

Aus der Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten  
Der Medizinischen Fakultät  
Der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Die Entwicklung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei  
Small for gestational age-Geborenen im jungen Erwachsenenalter  
und der Vergleich der metabolischen Situation dieser Patienten mit der von  
normotroph Geborenen**

**D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Melanie Buch  
aus Berlin  
Magdeburg 2007

## Dokumentationsblatt

### **Bibliografische Beschreibung:**

Buch, Melanie

Die Entwicklung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei

Small for gestational age-Geborenen im jungen Erwachsenenalter und der Vergleich der metabolischen Situation dieser Patienten mit der von normotroph Geborenen

2007 - 92 Blatt – 17 Abbildungen – 18 Tabellen – 3 Anlagen

### **Kurzreferat:**

Diese Arbeit beschäftigt sich mit den Veränderungen des Metabolismus und strukturellen Veränderungen des Organismus ehemals hypotroph Geborener, so genannter SGA (small for gestational age). In einer Studie, die bereits 1969 in der Kinderklinik der Universität Magdeburg begonnen wurde und nun von der Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten fortgeführt wird, wurde die metabolische Entwicklung einer Gruppe von SGA von der Geburt bis ins junge Erwachsenenalter beobachtet und dokumentiert. Diese über Jahre erhobenen Daten wurden im Hinblick auf die Entwicklung möglicher Risikofaktoren eines metabolischen Syndroms ausgewertet.

Im Jahr 2005 wurden einige der langjährigen Studienteilnehmer in einer Matched Pairs-Studie ® mit ehemals eutroph Geborenen, so genannten AGA (appropriate for gestational age), bezüglich ihres Risikoprofils für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms verglichen.

## **Schlüsselwörter**

Small for gestational age (SGA)

Appropriate for gestational age (AGA)

Perzentile (PZT)

Aufholwachstum

Geburtsgewicht

Metabolisches Syndrom

Insulinresistenz

Fettgewebe

Adiponektin

Leptin

Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)

## Inhaltsverzeichnis

<b>Titelblatt</b>	<b>1</b>
Die Entwicklung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Small for gestational age-Geborenen im jungen Erwachsenenalter und der Vergleich der metabolischen Situation dieser Patienten mit der von normotroph Geborenen	
<b>Dokumentationsblatt</b>	<b>2</b>
Bibliografische Beschreibung	2
Kurzreferat	2
<b>Schlüsselwörter</b>	<b>3</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>8</b>
<b>1. Einführung</b>	<b>9</b>
1.1 SGA	9
1.1.1 Definition von SGA	9
1.1.2 Definition von AGA	10
1.1.3 Gründe für die Entstehung des hypotrophen intrauterinen Wachstums	10
1.1.4 Häufig beobachtete Komplikationen von SGA im Kindesalter	11
1.2 Das metabolische Syndrom	12
1.2.1 Das metabolische Syndrom in Verbindung mit ehemals SGA-Geborenen	12
1.2.2 Definitionen des metabolischen Syndroms	12
1.2.2.1 WHO-Definition des metabolischen Syndroms	13
1.2.2.2 ATP III-Definition des metabolischen Syndroms	14
1.3 Aufholwachstum SGA-Geborener	15
1.4 Erklärungsansätze für die metabolischen Veränderungen von SGA	15
1.5 Weitere metabolische Veränderungen im Stoffwechsel ehemaliger SGA	18
1.6 Fragestellung	20



3.2 Ergebnisse der Matched Pairs-Studie	38
3.2.1 Vergleich der Geburtsmaße	38
3.2.2 Aktuelle Gruppencharakterisierung der Matched Pairs-Studie	38
3.2.3 Parameter des metabolischen Syndroms bei SGA und AGA	39
3.2.3.1 <i>Orales Glukosetoleranztest</i>	39
3.2.3.2 <i>Insulinstoffwechsel während des OGTT</i>	41
3.2.3.3 <i>Blutdruck</i>	43
3.2.3.4 <i>Fettstoffwechselfparameter</i>	45
3.2.3.5 <i>Tailenumfang</i>	45
3.2.3.6 <i>Vorhandensein eines metabolischen Syndroms</i>	45
3.2.4 Blutbild	46
3.2.5 Gesamteiweiß	46
3.2.6 Serum-Adiponektinspiegel	47
3.2.7 Serum-Leptinspiegel	49
3.2.8 IGF-1-Konzentrationen	50
3.2.9 Stichprobenplanung der Matched Pairs-Studie	51
3.3 Korrelationen zwischen Geburtsgewicht, -größe, -BMI, Ponderal-Index und Gestationsalter und Parametern im Erwachsenenalter	52
3.3.1 Parameter des metabolischen Syndroms	52
3.3.2 Insulinstoffwechsel	53
3.3.3 Adiponektinkonzentration	54
3.3.4 Leptinkonzentration	55
3.4 Ergebnisse des Vergleichs der Stoffwechselfparameter unter Berücksichtigung des Geburtsgewichtes	56
3.5 Ergebnisse des Vergleichs der Stoffwechselfparameter unter Berücksichtigung des gezeigten Aufholwachstums	57
<b>4. Diskussion</b>	<b>58</b>
4.1 Einteilung der SGA	58
4.2 Wachstumshormon-Therapie	59
4.3 Diskussion der Längsschnittstudie	61

