzw. den Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors-Test, einer Modifikation des Kolmogorov-Smirnov-Tests (s. Anhang).

2.5.2 Statistischer Vergleich zweier Gruppen

Der T-Test für unverbundene Stichproben wurde verwendet um Mittelwertsunterschiede zwischen normalverteilten Variablen zweier unabhängiger Stichproben hinsichtlich ihrer Zufälligkeit (nichtsignifikanter Unterschied) zu untersuchen.

Bei nicht normalverteilten Variablen oder solchen mit unbekannter Verteilung oder ordinalskalierten Variablen bei unabhängigen Stichproben zum Testen von Hypothesen über Mittelwertsunterschiede wurde der U-Test (Mann-Whitney U-Test) angewandt. Dort ersetzt er den T-Test.

Der Kruskal-Wallis-Test wurde anstelle des U-Tests bei mehreren unabhängigen Stichproben benutzt.

2.5.3 Linear- und nichtlineare Korrelationsanalysen

Die Untersuchung auf lineare Korrelationen der vorhandenen Laborparameter erfolgte durch lineare Regression und die Erstellung einer Regressionsgeraden.

Nichtlineare Korrelationen wurden mittels Pearson- und Spearman-Rho Tests untersucht.

3. Ergebnisse

3.1 Das Patientenkollektiv

Die deskriptive Auswertung des Patientenkollektivs ergab nachfolgende Ergebnisse.

3.1.1 Geschlechterverteilung

Das Kollektiv bestand aus 98 Patienten, von denen 64 weiblich und 34 männlich waren. Dies entspricht einer prozentualen Verteilung von 65,3 % weiblicher Patienten zu 34,7 % männlichen Patienten.

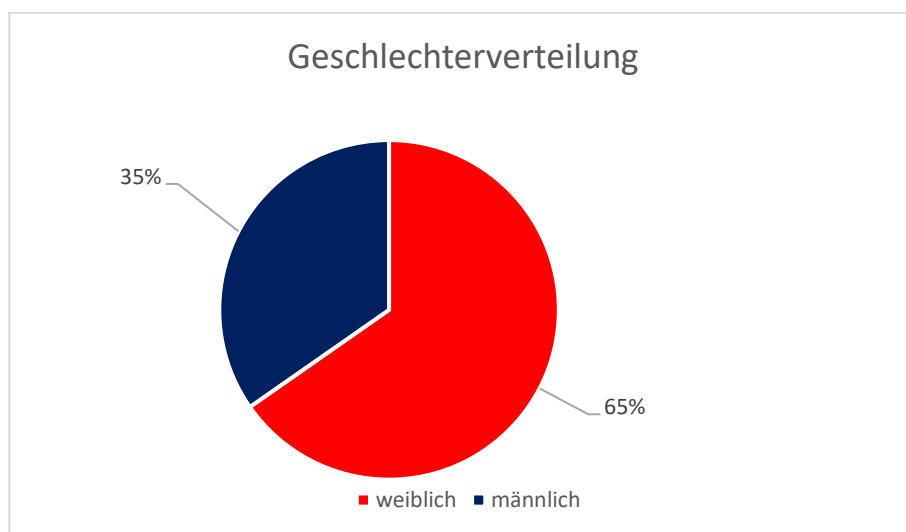


Abb. 3. Geschlechterverteilung in der untersuchten Population.

3.1.2 Die Altersstruktur

Zur Untersuchung der Altersstruktur wurde das Patientenkollektiv in sechs Altersgruppen zu je zehn Jahren unterteilt. Das Alter der Männer reichte von 20 bis 77 Jahren, bei den Frauen betrug die Altersspanne 23 bis 73 Jahren. Die Patienten waren im Mittel 48,34 ($\pm 12,17$) Jahre alt, wobei die männlichen Patienten mit einem Durchschnitt von 49,53 ($\pm 13,61$) Jahren um mehr als 2 Jahre älter waren als die Frauen, welche einen Altersdurchschnitt von 47,39 ($\pm 11,38$) Jahren aufwiesen. Bei beiden Geschlechtern war die Altersgruppe von 51 bis 60 Jahren am meisten vertreten. Bei den männlichen Patienten konnten 38 % dieser Gruppe zugeordnet werden, bei den Frauen waren 33 % dieser Altersgruppe zugehörig.

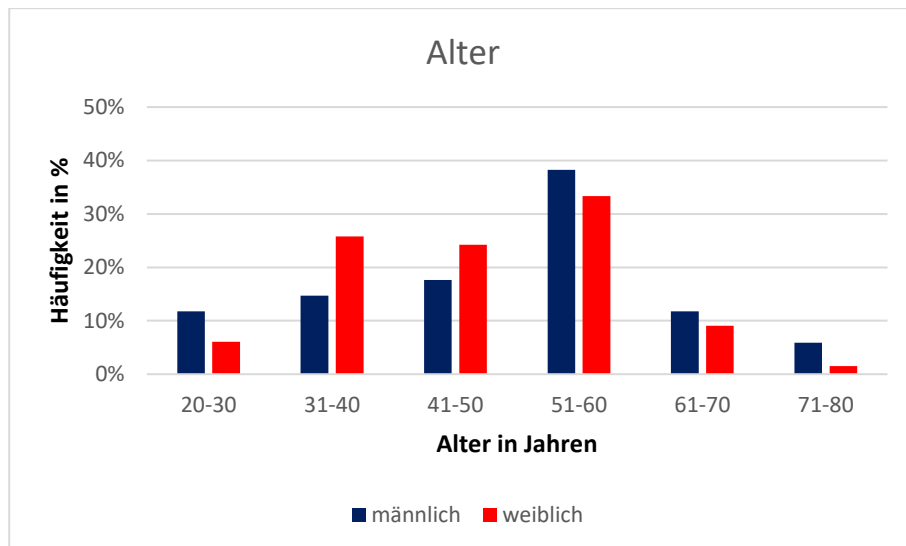


Abb. 4. Die geschlechtsspezifische Altersverteilung.

3.1.3 Größe, Gewicht und BMI

Die durchschnittliche Größe der Patienten betrug 169,66 cm ($\pm 10,16$ cm). Bei den Männern ergab sich ein Mittelwert von 178,04 cm ($\pm 6,51$ cm) bei den Frauen von 165,20 cm ($\pm 8,87$ cm). Das mittlere Gewicht betrug 138,76 kg ($\pm 22,68$ kg).

Dabei lag das geringste Gewicht bei 92,4 kg und das höchste Gewicht bei 185,6 kg. Das höchste Durchschnittsgewicht war mit 156,50 kg ($\pm 41,15$ kg) in der Altersgruppe der 71-80-Jährigen zu finden. Die Männer wiesen ein mittleres Körpergewicht von 151,99 kg ($\pm 20,23$ kg), die Frauen von 131,74 kg ($\pm 20,82$ kg) auf.

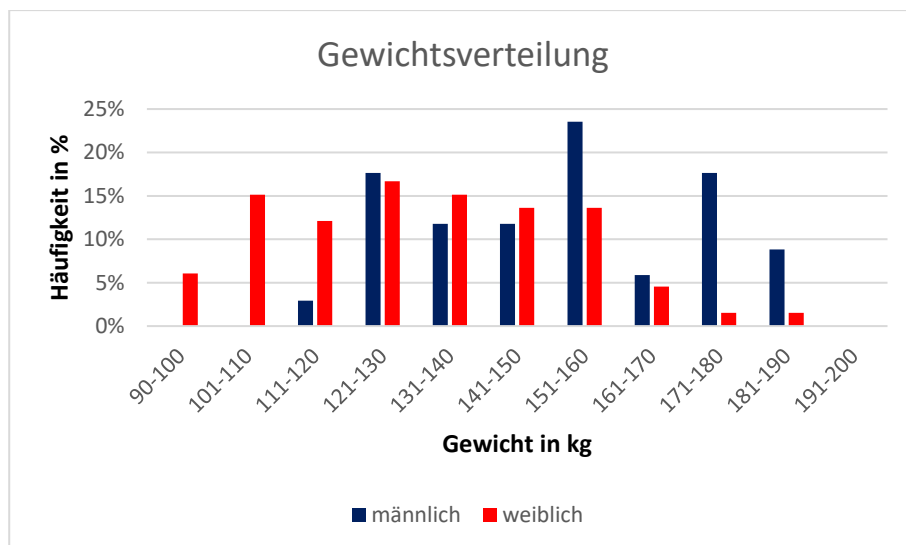


Abb. 5. Gewichtsverteilung in Kilogramm Körpergewicht.

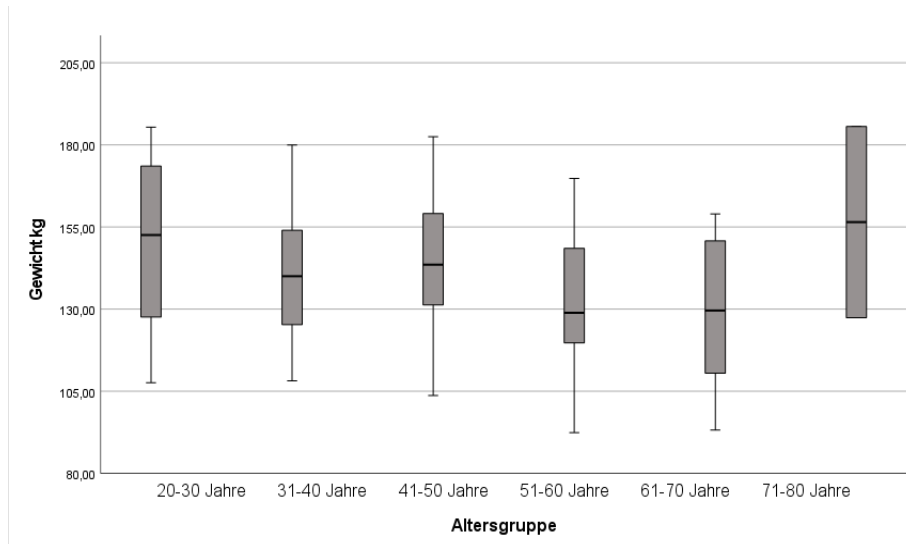


Abb. 6. Gewicht (kg) in den verschiedenen Altersgruppen.

Der Durchschnitts-BMI betrug $48,13 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 6,33 \text{ kg/m}^2$) mit einer Spannweite von $40,19 \text{ kg/m}^2$ bis $67,43 \text{ kg/m}^2$. Der höchste BMI zeigte sich ebenfalls in der Altersklasse zwischen 71 und 80 Jahren. Bei den Männern wurde ein etwas geringerer Mittelwert mit $47,92 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 5,67 \text{ kg/m}^2$) im Vergleich zu den weiblichen Patienten mit $48,24 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 6,69 \text{ kg/m}^2$) gefunden. Die Mittelwertsunterschiede zwischen den Männern und Frauen erwiesen sich nach dem Kruskal-Wallis-Test als nicht signifikant.