4.4 Diskussion der Matched Pairs-Studie	63
4.4.1 Kriterien eines metabolischen Syndroms der Matched Pairs-Studie	63
4.4.1.1 <i>Insulinstoffwechsel</i>	63
4.4.1.2 <i>Blutdruckmesswerte</i>	64
4.4.1.3 <i>Fettstoffwechsel und Körperfettverteilung</i>	64
4.4.2 Adiponektinkonzentrationen	65
4.4.3 Leptinkonzentrationen	67
4.4.4 IGF-1-Konzentrationen	68
4.5 Diskussion der Korrelationen von Geburtsparametern und Merkmalen eines metabolischen Syndroms	69
4.6 Fazit	70
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>72</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>73</b>
<b>7. Anlagen</b>	<b>86</b>
7.1 Restliche Ergebnisse der Längsschnittstudie	86
7.2 Restliche Ergebnisse der Matched Pairs-Studie	87
7.3 Restliche Ergebnisse der Korrelationsuntersuchungen	88
7.3.1 Korrelationen der Stoffwechselfparameter untereinander	88
7.3.2 Korrelationen einiger Stoffwechselfparameter mit den Geburtsmaßen	89
<b>8. Anhang</b>	<b>90</b>
Danksagungen	90
Erklärung	91
Bildungsweg	92

### **Abkürzungsverzeichnis**

SGA	- Small for gestational age
AGA	- Appropriate for gestational age
IUGR	- Intrauterine growth retardation
PZT	- Perzentile
SDS	- Standard deviation score
GHRH	- Growth hormone releasing hormone
GH	- Growth hormone
STH	- Somatotropes Hormon
BMI	- Body mass index
IFG	- Impaired fasting glucose
IGT	- Impaired glucose tolerance
AUC	- Area under the curve
HOMA	- Homeostatic model assessment
QUICKI	- Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
IGF-1	- Insulin-like growth factor-1
IGFBP-3	- Insulin-like growth factor binding protein-3
PPAR $\gamma$ 2	- Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2
NU	- Nachuntersuchung
GKG	- Geburtskörpergewicht
GG	- Geburtsgröße
G-BMI	- Beburts-BMI
PI	- Ponderal-Index
GA	- Gestationsalter
AHW	- Aufholwachstum
oAHW	- ohne Aufholwachstum

## **1. Einführung**

### **1.1 SGA**

Der Begriff „SGA“ - small for gestational age wird zunehmend mit der Entwicklung eines metabolischen Syndroms in Verbindung gebracht. In der Vergangenheit wurden diesbezüglich zahlreiche Studien durchgeführt. Dennoch führten die Ergebnisse dieser Untersuchungen nicht zu einer zufrieden stellenden Erklärung dieses Phänomens. Immer noch bestehen lediglich Hypothesen darüber, wie es bei ehemals hypotroph geborenen Kindern zur Veränderung der Stoffwechsellage innerhalb ihres Lebens kommt. Die meisten Untersuchungen, die bei diesen Patienten durchgeführt wurden, beziehen sich auf die ersten Lebensjahre bis zur Pubertät. Es liegen nur wenige Informationen über die metabolischen Veränderungen während der Adoleszenz und des frühen Erwachsenenalters vor.

#### **1.1.1 Definition von SGA**

Der Begriff SGA ist erstmals 1963 von Lubchenco et al. beschrieben worden [1]. Ihre Definition, nach der auch unsere Probandengruppe eingeteilt ist, lautet:

„SGA – small for gestational age - ist ein Begriff, der ein Neugeborenes beschreibt, dessen Geburtsgewicht geringer ist als das des üblichen Bevölkerungsdurchschnitts, bezogen auf das jeweilige Gestationsalter und das Geschlecht. Das Gewicht liegt dabei unterhalb der 10. Perzentile (PZT).“

Dabei handelt es sich allerdings nicht um eine Standarddefinition. In Schweden lautet die Definition für SGA zum Beispiel: Geburtsgewicht oder Geburtslänge unter -2 SDS (standard deviation scores) des Bevölkerungsdurchschnitts, bezogen auf das jeweilige Gestationsalter und Geschlecht. In zahlreichen Veröffentlichungen werden sowohl das Geburtsgewicht als auch die Geburtslänge unterhalb der 10., 5. oder auch der 3. PZT definiert.

Aus heutiger Sicht sollte außerdem zwischen SGA mit vermindertem Geburtsgewicht, SGA mit verminderter Geburtslänge und SGA mit vermindertem Geburtsgewicht und verminderter Geburtslänge differenziert werden, da diese Subtypen einer möglichen Wachstumshormontherapie gegenüber unterschiedliche Prognosen vorweisen sowie unterschiedlich darauf reagieren [2].

Vom Begriff der SGA muss die Bezeichnung IUGR unterschieden werden. IUGR bedeutet „Intrauterine growth retardation/ restriction“ und wird durch genetische oder

umweltbedingte Einflüsse hervorgerufen. Daraus ergibt sich, dass nicht alle SGA auch der Gruppe der IUGR zuzuordnen sind [3].