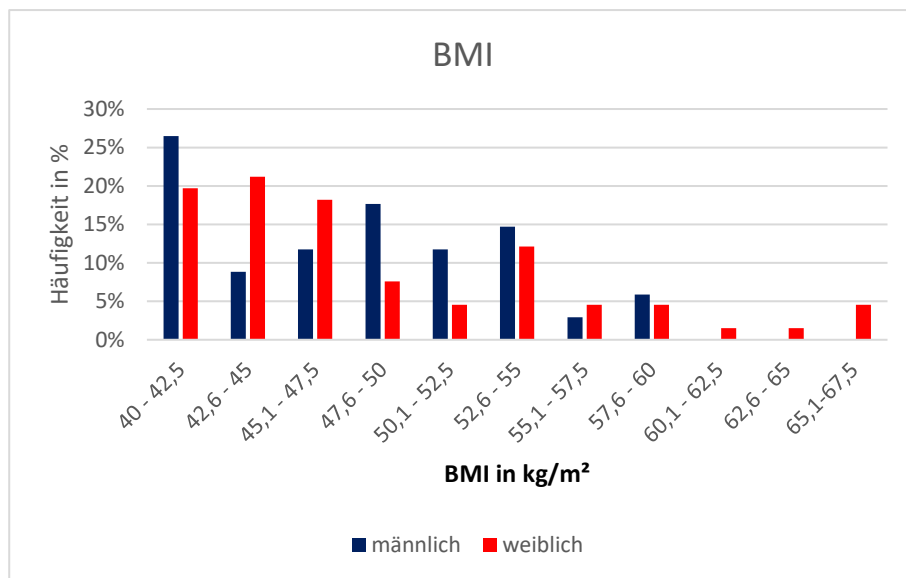


Abb. 7. Verteilung BMI in kg/m^2 .

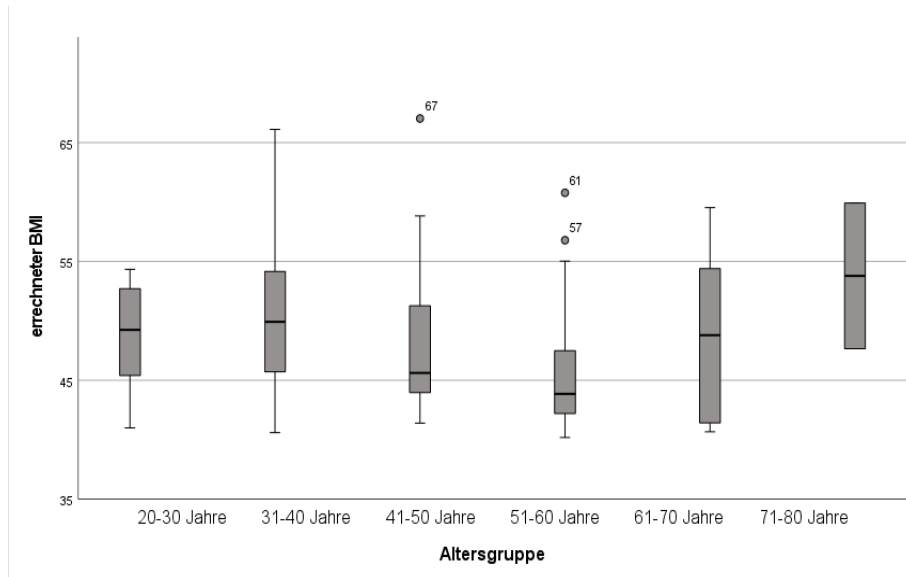


Abb. 8. BMI (kg/m²) in den verschiedenen Altersgruppen

3.1.4 Bauchumfang und BU/Größe bzw. Waist-to-Height-Ratio

Die Untersuchung des Bauchumfanges ergab einen Mittelwert von 143,36 cm (\pm 14,95 cm), wobei die Männer einen Bauchumfang von durchschnittlich 149,47 cm (\pm 12,25 cm) und die Frauen von 140,12 cm (\pm 15,33 cm) aufwiesen. Der Quotient aus Bauchumfang und Größe, bzw. der Waist-to-Height-Ratio zeigte einen Mittelwert von 0,85 cm (\pm 0,09 cm). Bei den Männern war der Mittelwert mit 0,84 cm (\pm 0,08 cm) nur unwesentlich kleiner als bei den Frauen, bei welchen er bei 0,85 (\pm 0,1) lag. Die Mittelwertsunterschiede zwischen den Männern und Frauen erwiesen sich nach dem Kruskal-Wallis-Test als nicht signifikant.

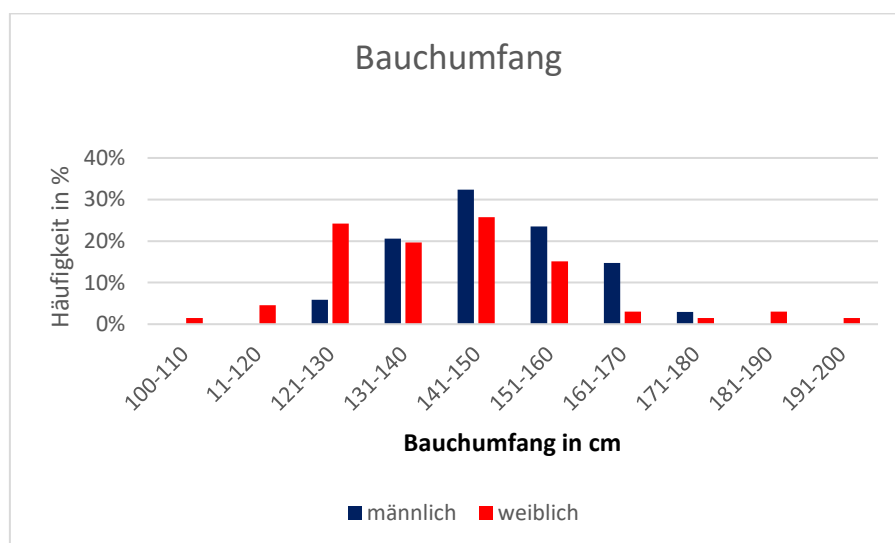


Abb. 9. Bauchumfang in Zentimetern

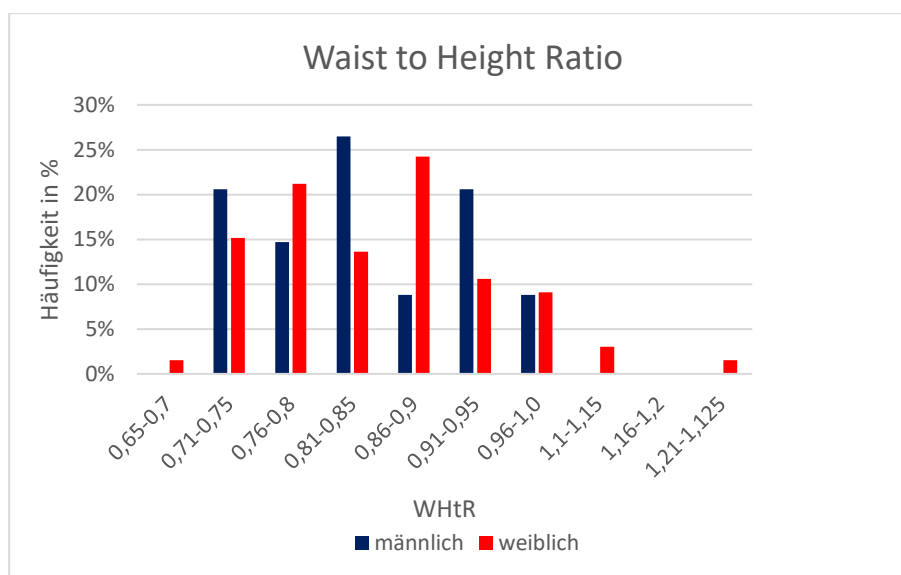


Abb. 10. Darstellung der Waist-to-Height-Ratio

Die nachfolgende Tabelle bildet die altersabhängige Darstellung von Größe, Gewicht, Bauchumfang, Waist-to-Height-Ratio und des BMI ab.

Tab. 3. Altersabhängige Darstellung von Größe, Gewicht, BU, WHtR, BMI. Die Ergebnisse sind als Mittelwert (Standardabweichung) dargestellt.

n	Alter Jahre	Größe cm	Gewicht kg	BU cm	BMI kg/m ²	BU/Größe
8	20-30	174,56 (±9,65)	150,05 (±28,68)	142,50 (±21,78)	48,76 (±4,73)	0,81 (±0,09)
22	31-40	167,20 (±9,71)	141,64 (±20,75)	146,91 (±16,11)	50,75 (±6,97)	0,88 (±0,11)
22	41-50	173,30 (±9,49)	145,27 (±21,73)	145,48 (±15,72)	48,37 (±6,55)	0,84 (±0,10)
35	51-60	169,57 (±10,38)	131,77 (±19,75)	139,81 (±11,68)	45,77 (±5,23)	0,83 (±0,07)
9	61-70	162,70 (±9,33)	129,06 (±24,79)	140,39 (±13,39)	48,51 (±6,99)	0,86 (±0,08)
2	71-80	169,75 (±8,84)	156,50 (±41,15)	160,00 (±14,14)	53,79 (±8,67)	0,94 (±0,03)
	p*	0,07	0,12	0,32	0,06	0,17

Abkürzungen: *, Kruskal-Wallis-Test für den Vergleich der Mittelwerte zwischen den Gruppen; BU, Bauchumfang; BMI, Body-Mass-Index; WHtR, Waist-to-Height-Ratio; kg, Kilogramm

Die Testung der verschiedenen Eigenschaften auf Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Verfahrens zeigte, dass geschlechterunabhängig bei Alter, Größe, Gewicht, Bauchumfang und Bauchumfang/Größe bzw. Waist-to-Height-Ratio in cm eine Normalverteilung vorlag. Für den errechneten BMI lag hingegen keine Normalverteilung vor. Die tabellarischen Darstellungen der jeweiligen Verteilungen sind im Anhang zu finden. Eine weitere deskriptive Aufarbeitung nach dem Geschlecht in den verschiedenen Altersgruppen erfolgte nicht, aufgrund der zu geringen Fallzahlen in den verschiedenen Altersgruppen.

3.2 Die deskriptive Analyse der Laborparameter

Die alters- und geschlechterabhängige Darstellung der Laborparameter zu den folgenden Abschnitten finden sich im Anhang (siehe Tabelle 8 und 9) wieder. Die deskriptive Auswertung der Laborparameter ergab folgende Ergebnisse.

3.2.1 IGF-1

Innerhalb des Patientenkollektivs sahen wir geschlechtsunspezifisch betrachtet die höchsten durchschnittlichen IGF-1-Spiegel in der Altersgruppe von 20-30 Jahren mit 163,84 µg/ml, wobei die Standardabweichung in dieser Altersgruppe ebenfalls am größten ausfiel mit ± 84,45 µg/ml. Ein Abfall des IGF-1 mit zunehmendem Alter konnte, mit Ausnahme der Altersgruppe von 41-50 Jahren, von 163,84 µg/ml in der Altersgruppe der 20-30-Jährigen auf 126,00 µg/ml in der Altersgruppe der 71-80-Jährigen festgestellt werden.

Der Mittelwert der IGF-1-Spiegel des Patientenkollektivs betrug 138,89 µg/ml (±68,08 µg/ml). Altersunabhängig zeigte sich bei den Männern einen Durchschnitt von 147,15 µg/ml (±77,05 µg/ml), bei den Frauen von 134,49 µg/ml (±57,92 µg/ml).

Alle Mittelwertsunterschiede erwiesen sich nach dem Kruskal-Wallis-Test als nicht signifikant.