### 1.1.2 Definition von AGA

AGA – appropriate for gestational age – ist ein Begriff, der ein Neugeborenes beschreibt, dessen Geburtsgewicht oberhalb der 10. Perzentile eines Bevölkerungsdurchschnitts, bezogen auf das jeweilige Gestationsalter und Geschlecht, liegt.

Auch dies ist keine allgemeingültige Definition. Es gibt Angaben in der Literatur, die besagen, dass AGA oberhalb der -2 SDS, der 3., bzw. 5. PZT definiert sind und sich sowohl auf das Geburtsgewicht als auch auf die Geburtslänge beziehen können.

### 1.1.3 Gründe für die Entstehung des hypotrophen intrauterinen Wachstums

Es gibt eine Reihe von Faktoren, die zu einem verminderten intrauterinen Wachstum führen können. Dazu gehört die genetische Prädisposition der Geburt hypotropher Kinder innerhalb einer Familie über Generationen [4]. Des Weiteren unterscheidet man Gründe seitens der Mutter, der Plazenta und des Uterus, Entwicklungsstörungen des Kindes selbst, demografische und äußere Faktoren. Zu den maternalen Faktoren zählen die Körperlänge (diese fällt stärker als die des Vaters ins Gewicht), der BMI, Primiparität, Multiparität und das Gebäralter der Mutter [5,6,7,8,9]. Dabei kommt es im Alter unter zwanzig und über fünfundvierzig Jahren gehäuft zur Geburt hypotropher Neugeborener [10]. Außerdem spielen die Ernährung vor und während der Schwangerschaft, unzureichende Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, körperliche Belastung, Stress und Depressionen und vor allem der Nikotin-, Alkohol- und Drogenkonsum der Mutter für die intrauterine Entwicklung des Kindes eine wichtige Rolle [8,11,12]. Ein Diabetes mellitus gehört ebenfalls zu den maternalen Faktoren [13]. Virusinfektionen der Mutter in der Schwangerschaft wie beispielsweise Röteln, Cytomegalie, Enteroviren und Varizellen können ebenfalls für eine gestörte Entwicklung verantwortlich sein [14]. Kardiovaskuläre Erkrankungen, die das Risiko für Plazentainfarkte erhöhen, Präeklampsie, Placenta praevia und eine vorzeitige Plazentalösung gehören zu den von Plazenta und Uterus ausgehenden Faktoren für das Heranreifen von SGA-Kindern [8,9,15]. Darüber hinaus haben kindliche Entwicklungsstörungen in Form chromosomaler Anomalien wie die Trisomie 21 und 13 oder das Ullrich-Turner Syndrom [16,17,18,19] großen Einfluss auf die Körpergröße.

Auch Fehlbildungen wie die Duodenalatresie, die Pankreasagenesie, die Gastrochisis oder angeborene Herzfehler und intrauterine Infektionen des ungeborenen Kindes zum Beispiel durch Syphilis, Toxoplasmose, Röteln, Cytomegalie, Herpes oder HIV spielen bei der Entwicklung hypotrophen Wachstums eine Rolle [20,21]. Zu den demografischen Faktoren zählen sowohl die ethnische Zugehörigkeit als auch ein geringer sozioökonomischer Status [16,17,18]. Zu den äußeren Faktoren gehören nicht nur Einflüsse wie physikalische Strahlung oder Pestizide [22], sondern auch Mehrlingsschwangerschaften [23] und das Geschlecht des Kindes. Dabei fällt auf, dass weibliche Neugeborene durchschnittlich kleiner und leichter als männliche Neugeborene sind [24,25].

#### 1.1.4 Häufig beobachtete Komplikationen von SGA im Kindesalter

Die Mortalität und die Inzidenz bestimmter Erkrankungen und Komplikationen bei hypotrophen Neugeborenen sind höher als die in der Normalbevölkerung [26]. Bereits zum Zeitpunkt der Geburt ist bei diesen Kindern mit einer Hypoglykämie [27], einer erhöhten Gefahr für Mekoniumileus und Mekoniumaspiration [28] und einer Verminderung der mittleren Körpertemperatur und auch der Blutoxygenierung zu rechnen [29,30]. Die Auswirkungen dieser Parameter spiegeln sich häufig in einem verminderten APGAR-Score wieder [28]. Dabei handelt es sich um ein Punktevergabesystem zur Beurteilung der Vitalfunktionen (Herzfrequenz, Atemantrieb, Reflexauslösbarkeit, Muskeltonus und Farbe) Neugeborener [31]. Schon in den ersten Lebenswochen kann bei diesen Kindern ein gehäuftes Auftreten gastrointestinaler Komplikationen wie verzögerte Magenentleerung, Obstipation oder Refluxösophagitis beobachtet werden [32].