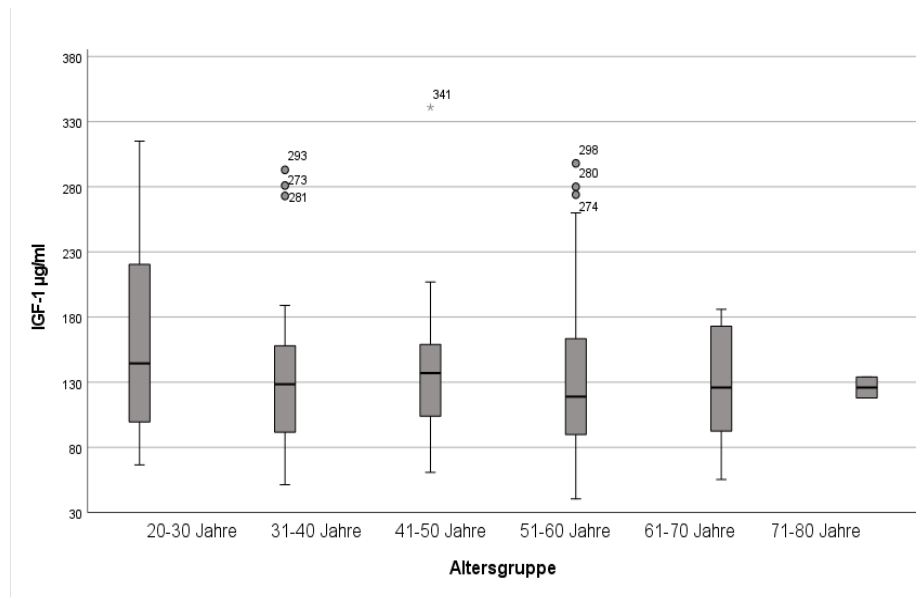


Abb. 11. Altersabhängige Darstellung von IGF-1

3.2.2 HbA1c

Für den HbA1c-Spiegel ergab sich ein Mittelwert von 6,47 % ($\pm 1,25$ %), bei dem die Männer einen Durchschnitt von 6,55 % ($\pm 1,18$ %) und die Frauen einen Mittelwert von 6,43 % ($\pm 1,29$ %) aufwiesen. Bei den HbA1c-Werten konnte, ebenfalls mit Ausnahme der Altersgruppe der 31-40-Jährigen, ein kontinuierlicher Anstieg der mittleren HbA1c-Werte mit zunehmendem Alter verzeichnet werden.

3.2.3 Insulin

Die deskriptive Aufarbeitung für den Insulinspiegel ergab einen Mittelwert von 32,08 mIU/L ($\pm 28,81$ mIU/L). Bei den Männern ergab sich dabei ein Mittelwert von 39,84 mIU/L ($\pm 33,25$ mIU/), bei den Frauen von 28,06 mIU/ ($\pm 25,61$ mIU/). Bezüglich der verschiedenen Altersgruppen konnten keine Unterschiede hinsichtlich der mittleren Insulinspiegel festgestellt werden.

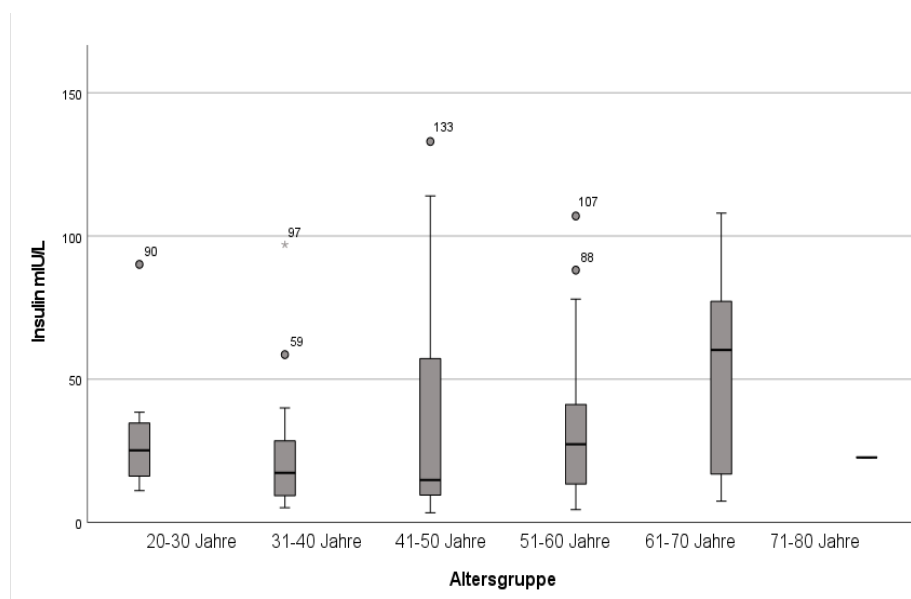


Abb. 12. Altersabhängige Darstellung von Insulin

3.2.4 Glucose venös

Bei der Bestimmung der venösen Glucose zeigte sich in der deskriptiven Statistik ein Mittelwert von 6,79 mmol/l ($\pm 3,30$ mmol/l). Geschlechterabhängig zeigte sich eine Differenz zwischen den weiblichen Patientinnen mit 6,69 mmol/L ($\pm 2,97$ mmol/L) und den männlichen Teilnehmern 6,96 mmol/L ($\pm 3,90$ mmol/L). Innerhalb der Altersgruppe der 71-80-Jährigen bestanden deutlich höhere Glucosespiegel (12,60 mmol/l $\pm 11,17$ mmol/l) als in jüngeren Altersgruppen. In dieser Altersgruppe wiesen 50% der Patienten einen Diabetes mellitus Typ 2 auf. Dieser Unterschied stellte sich statistisch signifikant dar.

3.3 Die Parameter der Körperzusammensetzung sowie IGF-1-Konzentrationen in den verschiedenen Altersklassen

Mit zunehmendem Alter konnte bis zum 60. Lebensjahr ein prozentualer Anstieg der Muskelmasse festgestellt werden, der mit einem Abfall des prozentualen Fettgehaltes einherging. Ab dem 61. Lebensjahr konnte ein Abfall der prozentualen Muskelmasse bei simultanem Anstieg des prozentualen Körperfettgehaltes festgestellt werden. Simultan hierzu waren fallende IGF-1-Konzentrationen mit zunehmendem Alter zu verzeichnen.

Die Mittelwertunterschiede stellten sich nach dem Kruskal-Wallis-Test statistisch nicht signifikant dar. Für den Viszeralfettgehalt konnte keine Tendenz hinsichtlich Zunahme oder Abnahme der Werte mit zunehmendem Lebensalter festgestellt werden. Die Mittelwertunterschiede für den Viszeralfettgehalt stellten sich statistisch hoch signifikant dar. Aufgrund der zu geringen Fallzahlen in der Gruppe der 71-80-Jährigen ergaben sich dort fehlende Durchschnittswerte für die Parameter der Körperzusammensetzung.

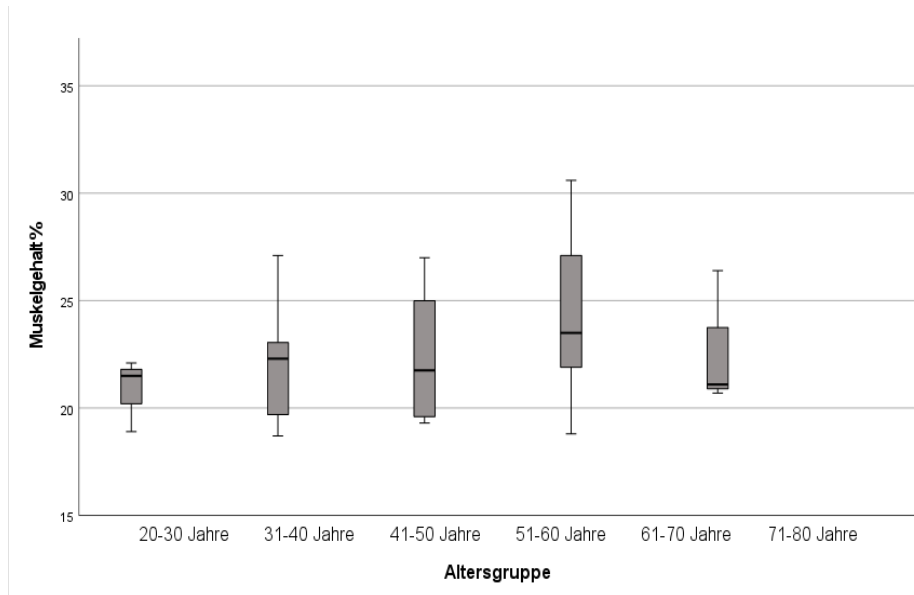


Abb. 13. Prozentualer Muskelgehalt in den verschiedenen Altersklassen

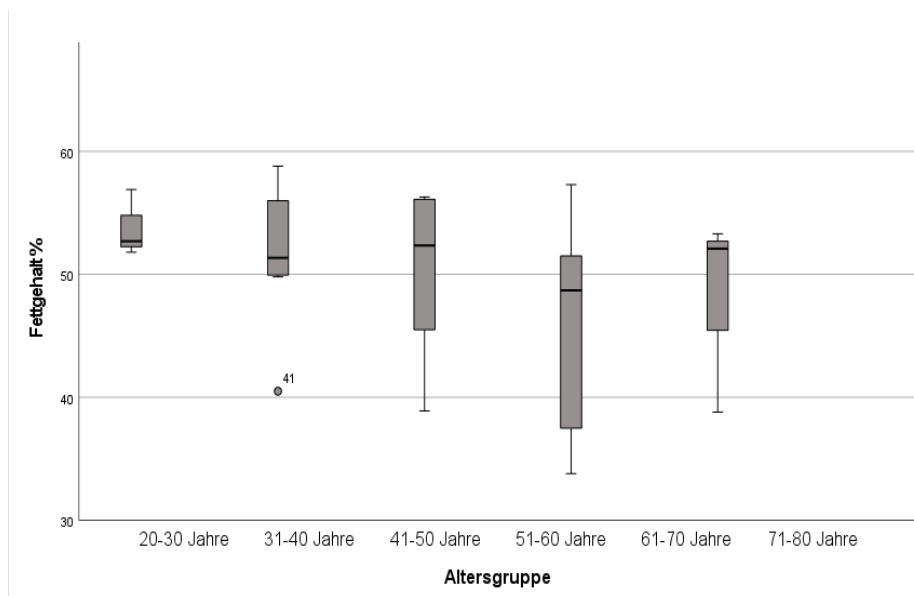


Abb. 14. Prozentualer Körperfettgehalt in den verschiedenen Altersklassen

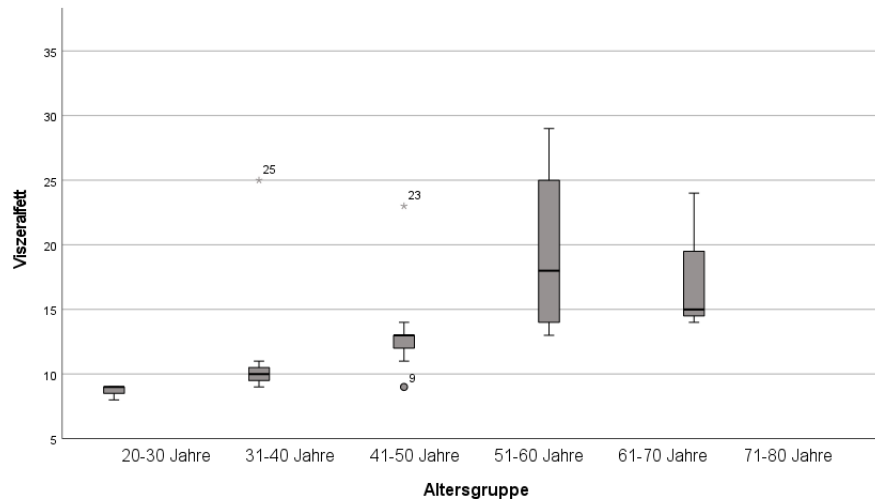


Abb. 15. Altersabhängiger Viszeralfettgehalt

Ergänzend zur graphischen Darstellung sind die mittleren IGF-1-Werte sowie die Durchschnittswerte für den Muskel-, Fett- und Viszeralfettgehalt und deren Standardabweichungen für die entsprechenden Altersklassen im Anhang in Tabelle 11 dargestellt.