Des Weiteren können bei diesen Kindern verminderte Spiegel an Wachstumshormon (hGH) und insulin-like growth factor 1 (IGF-1) gemessen werden [33]. Bezüglich des Erwerbs an Fähigkeiten fällt auf, dass hypotroph geborene Kleinkinder über eine verzögerte Entwicklung der Sprache verfügen [34]. Im Laufe der Entwicklung ist im Vergleich zur Normalbevölkerung des Öfteren eine verfrühte Pubertät mit verstärkter Körperbehaarung zu beobachten [35].

## **1.2. Das metabolische Syndrom**

### **1.2.1 Das metabolische Syndrom in Verbindung mit ehemals SGA-Geborenen**

Der Begriff SGA wird immer häufiger mit der Entwicklung eines metabolischen Syndroms in Verbindung gebracht. Die Häufung der Symptome Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Hyperlipidämie und Adipositas in dieser Patientengruppe wurde bereits Mitte der Neunzigerjahre in diversen Arbeiten beschrieben [35,36,37,38,39,40]. Das Symptom der Insulinresistenz kann ebenfalls verstärkt bei ehemals hypotroph geborenen Kindern beobachtet werden [41].

### **1.2.2 Definition des metabolischen Syndroms**

Bislang ist noch keine einheitliche Definition des Begriffs des metabolischen Syndroms anerkannt. Es handelt sich um einen Oberbegriff für eine Symptomkombination von Glukoseintoleranz, Hyperinsulinämie (Vorstufe eines Diabetes mellitus Typ 2), erhöhtem VLDL (very low density lipoprotein), erniedrigtem HDL-Cholesterin (high density lipoprotein) und dem Vorhandensein einer Hypertonie [42].

### 1.2.2.1 WHO-Definition des metabolischen Syndroms

Nach einer vorläufigen Definition der WHO [43] liegt ein metabolisches Syndrom dann vor, wenn:

- eine Person mit Typ-2-Diabetes mellitus oder
- eine Person mit erhöhter Nüchternglukose (IFG) oder gestörter Glukosetoleranz (IGT) oder
- eine Person mit normaler Glukosetoleranz, aber Insulinresistenz, zusätzlich zwei der folgenden Kriterien erfüllt:

1.	Hypertonie, definiert als antihypertensive Therapie und/ oder Blutdruck $\geq 160/90$ mmHg
2.	Dyslipidämie, definiert als erhöhte Plasmatriglyceride ( $\geq 1,7$ mmol/l) und/ oder
3.	HDL-Cholesterol ( $< 0,9$ mmol/l bei Männern bzw. $< 1,0$ mmol/l bei Frauen)
4.	Adipositas ( $BMI \geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ) und/ oder eine WHR (waist-to-hip-ratio = Taille/Hüftumfangs-Quotient) $> 0,85$ bei Frauen und eine WHR $> 0,9$ bei Männern
5.	Mikroalbuminurie (Albuminextraktionsrate $\geq 20$ µg/min) oder Albumin/ Creatinin-Quotient $\geq 30$ mg/g

**Tabelle 1:** WHO-Diagnosekriterien eines metabolischen Syndroms

Die gestörte Nüchternglukose (IFG – impaired fasting glucose) ist definiert als Nüchternwert  $\geq 5,6$  mmol/l (100 mg/dl) und  $< 7,0$  mmol/l (126 mg/dl).

Die gestörte Glukosetoleranz (IGT – impaired glucose tolerance) ist definiert als 2h – Wert im OGTT (vgl. 2.4.3.1)  $> 7,8$  mmol/l (140 mg/dl) und  $< 11,1$  mmol/l (200 mg/dl).

Eine Insulinresistenz liegt laut der WHO-Definition vor, wenn der HOMA-Insulin-Resistenz-Index (vgl. 2.4.2.2.2) innerhalb der höchsten Quartile liegt.

Die Diagnosekriterien für einen Diabetes mellitus der WHO lauten:

1. Das Vorhandensein klassischer Symptome wie Polyurie, Polydipsie und unerklärtem Gewichtsverlust in Verbindung mit einer Gelegenheitsglukosekonzentration im venösen Plasma $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl). (Gemessen zu irgendeiner Tageszeit, unabhängig vom Zeitpunkt der zuletzt eingenommenen Mahlzeit).
2. Eine gemessene Nüchternglukose im venösen Plasma $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl). Nüchternheit ist definiert als Fastenperiode von mindestens acht Stunden.
3. Ein nach zwei Stunden gemessener Glukosewert von $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) während eines OGTT (oralen Glukosetoleranztests).

**Tabelle 2:** WHO-Diagnosekriterien eines Diabetes mellitus. Die hier genannten Angaben gelten für Glukosekonzentration im Plasma. [43]

#### 1.2.2.2 ATP III-Definition des metabolischen Syndroms

Im dritten Bericht des National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel (ATP III) wird der Begriff des metabolischen Syndroms zur Beschreibung der Verbindung bestimmter Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen verwendet. Das ATP III betrachtet dabei Insulinresistenz als erste Auswirkung des metabolischen Syndroms und zählt es im Gegensatz zur WHO nicht zu dessen Kriterien.