3.4 Zusammenfassung der relevanten Korrelationsanalysen

Nach Prüfung der Laborparameter auf Normalverteilung durch den Kolmogorov-Smirnov-Test waren die IGF-1-Spiegel normalverteilt. HbA1C, Insulin und Glucose (venös) waren dagegen nicht normalverteilt. Das Alter, die Körpergröße, das Gewicht, der Bauchumfang sowie der Quotient aus Bauchumfang und Größe wiesen eine Normalverteilung auf, wohingegen für den errechneten BMI keine Normalverteilung vorlag.

Die Zusammenfassung der relevanten Korrelationen nach Pearson bzw. Spearman-Rho sind nachfolgend in Tabelle 4 bis 5 sowie im Anhang in Tabelle 11 dargestellt.

3.4.1 Zusammenhang zwischen IGF-1 und Gewicht und BMI, Bauchumfang und Größe

Bei der bivariaten Korrelation nach Pearson konnte ein signifikanter positiver Zusammenhang ($p < 0,05$; $r = 0,217$) zwischen dem IGF-1 und dem Gewicht festgestellt werden (siehe Anhang Tabelle 11).

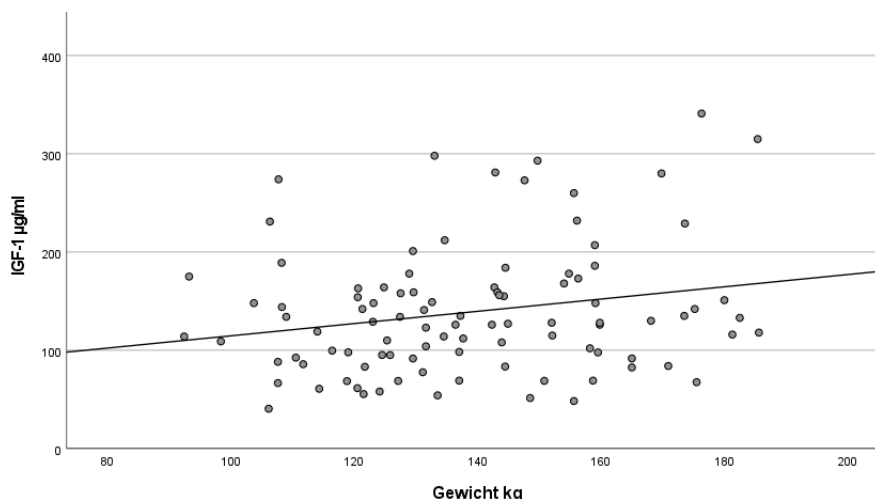


Abb. 16. Zusammenhang zwischen dem Gewicht und IGF-1

Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem IGF-1 und der Körpergröße sowie dem Bauchumfang festgestellt werden (siehe Anhang Tabelle 11). Ebenfalls konnte bei der statistischen Berechnung des Spearman-Korrelationskoeffizienten kein signifikanter Zusammenhang zwischen IGF-1 und dem Body-Mass-Index festgestellt werden (siehe Anhang Tabelle 11). Jedoch bestand ein positiver Zusammenhang zwischen dem IGF-1 und Body-Mass-Index sowie dem Bauchumfang.

3.4.2 Zusammenhang zwischen IGF-1 und Geschlecht

Zwischen dem Geschlecht und dem IGF-1 ergab sich statistisch kein signifikanter Zusammenhang bei der Korrelationsanalyse nach Pearson (siehe Anhang Tabelle 11).

3.4.3 Zusammenhang zwischen IGF-1 und der Körperzusammensetzung

Es konnte bei der statistischen Berechnung der Spearman-Korrelationskoeffizienten kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem IGF-1 und den Parametern der Körperzusammensetzung (Muskelgehalt, Fettgehalt, Viszeralfett) festgestellt werden.

Tab. 4. Korrelationen nach Spearman-Rho für die Parameter der Körperzusammensetzung und IGF-1

		Muskelgehalt	Fettgehalt	Viszeralfett
		%	%	
IGF-1 µg/ml	r	-0,131	0,095	0,051
	Sig.	0,413	0,555	0,753

Abkürzungen: r, Korrelationskoeffizient, Sig, Signifikanz (2-seitig), *, Korrelation ist auf dem Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig)

3.4.4 Zusammenhang zwischen IGF-1 und HbA1c, Insulin

Ebenfalls konnten bei der statistischen Berechnung der Spearman-Korrelationskoeffizienten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen dem IGF-1 und dem HbA1c und Insulin festgestellt werden (siehe Anhang Tabelle 11).

3.4.5 Zusammenhang zwischen IGF-1 und IGFBP-3

Bei der bivariaten Korrelation nach Spearman-Rho konnte ein signifikanter positiver Zusammenhang ($p < 0,05$; $r = 0,636$) zwischen dem IGF-1 und dem IGFBP-3 festgestellt werden (siehe Anhang Tabelle 11).

3.4.6 Zusammenhang zwischen dem HbA1c und dem IGFBP3

Bei der bivariaten Korrelation nach Spearman-Rho konnte ein nicht signifikanter negativer Zusammenhang ($p > 0,05$; $r = -0,252$) zwischen dem IGFBP3 und dem HbA1c festgestellt werden (siehe Anhang Tabelle 11).

3.4.7 Zusammenhang zwischen IGF-1, Geschlecht, Gewicht, BU, BMI, IGFBP3, Insulin und HbA1c bei Adipösen mit Diabetes mellitus II

Von den 98 Patienten wiesen 54 (56,25%) Patienten einen Diabetes mellitus II auf. Davon waren 20 Männer (37,0%) und 34 Frauen (63,0%), was durch die überwiegend von Frauen aufgesuchte Sprechstunde bedingt sein kann.

Auch in der Gruppe der Adipösen mit Diabetes mellitus II konnte ein positiver Zusammenhang zwischen dem IGF-1 und dem IGFBP3 festgestellt werden, im Gegensatz zum Gesamtkollektiv fand sich bei den Patienten mit Diabetes mellitus II ein positiver Zusammenhang zwischen HbA1c und IGF-1, der jedoch nicht signifikant war.

Zudem gab es bei der Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen dem IGF-1 und dem Geschlecht sowie dem Gewicht, dem Bauchumfang, dem BMI und dem Insulin.

Tab. 5. Korrelationen nach Spearman-Rho für die relevanten (Labor-) Parameter

		Geschlecht	Gewicht kg	BU cm	BMI kg/m ²	HbA1c %	Insulin mIU/L	IGFBP3 µg/ml
IGF-1	r	0,002	0,121	-0,048	0,059	-0,126	-0,159	0,524
µg/ml	Sig.	0,986	0,385	0,729	0,672	0,365	0,281	0,183

Abkürzungen: r, Korrelationskoeffizient, Sig, Signifikanz (2-seitig), *, Korrelation ist auf dem Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig); BU, Bauchumfang, BMI, Body-Mass-Index

4. Diskussion

4.1 Die Rolle zirkulierender IGF-1-Spiegel auf die Adipositas

Bei den untersuchten Patienten mit Adipositas Grad III konnte ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem IGF-1 und dem Gewicht festgestellt werden. Eine andere Studie fand ein ähnliches Ergebnis [55].

Um den Zusammenhang zwischen Körpergewicht und IGF-1 sehr klar darzustellen bietet sich der Verlauf nach bariatrischer Chirurgie an. Mehrere aktuelle Studien fanden keine Änderungen in den prä- und postoperativen IGF-1-Spiegeln [4], [11]. Jedoch wurden auch ein früher Abfall (3 Wochen bis ein Monat) und ein Anstieg ein Jahr nach bariatrischer Chirurgie beschrieben [33], [61].

Weiterhin wiesen die jüngeren Patienten in der vorliegenden Studie das höchste Gewicht auf. Bei den Älteren war es niedriger und entsprechend fanden sich niedrigere IGF-1-Spiegel. Der positive Zusammenhang zwischen dem IGF-1 und dem Gewicht stellte sich signifikant dar.

In einer Studie wurde ein negativer Zusammenhang zwischen den IGF-1-Spiegeln und dem BMI nachgewiesen [40]. Von Gram et al. wurde ein nichtlinearer Zusammenhang von IGF-1 und Adipositas bei adipösen Frauen und eine inverse Korrelation der aktiven IGF-1-Spiegel zu zentraler Adipositas vermutet [25].

Die Frage, ob das IGF-1 aus den Adipozyten des peripheren oder zentralen Fettgewebes freigesetzt wird, ist bisher nicht geklärt.

Wie oben erwähnt konnte im Tierexperiment eine fehlende IGF-1-Freisetzung aus den Adipozyten von adipösen Mäusen mit einer Reduktion der Fettgewebsmasse verbunden werden [29]. Freude et al. wiesen ebenfalls im Mausexperiment bei zentraler IGF-1-Resistenz eine Reduktion der Fettgewebsmasse und Verlängerung des mittleren Überlebens nach [21]. Aufgrund dieser Untersuchungen kann auf eine Bedeutung von IGF-1 für die Reduktion des Körperfettgehaltes geschlossen werden.

Wir fanden bei unserer Untersuchung einen geringen positiven Zusammenhang zwischen den IGF-1-Spiegeln und dem Körperfettgehalt, dieser war jedoch statistisch nicht signifikant.

Bei dem Vergleich unserer Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Studien ist zu beachten, dass diese jeden Grad der Adipositas einschlossen, unsere Studie dagegen ausschließlich Patienten mit den schwersten Formen der Adipositas untersucht.

Die Bedeutung von IGF-1 im Rahmen der Gewichtsentwicklung könnte langfristig zu einem neuen therapeutischen Ansatz in der nichtinvasiven Behandlung der Adipositas als solche sowie des Diabetes mellitus Typ 2 führen [21], [25]. Die Rolle des IGF-1 in Hinblick auf den Diabetes mellitus Typ 2 bei extrem Adipösen wird in Abschnitt 4.3 weiter erörtert.

4.2 Der Einfluss des IGF-1 auf die Parameter der Körperzusammensetzung sowie Adipositas im Rahmen des Alterungsprozesses

In unserer Untersuchung fanden wir die höchsten IGF-1-Spiegel in der Altersgruppe der 20-30-Jährigen. Ab dem 41. Lebensjahr zeigte sich ein Abfall des mittleren IGF-1-Spiegels bis zum 70. Lebensjahr. Die Altersgruppe der 71-80-Jährigen wurde bei der Interpretation der Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Gruppe vernachlässigt. Ein Abfall der IGF-1-Konzentrationen unter den Normalbereich konnte nicht festgestellt werden.

Der von uns gefundene kontinuierliche Abfall des mittleren IGF-1-Spiegels ab dem 41. Lebensjahr deckt sich mit mehreren Studien, die ein spontanes Sinken der GH-Sekretion und somit auch des IGF-1 um 30-50% im Zeitraum von der dritten bis zur siebten Lebensdekade beschreiben [39], [40], [55], [68]. Dieses Absinken der IGF-1-Konzentrationen mit dem Alter werden kann bei beiden Geschlechtern beobachtet werden [25], [39], [68]. Eine gesonderte Betrachtung der mittleren IGF-1-Konzentrationen nach dem Geschlecht innerhalb der verschiedenen Altersgruppen erfolgte aufgrund zu geringer Fallzahlen und einer überwiegend weiblichen Patientenklientel in der Dissertationsuntersuchung nicht.

In Übereinstimmung mit der Literatur sinken im Alter in unserer Untersuchung die prozentuale Fettgewebsmasse und das Gewicht bei simultan sinkendem IGF-1-Spiegel. Da es sich bei unseren Untersuchungen der Körperzusammensetzung um prozentuale Messungen handelt ist die relative Abnahme der Körperfettmasse mit einer relativen Zunahme der Körpermuskelmasse verbunden. Ein „echter“ Muskelmassenzuwachs ist nicht wahrscheinlich.