Ein metabolisches Syndrom liegt laut ATP III dann vor, wenn  $\geq 3$  der folgenden Kriterien erfüllt sind:

1. Taillenumfang:	Männer	> 102 cm
	Frauen	> 88 cm
2. Serum-Triglyceride:		$\geq 1,7$ mmol/l
3. HDL-Cholesterin:	Männer	< 1,0 mmol/l
	Frauen	< 1,3 mmol/l
4. Blutdruck:		> 130/ > 85 mmHg
5. Serum-Nüchternglukose:		$\geq 6,1$ mmol/l (110 mg/dl), bzw. $\geq 5,6$ mmol/l

**Tabelle 3:** ATP III- Diagnosekriterien eines metabolischen Syndroms [44,45]

### **1.3 Aufholwachstum SGA-Geborener**

88 % der reifgeborenen SGA zeigen innerhalb der ersten zwei Lebensjahre ein Aufholwachstum ( $\geq -2$  SDS). SGA ohne Aufholwachstum innerhalb dieses Zeitraums ( $< -2$  SDS) haben ein hohes Risiko auch im Erwachsenenalter deutlich kleiner als der Bevölkerungsdurchschnitt zu bleiben [46]. In einer Studie von Colle et al. konnte aber erstmals gezeigt werden, dass SGA mit Aufholwachstum über eine erhöhte glukoseinduzierte Insulinkonzentration im Plasma verfügen [47]. Es wird vermutet, dass diese Insulinresistenz auf eine weit größere Zunahme der Fettmasse im Gegensatz zur Muskelmasse während des Aufholwachstums zurückzuführen ist [48]. Diese durch das Aufholwachstum bedingte scheinbare Prädisposition zur Entwicklung einer Insulinresistenz wird als Form der Frühmanifestation anderer metabolischer Veränderungen im weiteren Verlauf angesehen [49].

### **1.4 Erklärungsansätze für die metabolischen Veränderungen von SGA**

Es bestehen verschiedene Hypothesen, die die Veränderungen im Stoffwechsel ehemaliger Kinder mit vorgeburtlicher Wachstumsrestriktion zu erklären versuchen.

Barker et al. vertreten das Modell der „in utero Programmierung“ [35]. Sie sind der Ansicht, dass wie bereits in 1.1.3 erwähnte widrige Gegebenheiten in utero bei dem sich entwickelnden Kind zu bestimmten Antwortreaktionen führen können, die es dem Embryo beziehungsweise dem Feten ermöglichen zu überleben. So wird die vermindert zu Verfügung stehende Energie für lebensnotwendige Prozesse und zur Aufrechterhaltung der Organfunktionen verwendet. Dies erfolgt jedoch auf Kosten von Wachstum und Reifung des heranwachsenden Kindes. Dabei handelt es sich um die so genannte „thrifty phenotype“-Hypothese (Phänotyp des sparsamen Stoffwechsels). Die Autoren nehmen an, dass diese Stoffwechselreaktionen auch im Erwachsenenalter fortbestehen und im Folgenden kardiovaskuläre, metabolische und endokrinologische Konsequenzen nach sich ziehen [35,50].

Plagemann et al. haben durch hypothalamische Insulingabe bei neugeborenen Ratten eine zentrale Rolle des Gehirns für die Entwicklung des metabolischen Syndroms nachweisen können [53]. Dieser Versuchsansatz beruht auf dem Wissen, dass Neugeborene diabetischer Mütter nicht nur über erhöhte Insulinspiegel im Serum, sondern aufgrund der noch vorhandenen Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke ebenfalls über eine Hyperinsulinämie im Hypothalamus verfügen. Sie nehmen an, dass hypothalamische Strukturen und damit die GHRH-Freisetzung (growth hormone

releasing hormone) durch die intrauterine und perinatale Hyperinsulinämie geschädigt beziehungsweise fehlprogrammiert werden. Infolgedessen kommt es zu einer verminderten GH-Produktion (Wachstumshormon) im Hypophysenvorderlappen und zu einer verminderten IGF-1-Konzentration im Serum. Es resultieren hieraus eine gestörte Glukoseaufnahme bis hin zu der Entwicklung eines Diabetes mellitus sowie eine verstärkte Lipolyse, welche die Ausgangsposition der Entwicklung weiterer Bestandteile eines metabolischen Syndroms und kardiovaskulärer Erkrankungen darstellen [51,52]. Im Tierexperiment konnte außerdem ein hypoplastisch und hypotroph veränderter Nucleus ventromedialis des Hypothalamus der Ratten infolge des durchgeführten Experiments beobachtet werden [53].

Eine andere Theorie beruht darauf, dass es sich beim Zusammenhang zwischen vermindertem fetalem Wachstum, anschließendem Aufholwachstum und den daraufhin zu beobachtenden Erkrankungen im Erwachsenenalter um ein rein genetisch determiniertes Phänomen handelt. Daraus ergibt sich die „thrifty genotype“-Hypothese [54]. Unterstützt wird diese Hypothese durch die Beobachtung eines engen Zusammenhangs von vermindertem Geburtsgewicht und der gesteigerten Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 der Kindsväter bei Pima Indianern [55]. Darüber hinaus zeigen sich Verbindungen zwischen vermindertem intrauterinem Wachstum und sich entwickelnder Insulinresistenz aufgrund genetischer Pro12Ala-Polymorphismen des Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2-Gens (PPAR- $\gamma$ 2-Gen), das vor allem im Fettgewebe exprimiert wird [56,57].