Insgesamt scheint die Annahme von Bann et al., dass IGF-1 für die Regulierung der Muskelmasse mit zunehmendem Alter weniger zu tun hat [7] sich für unsere Untersuchungen zu bestätigen. Wir fanden in unserer Untersuchung eine statistisch nicht signifikante negative Korrelation zwischen der IGF-1-Konzentration und dem Muskelgehalt. So kann die Zunahme des relativen Muskelgewebsanteils im Vergleich zur, durch IGF-1 beeinflussten Reduktion des Fettgewebsanteils, erklärt werden.

Ähnlich zu den im Tierexperiment gewonnenen Erkenntnissen, dass eine Verringerung der IGF-1 Spiegel oder der IGF-1-Wirkung eine Reduktion der Fettgewebsmasse nach sich zieht [29], fanden wir positive Zusammenhänge zwischen der IGF-1-Konzentration und dem Körperfettgehalt sowie Viszeralfettgehalt, die sich statistisch jedoch als nicht signifikant darstellten. Eine definitive Beziehung zwischen dem IGF-1 und dem Körperfettgehalt konnte in unserer Klientel nicht gezeigt werden, wenngleich die Beziehungen zwischen IGF-1 und dem Körperfettgehalt positiv waren. Dies könnte in der Größe und Wahl unserer Patientenklientel begründet liegen, welche ausschließlich Patienten mit Adipositas per magna ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) untersuchte. Die endokrinen Wirkmechanismen in dieser Klientel sind sehr komplex. Andere Studien schlossen zumeist das Gesamtkollektiv adipöser Patienten ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ein.

Entsprechend der Erkenntnisse der Literatur kann angenommen werden, dass das Abfallen der IGF-1-Konzentration im Rahmen des Alterungsprozesses dem Rückgang des Wachstumshormons mit dem Alter entspricht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Einfluss des IGF-1 auf die Parameter der Körperzusammensetzung im Rahmen des Alterungsprozesses bei Adipositas in der Literatur wenig beschrieben ist und einer Vielzahl an komplexen Vorgängen unterworfen ist. Daher müsste dieser Sachverhalt weiterer Schwerpunkt in künftigen Studien sein.

4.3 Die Rolle des IGF-1 in Hinblick auf Diabetes mellitus II bei extrem Adipösen

56,25% der von uns untersuchten Patienten mit Adipositas Grad III wiesen einen Diabetes mellitus Typ 2 auf. In dieser Gruppe gab es im Gegensatz zu den nicht diabetischen Patienten keine Korrelation zwischen dem IGF-1 und IGFBP-3.

Auch in der „Nurses' Health Study“ und in der „European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition Potsdam Study“ konnten die Gesamt-IGF-1-Spiegel nicht mit dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus Typ II in Verbindung gebracht werden [6].

Des Weiteren fanden wir keine Zusammenhänge zwischen dem IGF-1 und dem HbA1c oder dem Insulin. Eine theoretische Ableitung über eine Korrelation hin zu einer erhöhten Insulinresistenz oder einem höheren HbA1c bei höheren IGF-1 Spiegeln konnte somit nicht getroffen werden. Weiterhin stellte sich das IGF-1 in unserer Studie bei den adipösen Diabetikern unabhängig vom Geschlecht dar. Dies deckt sich mit der Literatur [18].

Demgegenüber fanden Aguirre et al. eine inverse Korrelation zwischen zirkulierenden Spiegeln für IGF-1 (IGF-1/IGFBP-3-Ratio) und verschiedenen Markern für Adipositas, metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2 und Herz-Kreislauf-erkrankungen [2].

Ebenso konnten Salmon et al. bei transgenen Mäusen mit verminderten IGF-1-Spiegeln eine Induktion weiblicher Insulinresistenz zeigen [67]. Sie sprachen weiterhin dem IGF-1 eine protektive Rolle und Schutz vor Glukoseintoleranz sowie eine wichtige Funktion in der Glukosehomöostase zu [68]. Möglicherweise ist diese bei Adipositas Grad III aufgehoben.

Trotzdem hat IGF-1 selbst aktuell keine Bedeutung für die therapeutische Anwendung bei Diabetes mellitus Typ 2 [27].

Gründe hierfür könnte eine kleinere Studie liefern, bei welcher Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 rekombinantes IGF-1 verabreicht bekamen und dies den Blutzucker zwar signifikant senkte und die Insulinsensitivität erhöhte, wenn dieses 6 Wochen lang subkutan in supraphysiologischen Dosen (100 mg / kg KG zweimal täglich) verabreicht wurde [51]. Eine solche Behandlung war jedoch mit mehreren Nebenwirkungen verbunden, die die Übertragung auf die Klinik einschränkten [51].

Die nachteiligen bzw. sekundären Wirkungen bei pharmakologischer Ergänzung von IGF-1 (oder Wachstumshormon) sind dosisabhängig und schließen Ödeme, Arthralgien, Myalgien,

Kieferschmerzen, Hypotonie, Schmerzen an der Einstichstelle sowie weniger häufig Bell-Lähmung (idiopathische Fazialisparese) und erhöhten Hirndruck sowie einen Anstieg des Krebsrisikos ein [7], [50]. Deshalb scheint die IGF-1-Substitution wahrscheinlich nicht gerechtfertigt in der klinischen Praxis zu sein [7].

Laut Aguirre et al. scheinen jedoch niedrige Dosen von IGF-1 bei einem Mangel dieses Hormons in der Lage zu sein die zirkulierenden Spiegel wiederherzustellen, was die vorteilhaften Wirkungen ohne die unerwünschten Nebenwirkungen (einschließlich Hypoglykämien) fördern würde. Von sekundären Effekten der IGF-1-Therapie wurde erst nach Verabreichung von Dosen von mehr als 60–80 µg/kg KG/Tag berichtet [2].

Zusammenfassend zeigen jüngste Untersuchungen, dass die IGFBP-Familie, als regulatorisches Element der zirkulierenden IGF-Spiegel, ein attraktives Ziel für die Erkennung, Prävention und Behandlung von Fettleibigkeit und mit Diabetes in Zusammenhang stehenden Erkrankungen ist [27]. In unserer Untersuchung scheinen IGF-1 und IGFBP-3 ohne Relevanz für den Diabetes mellitus zu sein.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Adipositas ist eine der größten Herausforderungen für die öffentliche Gesundheit des 21. Jahrhunderts. In vielen Ländern der Europäischen Region der WHO hat sich die Prävalenz seit den 1980er Jahren verdreifacht. Das Risiko für Komorbiditäten, die in Zusammenhang mit Adipositas gesehen werden, wie z.B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs und Diabetes mellitus, steigt ebenfalls mit zunehmendem Körpergewicht. Laut der WHO ist Adipositas für 2–8% der Gesundheitskosten und 10–13% der Todesfälle verantwortlich [83].

Bei der Regulation diverser anaboler Prozesse im menschlichen Organismus spielen das Wachstumshormon sowie die „Insulin-like-growth-factor-Familie“ eine Schlüsselrolle [37], [41]. Jedoch ist bisher nur wenig über die Beziehung zwischen Adipositas Grad III und IGF-1 bekannt [72]. Die meisten Folgeerkrankungen der Adipositas, wie Dyslipidämie, arterielle Hypertonie und Glucosestoffwechselstörungen sind auf die Ausbildung einer Insulinresistenz zurückzuführen [25], [63].

Dabei beeinflussen einige der IGFBPs und dabei hauptsächlich das IGFBP-3 unabhängig die Glucosehomöostase [70], [86].

Daher war es das Ziel unserer Untersuchung herauszufinden, inwiefern Adipositas Grad III möglicherweise einen Zusammenhang zwischen den IGF-1-Spiegeln und anderen Parametern abbildet.

Ein weiteres Ziel war es zu eruieren, inwiefern mit zunehmendem Alter bei Patienten mit extremer Adipositas ein Absinken der IGF-1-Konzentrationen über das physiologische Maß hinaus beobachtet werden kann, inwiefern geschlechterabhängige Unterschiede bestehen und ob sich anhand der IGF-1-Konzentrationen in den verschiedenen Altersgruppen des Patientenkollektivs Zusammenhänge in Hinblick auf die Körperzusammensetzung ableiten lassen.

Zudem war es ein Ziel der Studie herauszufinden, inwiefern eine Aussage bezüglich der IGF-1-Spiegel bei adipösen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 getroffen werden kann und ob die IGF-1-Konzentrationen bei Vorhandensein eines Diabetes mellitus Typ 2 bei Adipösen variieren.

Ausgangspunkt der Studie war die retrospektive Untersuchung und statistische Auswertung von 98 Patienten mit Adipositas Grad III aus der Adipositas-Sprechstunde innerhalb des Adipositaszentrums des Südstadtklinikums in Rostock zum Zeitpunkt Oktober 2012. Vermutet wurde die größte Beeinflussung durch IGF-1 bei Adipositas Grad III als dem höchsten Grad der Adipositas.

Einschlusskriterium war ein BMI ≥ 40 kg/m² und somit Patienten, die die Diagnose Adipositas per magna bzw. Adipositas Grad III aufwiesen.

Ausschlusskriterien waren Bettlägerigkeit, BMI < 40 kg/m² und das Vorhandensein eines Cushing-Syndroms.

Im Anschluss erfolgt die Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse:

- Das Patientenkollektiv bestand aus 64 (65,3 %) Frauen und 34 (34,7 %) Männern.
- Innerhalb des Patientenkollektivs befanden sich 56,25% Patienten mit Diabetes mellitus II.
- Die Männer wiesen ein mittleres Körpergewicht von 151,99 kg (\pm 20,23 kg), die Frauen von 131,74 kg (\pm 20,82 kg) auf.
- Der Durchschnitts-BMI betrug 48,13 kg/m² (\pm 6,33 kg/m²) mit einer Spannweite von 40,19 kg/m² bis 67,43 kg/m².
- Der höchste BMI fand sich in der Altersklasse von 71-80 Jahren.
- Die höchsten IGF-1 Spiegel waren in der Altersgruppe der 20-30-Jährigen zu finden. Ab dem 41. Lebensjahr zeigte sich ein kontinuierlicher Abfall des mittleren IGF-1-Spiegels bis zum 70. Lebensjahr. In der Altersgruppe der 70-80-Jährigen konnten die geringsten durchschnittlichen IGF-1-Spiegel festgestellt werden.
- Ein Abfall der IGF-1-Konzentrationen über das physiologische Maß hinaus konnte nicht festgestellt werden.
- Es konnte ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem IGF-1 und dem Gewicht festgestellt werden.
- Zwischen dem IGF-1 und dem IGF-1-BP-3 fand sich eine positive Korrelation, die, da sie der Literatur entspricht, für ein physiologisches Zutreffen der gemessenen Werte spricht.
- In unserer Untersuchung fand sich keine Beziehung zu den Parametern des Diabetes mellitus Typ II.
- Die Höhe des IGF-1-Spiegels war bei den Diabetikern unabhängig vom Geschlecht.

Die in unserer Studie gesehenen positiven Zusammenhänge zwischen dem IGF-1 und dem Gewicht sowie dem BMI, Bauchumfang und Körperfettgehalt könnten eine Beziehung zwischen dem IGF-1 und dem Fettgewebe belegen. Ob eine pharmakologische Minderung des IGF-1-Spiegels dann auch zu einer Gewichtsreduktion führen würde, könnte nur in einem experimentellen Ansatz untersucht werden. Ein solches Vorgehen scheint jedoch mit vielen Nebenwirkungen behaftet.

Das in der Literatur beschriebene Absinken der IGF-1-Spiegel ab der dritten Altersdekade [39], [40], [55], [68] wurde auch von uns gefunden. In diesem Zeitraum zeigt sich ebenfalls ein Abfall des mittleren Körpergewichts.

Der in der Literatur beschriebene Abfall der IGF-1-Konzentrationen mit zunehmendem Alter und die neben der möglicherweise damit einhergehenden Verringerung der Muskelmasse mit zunehmendem Alter sowie relativen Zunahme des Fettgewebes [72], wurde in unserer Studie bei den hochadipösen Patienten ab dem 61. Lebensjahr gesehen. Eine Assoziation mit dem physiologischen Absinken des Wachstumshormones [72] erscheint möglich.

Aufgrund der Schwierigkeit und der Problematiken einer pharmakologischen Adipositas-therapie sind die Faktoren wie ein inaktiver Lebensstil, unveränderte Ernährungsgewohnheiten sowie Komorbiditäten zu einer Gewichtszunahme [25], [87]

ursächlich und in erster Linie durch Lebensstiländerung mit bewusster Nahrungszufuhr und sportlicher Betätigung zu therapieren.

Weiterhin scheinen in unserer Untersuchung IGF-1 und IGFBP-3 ohne Relevanz für den Diabetes mellitus zu sein.

Zusammenfassend lässt sich aus den Ergebnissen sowie der bestehenden kontroversen Studienlage hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen dem IGF-1 und Adipositas bzw. des IGF-Systems und dessen Komplexität der Stoffwechselregulation die Notwendigkeit weiterer humaner prospektiver randomisierter Studien ableiten.

IGF-1 selbst hat derzeit wenig Bedeutung für die therapeutische Anwendung bei Diabetes mellitus Typ 2 [27]. Daneben scheint die IGFBP-Familie ein attraktives Ziel für die Erkennung, Prävention und Behandlung von Adipositas und mit Diabetes in Zusammenhang stehenden Erkrankungen zu sein [27] und bietet daher die Möglichkeit eines langfristigen therapeutischen Ansatzes.

Ob Forschungen zu IGF-1 bei Adipositas Grad III und mehr eine klinische Relevanz gewinnen oder eine Sackgasse bleiben, kann anhand unserer Ergebnisse nicht gesagt werden.

Literaturverzeichnis

- [1] Adipositaszentrum Limmattal. 2020. *Ursachen der Adipositas*. <https://adipositaszentrum-limmattal.ch/adipositas/ursachen>. Accessed 22 June 2020.
- [2] Aguirre, G. A., Ita, J. R. de, La Garza, R. G. de, and Castilla-Cortazar, I. 2016. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *Journal of Translational Medicine* 14, 3.
- [3] Allolio, B. 2020. *Endokrinium und Stoffwechsel*. https://books.google.de/books?id=GrOQcHZqWtUC&pg=PA61&lpg=PA61&dq=igf+1+aktuelle+forschung+k%C3%B6rperzusammensetzung&source=bl&ots=gBmcM_bQQn&sig=ACfU3U3iSsSsnYwVzA6rUOBSVNACP16gxc&hl=de&sa=X&ved=2ahUKEwioo9yoxf7nAhUGPewKHHSK4B7o4ChDoATACegQICBAB. Accessed 7 May 2020.
- [4] Al-Regaiey, K., Alshubrami, S., Al-Beeshi, I., Alnasser, T., Alwabel, A., Al-Beladi, H., Al-Tujjar, O., Alnasser, A., Alfadda, A. A., and Iqbal, M. 2020. Effects of gastric sleeve surgery on the serum levels of GH, IGF-1 and IGF-binding protein 2 in healthy obese patients. *BMC Gastroenterology* 20, 1, 199.
- [5] Al-Samerria, S. and Radovick, S. 2021. The Role of Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) in the Control of Neuroendocrine Regulation of Growth. *Cells* 10, 10.
- [6] Aneke-Nash, C. S., Xue, X., Qi, Q., Biggs, M. L., Cappola, A., Kuller, L., Pollak, M., Psaty, B. M., Siscovick, D., Mukamal, K., Strickler, H. D., and Kaplan, R. C. 2017. The Association Between IGF-I and IGFBP-3 and Incident Diabetes in an Older Population of Men and Women in the Cardiovascular Health Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 102, 12, 4541–4547.
- [7] Bann, D., Holly, J. M. P., Lashen, H., Hardy, R., Adams, J., Kuh, D., Ong, K. K., and Ben-Shlomo, Y. 2015. Changes in insulin-like growth factor-I and -II associated with fat but not lean mass in early old age. *Obesity (Silver Spring, Md.)* 23, 3, 692–698.
- [8] Barzilai, N., Huffman, D. M., Muzumdar, R. H., and Bartke, A. 2012. The critical role of metabolic pathways in aging. *Diabetes* 61, 6, 1315–1322.
- [9] Bidlingmaier, M. and Strasburger, C. J. 2010. Growth Hormone. In *Doping in Sports: Biochemical Principles, Effects and Analysis*. Springer, Berlin, Heidelberg, 187–200. DOI=10.1007/978-3-540-79088-4_8.
- [10] Branca, F., Ed. 2007. *Die Herausforderung Adipositas und Strategien zu ihrer Bekämpfung in der Europäischen Region der WHO. Zusammenfassung*. WHO Regionalbüro für Europa, Kopenhagen.
- [11] Brynskov, T., Laugesen, C. S., Floyd, A. K., Frystyk, J., and Sørensen, T. L. 2017. The IGF-Axis and Diabetic Retinopathy Before and After Gastric Bypass Surgery. *OBES SURG* 27, 2, 408–415.
- [12] Caputo, M., Pigni, S., Agosti, E., Daffara, T., Ferrero, A., Filigheddu, N., and Prodám, F. 2021. Regulation of GH and GH Signaling by Nutrients. *Cells* 10, 6.
- [13] Chandrashekar, V. and Bartke, A. 2003. The role of insulin-like growth factor-I in neuroendocrine function and the consequent effects on sexual maturation: inferences from animal models. *Reproductive biology* 3, 1, 7–28.
- [14] Christoffersen, C. T., Bornfeldt, K. E., Rotella, C. M., Gonzales, N., Vissing, H., Shymko, R. M., Hoeve, J. ten, Groffen, J., Heisterkamp, N., and Meyts, P. de. 1994.

- Negative cooperativity in the insulin-like growth factor-I receptor and a chimeric IGF-I/insulin receptor. *Endocrinology* 135, 1, 472–475.
- [15] Deutsche Adipositas Gesellschaft. 2020. *BMI*. <https://adipositas-gesellschaft.de/bmi/>. Accessed 21 July 2020.
- [16] Deutsches Endokrinologisches Versorgungszentrum. 2020. *Adipositas (Übergewicht)*. <https://www.endokrinologen.de/uebergewicht.php>. Accessed 22 June 2020.
- [17] Dobmeier, J. 2020. *Adipositas*. <https://www.netdokter.de/krankheiten/adipositas/>. Accessed 22 June 2020.
- [18] Drogan, D., Schulze, M. B., Boeing, H., and Pischon, T. 2016. Insulin-Like Growth Factor 1 and Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 3 in Relation to the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the EPIC-Potsdam Study. *American journal of epidemiology* 183, 6, 553–560.
- [19] Federici, M., Zucaro, L., Porzio, O., Massoud, R., Borboni, P., Lauro, D., and Sesti, G. 1996. Increased expression of insulin/insulin-like growth factor-I hybrid receptors in skeletal muscle of noninsulin-dependent diabetes mellitus subjects. *The Journal of clinical investigation* 98, 12, 2887–2893.
- [20] Flegal, K. M., Kit, B. K., Orpana, H., and Graubard, B. I. 2013. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 309, 1, 71–82.
- [21] Freude, S., Schilbach, K., Brönneke, H., Brüning, J. C., Krone, W., and Schubert, M. 2011. Zentrale IGF-1 Resistenz erhöht die Spontanaktivität und fördert die Fettverbrennung. *Diabetologie und Stoffwechsel* 6, S 01.
- [22] Friedrich, N., Thuesen, B., Jorgensen, T., Juul, A., Spielhagen, C., Wallaschofski, H., and Linneberg, A. 2012. The Association Between IGF-I and Insulin Resistance: A general population study in Danish adults. *Diabetes Care* 35, 4, 768–773.
- [23] Georg Thieme Verlag. 2020. *Wachstumshormon (growth hormon, Somatotropin) - via medici: leichter lernen - mehr verstehen*. <https://viamedici.thieme.de/lernmodule/physiologie/wachstumshormon+growth+hormon+somatotropin>. Accessed 30 March 2020.
- [24] Gläser, S., Friedrich, N., Ewert, R., Schäper, C., Nauck, M., Dörr, M., Völzke, H., Felix, S. B., Krebs, A., Wallaschofski, H., and Koch, B. 2009. Association between Serum Insulin-Like Growth Factor (IGF) I and IGF Binding Protein-3 and Lung Function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94, 7, 2452–2458.
- [25] Gram, I. T., Norat, T., Rinaldi, S., Dossus, L., Lukanova, A., Te´hard, B., Clavel-Chapelon, F., van Gils, C. H., van Noord, P. A., Peeters, P. H., Bueno-de-Mesquita, H. B., Nagel, G., Linseisen, J., Lahmann, P. H., Boeing, H., Palli, D., Sacerdote, C., Panico, S., Tumino, R., Sieri, S., Dorronsoro, M., Quiro´ s, JR, Navarro, C. A., Barricarte, A., Tormo, M.-J., Gonza´lez, C. A., Overvad, K., Paaske Johnsen, S., Olsen, A., Tjønn, A., Travis, R., Allen, N., Bingham, S., Khaw, K.-T., Stattin, P., Trichopoulou, A., Kalapothaki, V., Psaltopoulou, T., Casagrande, C., and Riboli, E and Kaaks, R. Body mass index, waist circumference and waist–hip ratio and serum levels of IGF-I and IGFBP-3 in European women. *International Journal of Obesity* 2006, 30, 1623–1631.

- [26] Han, T. S., Tajar, A., and Lean, M. E. J. 2011. Obesity and weight management in the elderly. *British medical bulletin* 97, 169–196.
- [27] Haywood, N. J., Slater, T. A., Matthews, C. J., and Wheatcroft, S. B. 2019. The insulin like growth factor and binding protein family: Novel therapeutic targets in obesity & diabetes. *Molecular metabolism* 19, 86–96.
- [28] Henquin, J.-C. 2004. Pathways in beta-cell stimulus-secretion coupling as targets for therapeutic insulin secretagogues. *Diabetes* 53 Suppl 3, S48-58.
- [29] Hesse, D., Trost, J., Schäfer, N., Schwerbel, K., Schürmann, A., and Brockmann, G. A. 2018. Der Einfluss von IGF1 aus Adipozyten auf die Fettmasse und den Glukosemetabolismus in brauchen. der adipösen Berliner Fettmaus. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 13(S 01), S25-S26.
- [30] Hjelholt, A., Høgild, M., Bak, A. M., Arlien-Søborg, M. C., Bæk, A., Jessen, N., Richelsen, B., Pedersen, S. B., Møller, N., and Lunde Jørgensen, J. O. 2020. Growth Hormone and Obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 49, 2, 239–250.
- [31] Hruby, A. and Hu, F. B. 2015. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics* 33, 7, 673–689.
- [32] Humbel, R. E. 1990. Insulin-like growth factors I and II. *European Journal of Biochemistry* 190, 3, 445–462.
- [33] Itariu, B. K., Zeyda, M., Prager, G., and Stulnig, T. M. 2014. Insulin-like growth factor 1 predicts post-load hypoglycemia following bariatric surgery: a prospective cohort study. *PloS one* 9, 4, e94613.
- [34] Joray, M., Aeberhard, C., and Stanga, Z. 2005. Sarkopenische Adipositas. *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin*, 11–16.
- [35] Junnila, R. K., List, E. O., Berryman, D. E., Murrey, J. W., and Kopchick, J. J. 2013. The GH/IGF-1 axis in ageing and longevity. *Nature reviews. Endocrinology* 9, 6, 366–376.
- [36] Juul, A., Scheike, T., Davidsen, M., Gyllenborg, J., and Jørgensen, T. 2002. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation* 106, 8, 939–944.
- [37] Kaaks, R., Bellati, C., Venturelli, E., Rinaldi, S., Secreto, G., Biessy, C., Pala, V., Sieri, S., and Berrino, F. 2003. Effects of dietary intervention on IGF-I and IGF-binding proteins, and related alterations in sex steroid metabolism: the Diet and Androgens (DIANA) Randomised Trial. *European journal of clinical nutrition* 57, 9, 1079–1088.
- [38] Kaplan, R. C., Petersen, A.-K., Chen, M.-H., Teumer, A., Glazer, N. L., Doring, A., Lam, C. S. P., Friedrich, N., Newman, A., Muller, M., Yang, Q., Homuth, G., Cappola, A., Klopp, N., Smith, H., Ernst, F., Psaty, B. M., Wichmann, H.-E., Sawyer, D. B., Biffar, R., Rotter, J. I., Gieger, C., Sullivan, L. S., Volzke, H., Rice, K., Spyroglou, A., Kroemer, H. K., Ida Chen, Y.-D., Manolopoulou, J., Nauck, M., Strickler, H. D., Goodarzi, M. O., Reincke, M., Pollak, M. N., Bidlingmaier, M., Vasan, R. S., and Wallaschofski, H. 2011. A genome-wide association study identifies novel loci associated with circulating IGF-I and IGFBP-3. *Human Molecular Genetics* 20, 6, 1241–1251.
- [39] Kieran G. O'Connor,13 Jordan D. Tobin,2 S. Mitchell Harman,1 Chris C. Plato,2 Tracey A. Roy,2 Sheryl S. Sherman,2 and Marc R. Blackman4. Serum Levels of Insulin-like