Eine weitere Hypothese ist die der Adipositasentwicklung im Erwachsenenalter aufgrund einer durch Überernährung bedingten Gewichtszunahme innerhalb der ersten drei Lebensmonate nach Dörner et al. [58]. Zu dieser Annahme führte eine Studie, die zwar eine positive Korrelation zwischen einer überproportionalen Gewichtszunahme innerhalb des ersten Lebenstrimenons und dem BMI (body mass index) im Erwachsenenalter, nicht aber zwischen den jeweiligen Geburtsmaßen und dem BMI oder zwischen der Gewichtszunahme im zweiten Lebenstrimenon und dem BMI nachweisen konnte [58]. Die Theorie wird durch die Beobachtung gestützt, dass weder prä- noch postnatale Mangelernährung der Einwohner Gambias zu einem gestörten Glukose- beziehungsweise Insulinstoffwechsel oder einer Erhöhung kardiovaskulärer Risikofaktoren im Erwachsenenalter unter permanenter fettarmer Ernährung führen [59]. Im Allgemeinen konnte gezeigt werden, dass im Säuglingsalter die Ernährung mit kalorienarmer Kost, wie auch Muttermilch sie darstellt, das Risiko der Entwicklung von

Fettleibigkeit im Erwachsenenalter reduziert [60]. Vermutlich lässt sich durch eine hypokalorische Ernährungsform auch das Risiko der Adipositasentwicklung bei SGA minimieren [61].

Eine weitere Theorie beruht auf der bereits in 1.3 erwähnten Beobachtung der größeren Zunahme der Fettmasse im Vergleich zur Muskelmasse während des Aufholwachstums der SGA durch Dulloo et al.[48]. Diese Beobachtung zeigte sich unabhängig von der in diesem Zeitraum täglich aufgenommenen beziehungsweise verbrauchten Energie. Hinter diesem Phänomen vermuten die Autoren einen physiologischen Vorgang zur Minimierung des Energieverbrauchs durch Thermogenese der Skelettmuskulatur zugunsten des Aufbaus von Fettdepots. Aus dem verminderten Energieumsatz von Glukose im Skelettmuskel resultiert eine erhöhte Glukose im Serum, die einerseits zur „de novo“ Lipogenese und damit zum Aufbau der Fettdepots verwendet wird und zum anderen eine Hyperinsulinämie auslöst. Die Fettdepots haben die Aufgabe, im Falle einer möglichen nahrungsbedingten Unterversorgung während des Aufholwachstums ausreichend Energie zur Verfügung stellen zu können. Dulloo et al. vermuten, dass dieser von ihnen als „fettgewebsspezifische Kontrolle der Thermogenese“ bezeichnete Prozess [62] für die Entwicklung einer Hyperinsulinämie, eines Diabetes mellitus Typ 2, von Fettleibigkeit und kardiovaskulären Erkrankungen speziell bei SGA mit Aufholwachstum verantwortlich ist [63].

Es scheint, dass die verstärkte Zunahme des Fettgewebes über die Periode des Aufholwachstums hinaus besteht [64].

Nur schätzungsweise ein Drittel aller SGA entwickeln im Laufe ihres Lebens Zeichen eines metabolischen Syndroms, was vermuten lässt, dass sowohl genetische als auch umweltbedingte Einflüsse verantwortlich sind [35,64].

## **1.5 Weitere metabolische Veränderungen im Stoffwechsel ehemaliger SGA**

Das in den Adipozyten gebildete Adiponektin weist bei AGA und SGA in den ersten zwei Lebensjahren noch keinen Konzentrationsunterschied auf und zeigt darüber hinaus noch keine Verbindung zur Insulinsensitivität. Das Ausmaß, in dem jedoch bei SGA-Kindern Adiponektin innerhalb der ersten beiden Lebensjahre sinkt, verhält sich gegensätzlich zu ihrer Gewichtszunahme. Je größer die Zunahme des Körpergewichts und je ausgeprägter das Aufholwachstum, umso stärker ist ein Abfall der Adiponektinkonzentration im Serum zu beobachten [65,66]. SGA-Geborene verfügen im Erwachsenenalter über deutlich niedrigere Serum-Adiponektinspiegel als AGA-Geborene [67].

Paradoxerweise wird eine signifikante Senkung der Adiponektinkonzentration sowohl bei Lipoatrophie als auch bei Adipositas beobachtet, obwohl es ausschließlich im Fettgewebe synthetisiert wird [68]. Darüber hinaus kommt es bei Patienten mit einer Insulinresistenz, einem Diabetes mellitus, einer Hypertonie und beim Vorhandensein eines metabolischen Syndroms zu einer Verminderung dieses Hormons [68,69,70,71]. Im Allgemeinen ist eine negative Korrelation zwischen Insulin-Plasmaspiegel und Plasmalipidmarkern (Triglyceriden) des metabolischen Syndroms einerseits und der Adiponektinkonzentration andererseits sowie eine positive Korrelation zwischen Adiponektin, HDL-Cholesterin und der Expression der Lipoproteinlipase zu beobachten [72,73]. Mit seinen antiinflammatorischen und antiatherogenen Fähigkeiten spielt Adiponektin darüber hinaus eine wichtige Rolle bei der Verhinderung kardiovaskulärer Erkrankungen [74]. Bei dessen Mangel, wie er bei SGA zu finden ist, liegt folglich ein gesteigertes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen vor [66]. Es stellt sich die Frage, ob die erniedrigten Adiponektinspiegel eine Konsequenz des veränderten Stoffwechsels der SGA oder eine Voraussetzung für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms darstellen.

SGA-Geborene zeigen während eines erfolgreichen Aufholwachstums außerdem relativ erhöhte Serumkonzentrationen des proportional zur Fettmasse gebildeten Adipozytokins Leptin, die allerdings im Erwachsenenalter im Vergleich zur Normalbevölkerung ebenfalls deutlich erniedrigt sind [75,76,77]. Normalerweise ist die Leptinexpression in subkutanem Fettgewebe höher als die in viszeralem Fettgewebe [78]. Die betont viszerale Körperfettverteilung bei SGA stellt demnach eine mögliche Erklärung für die nachweislich niedrigeren Leptinkonzentrationen dar. Leptin erhöht nicht nur die Glukoseaufnahme der Peripherie und unterstützt den Glukosemetabolismus der

Skelettmuskulatur, sondern ist auch über einen hypothalamischen Regelkreis an der Regulation von Fettmasse, Appetit und Sättigung beteiligt [79,80]. Bei genetisch bedingtem Leptinmangel kommt es aufgrund eines fehlenden Sättigungsgefühls zur Entwicklung einer frühkindlichen Adipositas, welche allerdings sehr selten ist und die Fettleibigkeit in der Allgemeinbevölkerung nicht erklärt [81,82].

SGA-Geborene unterscheiden sich darüber hinaus bezüglich ihrer IGF-1-Konzentration im Serum von ehemals eutroph Geborenen. So sind bereits im Nabelschnurblut reduzierte Spiegel dieses Hormons nachweisbar, die sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter zu beobachten sind. Es scheint eine Korrelation zwischen Geburtsgröße und der IGF-1-Konzentration vorhanden zu sein [83,84]. Dennoch ist bei SGA im Kindesalter häufig eine erhöhte GH-Konzentration im Serum nachweisbar. Diese Beobachtung lässt auf das Vorhandensein einer gestörten Empfindlichkeit für GH schließen [83,85]. Ähnliche Veränderungen der GH-IGF-Achse wurden auch bei über einen langen Zeitraum schwer erkrankten Erwachsenen gefunden [86]. Diese Beobachtung unterstützt die Theorie Barkers et al., die widrige intrauterine Zustände für die Entwicklung hypotrophen Wachstums verantwortlich machen [35]. Es wird berichtet, dass sich die gestörte GH-Empfindlichkeit bei SGA allerdings im Laufe der Entwicklung verbessert und jene im Erwachsenenalter über eine normale IGF-1-Konzentration verfügen [87]. Generell werden erniedrigte IGF-1-Spiegel im Erwachsenenalter zunehmend mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz und kardiovaskulärer Erkrankungen in Verbindung gebracht [51,52]. Für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 scheinen die Allele der Regulatorregion des IGF-1-Gens eine Rolle zu spielen. Das unter Kaukasiern am meisten verbreitete Allel, das 192bp-Allel zeigt vor allem bei homozygotem Auftreten die geringste Assoziation mit einer gestörten Glukosetoleranz. Nicht-Träger des 192bp-Allels zeigen hingegen signifikant erhöhtes Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 2 sowie eines Myokardinfarktes [88].

## **1.6 Fragestellung**

Wie entwickeln sich Stoffwechselfparameter und involvierte Hormone des metabolischen Syndroms in einer von uns untersuchten Gruppe ehemals hypotroph geborener Kinder im zeitlichen Verlauf?

Ist eine Erhöhung von Risikoparametern des metabolischen Syndroms und kardiovaskulärer Erkrankungen bereits im jungen Erwachsenenalter zu beobachten?

Gibt es Unterschiede bezüglich der Prävalenz dieser Risikofaktoren zwischen der Gruppe von SGA und einer vergleichbaren Gruppe ehemalig normotroph Geborener?

Lassen sich eindeutige Verbindungen zwischen Größe und Gewicht zum Zeitpunkt der Geburt und der Entwicklung eines Risikoprofils für das metabolische Syndrom im frühen Erwachsenenalter herstellen?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patientengruppe**

Eine Gruppe der Teilnehmer unserer Untersuchung, die im Frühjahr 2004 durchgeführt wurde, die im Folgenden als Patienten benannt wird, entstammt einer Längsschnittstudie, die zwischen 1969 und 1978 im Frühgeborenzentrum der Medizinischen Akademie Magdeburg (heute Otto-von-Guericke-Universität) begonnen wurde. In diesem Zeitraum wurden im damaligen Bezirk Magdeburg, aufgrund einer administrativen Festlegung der DDR, alle Neugeborenen mit vermindertem Geburtsgewicht aus ihren Geburtskliniken dorthin verlegt. Dabei handelte es sich um 2051 Kinder, die ca. 1,3% der insgesamt 160.044 Geburten des Bezirkes ausmachten. 503 Kinder dieser Gruppe wurden nach der 36. Schwangerschaftswoche geboren. Keines dieser hypotroph geborenen Kinder wurde im Folgenden einer Wachstumshormontherapie unterzogen.