- Growth Factor-I Are Related to Age and Not to Body Composition in Healthy Women and Men.
- [40] Koca, T. T., Berk, E., Seyithanoğlu, M., Koçyiğit, B. F., and Demirel, A. 2018. Relationship of leptin, growth hormone, and insulin-like growth factor levels with body mass index and disease severity in patients with fibromyalgia syndrome. *Acta neurologica Belgica*.
- [41] Kraemer, W. J., Ratamess, N. A., Hymer, W. C., Nindl, B. C., and Fragala, M. S. 2020. Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise. *Frontiers in Endocrinology* 11, 33.
- [42] Krafft, J. Immunodiagnosticsystems - Herstellervorschrift zur Bestimmung von IGF-1, 15–21.
- [43] LeRoith, D. and Yakar, S. 2007. Mechanisms of disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism* 3, 3, 302–310.
- [44] Liu, L., Greenberg, S., Russell, S. M., and Nicoll, C. S. 1989. Effects of insulin-like growth factors I and II on growth and differentiation of transplanted rat embryos and fetal tissues. *Endocrinology* 124, 6, 3077–3082.
- [45] Livingstone, C. 2013. IGF2 and cancer. *Endocrine-related cancer* 20, 6, R321-39.
- [46] Manisha Dixit, Sher Bahadur Poudel, and Shoshana Yakar. Effects of GH/IGF axis on bone and cartilage.
- [47] Marshman, E. and Streuli, C. H. 2002. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in mammary gland function. *Breast Cancer Research* 4, 6, 231–239.
- [48] Martinez, A. J. Body-weight regulation: causes of obesity. *Proceedings of the Nutrition Society* 2000, 59, 337–345.
- [49] Menzi, C., Zahner, L. and Kriemler. 2007. Krafttraining im Kindes- und Jugendalter. Institut für Sport und Sportwissenschaften, Universität Basel. *Schweizerische Zeitschrift für Sportmedizin und Sporttraumatologie* 55, 2, 38–44.
- [50] Mohamed-Ali, V. and Pinkney, J. 2002. Therapeutic potential of insulin-like growth factor-1 in patients with diabetes mellitus. *Treatments in endocrinology* 1, 6, 399–410.
- [51] Moses, A. C., Young, S. C., Morrow, L. A., O'Brien, M., and Clemmons, D. R. 1996. Recombinant human insulin-like growth factor I increases insulin sensitivity and improves glycemic control in type II diabetes. *Diabetes* 45, 1, 91–100.
- [52] Mueckler, M. 1993. Glucokinase, glucose sensing, and diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90, 3, 784–785.
- [53] Muhič, M., Vardjan, N., Chowdhury, H. H., Zorec, R., and Kreft, M. 2015. Insulin and Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) Modulate Cytoplasmic Glucose and Glycogen Levels but Not Glucose Transport across the Membrane in Astrocytes. *The Journal of biological chemistry* 290, 17, 11167–11176.
- [54] Munzer, T. 2006. Effects of GH and/or sex steroids on circulating IGF-I and IGF-BPs in healthy, aged women and men. *AJP: Endocrinology and Metabolism* 290, 5, E1006-E1013.

- [55] Nam, S. Y., Lee, E. J., Kim, K. R., Cha, B. S., Song, Y. D., Lim, S. K., Lee, H. C., and Huh, K. B. 1997. Effect of obesity on total and free insulin-like growth factor (IGF)-1, and their relationship to IGF-binding protein (BP)-1, IGFBP-2, IGFBP-3, insulin, and growth hormone. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 21, 5, 355–359.
- [56] *Obesity and overweight*. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed 3 March 2019.
- [57] O'Dell, S. D. and Day, I. N. 1998. Molecules in focus Insulin-like growth factor II (IGF-II). *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 30, 7, 767–771.
- [58] Oliveira, C. R. P., Meneguz-Moreno, R. A., Aguiar-Oliveira, M. H., and Barreto-Filho, J. A. S. 2011. Emerging role of the GH/IGF-I on cardiometabolic control. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 97, 5, 434–439.
- [59] OMRON Corporation. BF511 User Manual. Gebrauchsanweisung OMRON BF511, 37–52.
- [60] Pandini, G., Frasca, F., Mineo, R., Sciacca, L., Vigneri, R., and Belfiore, A. 2002. Insulin/insulin-like growth factor I hybrid receptors have different biological characteristics depending on the insulin receptor isoform involved. *The Journal of biological chemistry* 277, 42, 39684–39695.
- [61] Pardina, E., Ferrer, R., Baena-Fustegueras, J. A., Lecube, A., Fort, J. M., Vargas, V., Catalán, R., and Peinado-Onsurbe, J. 2010. The relationships between IGF-1 and CRP, NO, leptin, and adiponectin during weight loss in the morbidly obese. *OBES SURG* 20, 5, 623–632.
- [62] Prodam, F., Savastio, S., Genoni, G., Babu, D., Giordano, M., Ricotti, R., Aimaretti, G., Bona, G., and Bellone, S. 2014. Effects of growth hormone (GH) therapy withdrawal on glucose metabolism in not confirmed GH deficient adolescents at final height. *PLoS one* 9, 1, e87157.
- [63] Prof. Dr. med. Thomas Reinehr. 2020. *Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter: Komorbidität*. <https://aga.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=321>. Accessed 2 April 2020.
- [64] Reaven, G., Abbasi, F., and McLaughlin Tracey. Obesity, Insulin Resistance, and Cardiovascular Disease.
- [65] Ricotti, R., Solito, A., Mariotti Zani, E., Caputo, M., Genoni, G., Barone-Adesi, F., Mancioppi, V., Agosti, E., Aimaretti, G., Bellone, S., and Prodam, F. 2020. The relationship between cortisol and IGF-I influences metabolic alteration in pediatric overweight and obesity. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 182, 3, 255–264.
- [66] Rose, D. R. and Clemmons, D. R. 2002. Growth hormone receptor antagonist improves insulin resistance in acromegaly. *Growth Hormone & IGF Research* 12, 6, 418–424.
- [67] Salmon, A. B., Lerner, C., Ikeno, Y., Motch Perrine, S. M., McCarter, R., and Sell, C. 2015. Altered metabolism and resistance to obesity in long-lived mice producing reduced levels of IGF-I. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 308, 7, E545-53.

- [68] Sandhu, M. S., Heald, A. H., Gibson, J. M., Cruickshank, J. K., Dunger, D. B., and Wareham, N. J. 2002. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study. *The Lancet* 359, 9319, 1740–1745.
- [69] Scavo, L. M., Karas, M., Murray, M., and LeRoith, D. 2004. Insulin-like growth factor-I stimulates both cell growth and lipogenesis during differentiation of human mesenchymal stem cells into adipocytes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89, 7, 3543–3553.
- [70] Schedlich, L. J., Le Page, S. L., Firth, S. M., Briggs, L. J., Jans, D. A., and Baxter, R. C. 2000. Nuclear import of insulin-like growth factor-binding protein-3 and -5 is mediated by the importin beta subunit. *The Journal of biological chemistry* 275, 31, 23462–23470.
- [71] Schneider, H. J., Friedrich, N., Klotsche, J., Schipf, S., Nauck, M., Volzke, H., Sievers, C., Pieper, L., Marz, W., Wittchen, H.-U., Stalla, G. K., and Wallaschofski, H. 2011. Prediction of incident diabetes mellitus by baseline IGF1 levels. *European Journal of Endocrinology* 164, 2, 223–229.
- [72] Schoen, R. E., Schragin, J., Weissfeld, J. L., Leland Thaete, F., Evans, R. W., Rosen, C. J., and Kuller, L. H. 2002. *Lack of Association between Adipose Tissue Distribution and IGF-1 and IGFBP-3 in Men and Women*. <http://cebp.aacrjournals.org/content/11/6/581.long>. Accessed 2 October 2015.
- [73] Shepherd, P. R. 2004. Secrets of insulin and IGF-1 regulation of insulin secretion revealed. *The Biochemical journal* 377, Pt 1, e1-2.
- [74] Sierra-Johnson, J., Romero-Corral, A., Somers, V. K., Lopez-Jimenez, F., Mälärstig, A., Brismar, K., Hamsten, A., Fisher, R. M., and Hellénus, M.-L. 2009. IGF-I/IGFBP-3 ratio: a mechanistic insight into the metabolic syndrome. *Clinical science (London, England : 1979)* 116, 6, 507–512.
- [75] Slaaby, R. 2015. Specific insulin/IGF1 hybrid receptor activation assay reveals IGF1 as a more potent ligand than insulin. *Scientific reports* 5, 7911.
- [76] Smith, G. I. and Mittendorfer, B. 2016. Sexual dimorphism in skeletal muscle protein turnover. *Journal of Applied Physiology* 120, 6, 674–682.
- [77] Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg. 1999. *insulin like growth factor*. <https://www.spektrum.de/lexikon/biologie/insulin-like-growth-factor/34245>. Accessed 30 March 2020.
- [78] Starke, A.-K. Beckman Coulter - Herstellervorschrift zur Bestimmung des Ultrasensitiven Insulins, 1–13.
- [79] Thrailkill, K. M. 2000. Insulin-like growth factor-I in diabetes mellitus: its physiology, metabolic effects, and potential clinical utility. *Diabetes technology & therapeutics* 2, 1, 69–80.
- [80] Titone, R., Zhu, M., and Robertson, D. M. 2018. Insulin mediates de novo nuclear accumulation of the IGF-1/insulin Hybrid Receptor in corneal epithelial cells. *Scientific reports* 8, 1, 4378.
- [81] Wilkinson, M., Imran, S. 2019. Regulation of Growth Hormone Secretion. In *Clinical Neuroendocrinology: An Introduction*, M. Wilkinson, Ed. Cambridge medicine.

- Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom, New York, NY, USA, 134–153. DOI=10.1017/9781108149938.009.
- [82] Wirth, A. und Hauner, H., Ed. 2013. *Adipositas - Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie. Kapitel 1. Definition – Klassifikation – Untersuchungsmethoden.*
- [83] World Health Organization. 2020. *WHO - Europe approaches to obesity.* <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/obesity>. Accessed 17 June 2020.
- [84] World Health Organization. 2020. *Obesity and overweight.* <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed 23 July 2020.
- [85] Yakar, S., Rosen, C. J., Beamer, W. G., Ackert-Bicknell, C. L., Wu, Y., Liu, J.-L., Ooi, G. T., Setser, J., Frystyk, J., Boisclair, Y. R., and LeRoith, D. 2002. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *The Journal of clinical investigation* 110, 6, 771–781.
- [86] Yamanaka, Y., Wilson, E. M., Rosenfeld, R. G., and Oh, Y. 1997. Inhibition of insulin receptor activation by insulin-like growth factor binding proteins. *The Journal of biological chemistry* 272, 49, 30729–30734.
- [87] Zamboni, M., Fantin F., and Sepe, A. Sarkopenische Adipositas. *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin* 2009, 17–22.

Anhang

Tab. 6. Beschreibende Statistik der Daten

	Spannweite	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardfehler	Standardabweichung	Varianz
Größe cm	47,30	145,70	193,00	169,66	1,03	10,16	103,26
Gewicht kg	93,20	92,40	185,60	138,76	2,29	22,68	514,59
BMI kg/m ²	26,84	40,19	67,03	48,13	0,64	6,33	40,08
BU/Größe	0,46	0,66	1,12	0,85	0,01	0,09	0,01
IGF-1 µg/ml	341,00	0,00	341,00	137,48	6,66	66,23	4386,62
HbA1C %	6,70	4,80	11,50	6,47	0,13	1,25	1,56
Glucose mmol/l	120,20	4,80	125,00	8,73	1,23	12,08	145,89
Muskelgehalt %	11,90	18,70	30,60	22,87	0,50	3,21	10,27
Fettgehalt %	25,00	33,80	58,80	48,95	1,13	7,27	52,85
Viszeralfett	21,00	8,00	29,00	15,83	1,01	6,48	42,05

Tab. 7. Test auf Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests für die verschiedenen Parameter.

Parameter	Kolmogorov-Smirnov-Test
Alter	Normalverteilung (p = 0,092)
Größe	Normalverteilung (p = 0,200)
Gewicht	Normalverteilung (p = 0,081)
BU	Normalverteilung (p = 0,111)
Errechneter BMI	Keine Normalverteilung (p = 0,001)
BU/Größe	Normalverteilung (p = 0,200)
IGF-1	Normalverteilung (p = 0,061)
HbA1c	Keine Normalverteilung (p = 0,001)
Insulin	Keine Normalverteilung (p = 0,001)
Glucose venös	Keine Normalverteilung (p = 0,001)

Tab. 8. Altersabhängige Darstellung von IGF-1, Insulin, HbA1C. Die Ergebnisse sind als Mittelwert (Standardabweichung) dargestellt.

n	Alter Jahre	IGF-1 µg/ml	Insulin mIU/L	HbA1c %	Glucose venös mmol/L
8	20-30	163,84 (±84,45)	31,68 (±25,28)	5,68 (±0,26)	5,00 (±0,62)
22	31-40	138,35 (±69,06)	23,74 (±21,64)	6,27 (±1,11)	7,00 (±2,89)
22	41-50	140,27 (±59,79)	32,53 (±36,39)	5,95 (±0,58)	5,19 (±0,54)
35	51-60	136,39 (±68,55)	33,28 (±25,20)	6,91 (±1,45)	7,79 (±3,18)
9	61-70	127,20 (±48,66)	51,98 (±38,69)	6,96 (±1,41)	4,30 (±0,14)
2	71-80	126,00 (±11,31)	22,70	7,80 (±2,55)	12,60 (±11,17)
	p*	0,935	0,346	0,10	0,017

Abkürzungen: *, Kruskal-Wallis-Test für den Vergleich der Mittelwerte zwischen den Gruppen

Tab. 9. Geschlechterabhängige Darstellung von IGF-1, Insulin, HbA1c, Glucose venös. Die Ergebnisse sind als Mittelwert (Standardabweichung) dargestellt.

	weiblich	männlich	p*
IGF-1 pg/ml	134,49 (±57,92)	147,15 (±77,05)	0,723
Insulin mIU/L	28,06 (±25,61)	39,84 (±33,25)	0,057
HbA1c %	6,43 (±1,29)	6,55 (±1,18)	0,278
Glucose venös mmol/L	6,69 (±2,97)	6,96 (±3,90)	0,557

Abkürzungen: *, U-Test für den Vergleich der Mittelwerte zwischen den Gruppen

Tab. 10. Altersabhängige Darstellung der IGF-1-Werte sowie den Parametern der Körperzusammensetzung. Die Ergebnisse sind als Mittelwert (Standardabweichung) dargestellt.

n	Alter Jahre	IGF-1 µg/ml	Muskelgehalt %	Fettgehalt %	Viszeraalfett
8	20-30	163,84 (±84,45)	20,83 (±1,70)	53,80 (±2,72)	8,67 (±0,58)
22	31-40	138,35 (±69,06)	21,99 (±2,69)	51,73 (±5,61)	11,75 (±5,39)
22	41-50	140,27 (±59,79)	22,22 (±2,82)	50,66 (±6,09)	13,30 (±3,68)
35	51-60	136,39 (±68,55)	24,06 (±3,67)	45,92 (±8,28)	20,18 (±6,19)
9	61-70	127,20 (±48,66)	22,73 (±3,18)	48,07 (±8,05)	17,67 (±5,51)
2	71-80	126,00 (±11,31)			
	p*	0,939	0,340	0,221	0,001

Abkürzungen: *, Kruskal-Wallis-Test für den Vergleich der Mittelwerte zwischen den Gruppen

Tab. 11. Korrelationen nach Pearson bzw. Spearman-Rho für die relevanten (Labor-) Parameter

		Geschlecht	Gewicht kg	Größe cm	BU cm	BMI kg/m ²	HbA1c %	Insulin mIU/L	IGFBP-3 µg/ml
IGF-1	r	-0,093	0,217*	0,172	0,120	0,085	-0,157	-0,197	0,636*
µg/ml	Sig.	0,362	0,032	0,90	0,239	0,403	0,122	0,061	0,026

Abkürzungen: r, Korrelationskoeffizient, Sig, Signifikanz (2-seitig), *, Korrelation ist auf dem Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig); BU, Bauchumfang, BMI, Body-Mass-Index

Erklärung I

Ich erkläre, dass ich die eingereichte Dissertation selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet und diesen Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Andreas C. Frank

Rostock, Januar 2023

Erklärung II

Hiermit erkläre ich, dass ich mich bisher noch keinem Promotionsverfahren unterzogen oder um eine Zulassung zu solchem beworben habe. Die eingereichte Schrift wurde an keiner anderen Hochschule vorgelegt.

Andreas C. Frank

Rostock, Januar 2023

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Frank, Andreas Christoph
Geburtsjahr: 1986
Geburtsort: Frankfurt am Main

Schulausbildung

Schulabschluss
08/2003 – 06/2006

09/1997 – 07/2003

09/1993 – 07/1997

Abitur

Besuch des Gymnasialen Zweigs der Heinrich-Mann Schule mit Abschluss Allgemeine Hochschulreife
Besuch des Gymnasialen Zweigs der Ernst-Reuter-Schule, Dietzenbach
Besuch der Dietrich-Bonhoeffer-Grundschule, Dietzenbach

Hochschulbildung
09/2008 – 06/2010

06/2010
09/2010

10/2010 - 07/2015
05/2014
05/2014 – 04/2015
06/2015

07/2015

Humanmedizinstudium an der Semmelweis Universität Budapest
1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Humanmedizinstudium an der Asklepios Medical School Hamburg
Humanmedizinstudium an der Universität Rostock
2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Praktisches Jahr
mündlicher Abschnitt des 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Approbation als Arzt

Beruflicher Werdegang

01/2008 – 07/2008

05/2012 – 07/2013

08/2012 – 03/2014

Aushilftätigkeit als Rettungssanitäter im Rettungsdienst Kreis Offenbach/Main
Studentisch-wissenschaftliche Hilfskraft im FORBIOMIT, orthopädischen Forschungslabor der Universität Rostock
Studentischer Mitarbeiter im Schlaflabor des Zentrums für Innere Medizin an der Universität Rostock

12/2015 – 02/2018	Arzt in Weiterbildung im Fachbereich Allgemeinmedizin, Abschnitt der Inneren Medizin und Anästhesiologie am Klinikum Südstadt in Rostock. Stationen Gastroenterologie, Onkologie/Palliativmedizin, Kardiologie und Zentrale Notaufnahme unter ChÄ Dr. med. Krammer-Steiner und ChA Prof. Dr. med. H.C. Schober
03/2018 – 08/2018	Arzt in Weiterbildung im Fachbereich Allgemeinmedizin, Abschnitt der Allgemeinchirurgie am Klinikum Südstadt in Rostock, Allgemeinchirurgische und gefäßchirurgische Station unter ChA Prof. Dr. med. K. Ludwig und OA Kortmann
09/2018 – 11/2018	Arzt in Weiterbildung im Fachbereich Allgemeinmedizin, Abschnitt der Orthopädie und Unfallchirurgie am Klinikum Südstadt in Rostock unter ChA Prof. Dr. med. T. Westphal
12/2019 – 05/2019	Arzt in Weiterbildung im Fachbereich Allgemeinmedizin, Abschnitt der Kinder- und Jugendmedizin in der Praxis von Frau Dr. med. Harder-Walter
06/2019 – 11/2020	Arzt in Weiterbildung im Fachbereich Allgemeinmedizin, Abschnitt der Allgemeinmedizin in der Praxis von Frau K. Klook
01/2021-06/2021	Arzt in Weiterbildung zur Zusatzbezeichnung Palliativmedizin in der Warnow-Klink Bützow gGmbH unter ltd. OÄ G. Eschenburg
06/2021	Facharztprüfung zum Facharzt für Allgemeinmedizin
10/2021	Prüfung Zusatzweiterbildung zum Palliativmediziner
06/2021-03/2022	angestellter Facharzt auf der Palliativstation in der Warnow-Klink Bützow gGmbH unter ltd. OÄ G. Eschenburg
04/2022-dato	Anstellung als Facharzt für Allgemeinmedizin in der Hausarztpraxis Martin Förster, Rostock
09/2022	Prüfung Zusatzweiterbildung Suchtmedizinische Grundversorgung
10/2012 – 2024	Promotion zum Thema „Die Rolle von IGF-1 bei Adipositas per magna sowie in Hinblick auf Diabetes mellitus II“

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt vor allem Prof. Dr. med. habil. Schober, ehemaliger Chefarzt der Klinik für Innere Medizin IV und Leiter der Adipositassprechstunde, für die Überlassung des Themas, die ausdauernde, über das Studium hinausgehende konstruktive Betreuung und die vielen wertvollen Anregungen.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern der Adipositassprechstunde des Klinikums Südstadt, die mir in der Zeit der Datenerhebung mit ihrem Rat und Unterstützung zur Seite gestanden haben und stets ein angenehmes Arbeiten ermöglichten.

Für die Beratung bei statistischen Fragen danke ich ebenso Professor Dr.-Ing. Kundt und Frau Dipl.-Math. Diedrich aus dem Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung der Universitätsmedizin Rostock.

Abschließend gilt ein großer Dank meiner Frau und meiner Familie, die durch Ihre konstruktiven Anmerkungen und Kritik, ihre Geduld sowie ihre moralische Unterstützung und Motivation zum Gelingen der Arbeit beitrugen.