Nahezu alle Kinder wurden in den kommenden zwei bis sechs Jahren in einer Spezialsprechstunde der Medizinischen Akademie ambulant weiter betreut. 732 Patienten dieser Gruppe lagen mit ihrem Geburtsgewicht unterhalb der 10. PZT der Wachstumskurven nach Prader [89] bezogen auf das jeweilige Gestationsalter und das Geschlecht und wurden zwischen der 33. und 42. Gestationswoche geboren.

Im Jahr 1996 wurden erstmals die im oben genannten Zeitraum erhobenen Daten ausgewertet [90]. Die dazu entstandene Arbeit beschäftigt sich mit dem krankheitsspezifischen Wachstum von hypotrophen Früh- und Neugeborenen in den ersten Lebensjahren und mit dem Einfluss der hypotrophen Ausgangssituation auf die Körperlänge. Per Postweg wurden damals Fragebögen verschickt, in denen einerseits die Körperlänge der inzwischen erwachsenen Patienten und andererseits die Körperlänge der Eltern zur Berechnung der jeweiligen Zielgröße erfragt wurden. Auf diese Anfrage hin meldeten sich von den ehemals 732 hypotrophen Patienten noch 228.

Im Zeitraum 1999 bis 2002 erfolgte erstmals eine Nachuntersuchung der ehemaligen Patienten der Spezialsprechstunde. Daran nahmen 47 Patienten teil. Zum Vergleich der Entwicklung von nicht-hypotrophen Kindern in den jeweiligen Familien beteiligten sich 16 eutroph geborene Geschwister ebenfalls an der Untersuchung.

Im Frühjahr 2004 erfolgte die zweite Nachuntersuchung. An dieser nahmen 26 ehemalige Patienten teil.

Die Ursache dafür, dass die Patientengruppe mittlerweile auf diese Anzahl reduziert ist, liegt vor allem daran, dass im Zuge der Wiedervereinigung Deutschlands viele Einwohner aus der Region verzogen sind. Außerdem haben Namensänderungen der Personen zum Beispiel infolge von Eheschließung die Suche erschwert.

### 2.1.1 Einteilung der Patienten

Die ursprüngliche Einteilung der Patienten erfolgte nach der am meisten verbreiteten Definition für small for gestational age - Kinder (SGA) nach Lubchenco [1]. Die Patienten dieser Studie wiesen folglich ein Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile der Wachstumskurven nach Prader [89] bezogen auf das jeweilige Gestationsalter und das Geschlecht auf. Dabei wurden das mit Hilfe der Naegele-Regel errechnete (1. Tag der letzten Menstruation – drei Monate + sieben Tage + ein Jahr) sowie das morphologische Gestationsalter mittels Sonographie (ab 1972/73) oder falls dies nicht bestimmt wurde, die ärztliche Diagnose der Hypotrophie des Neugeborenen verwendet. Auf speziellen Wachstumskurven für die Bundesrepublik Deutschland nach Voigt aus dem Jahr 1992, die die Abhängigkeit ethnischer, genetischer, sozioökonomischer und geografischer Einflussfaktoren auf das pränatale Wachstumsverhalten stärker betonen, liegen die von uns eingeteilten SGA sogar unterhalb der 5. PZT. Bei dieser Einteilung wurden sowohl das Geburtsgewicht als auch die Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter und das Geschlecht berücksichtigt [91].

### 2.1.2 Ausschlusskriterien bei der Patientensuche

Unzuverlässige Angaben bezüglich des Gestationsalters zum Zeitpunkt der Geburt (55 Patienten) und bekannte genetische Defekte (zwei Patienten) führten zum Ausschluss aus dieser Studie. Nachträglich wurde außerdem eine Patientin mit einem Ullrich-Turner-Syndrom ausgeschlossen, das erst im Rahmen der ersten Nachuntersuchung im Erwachsenenalter diagnostiziert wurde.

## **2.2 Kontrollgruppe**

Im Frühjahr 2005 wurde eine Gruppe von gesunden, ehemals appropriate for gestational age - Geborenen (n=12) untersucht, die mit einer Gruppe derselben Anzahl von SGA-Patienten in einer Matched Pairs-Studie verglichen wurde. Im Folgenden werden diese eutroph geborenen Studienteilnehmer Probanden genannt. Die beiden Versuchsgruppen wurden bezüglich ihres Geschlechts, ihres Alters, der aktuellen Körpergröße und des Körpergewichtes und somit ihres BMI adaptiert. Im Unterschied zu den Patienten der Längsschnittstudie lagen die Probanden mit ihrem Geburtsgewicht oberhalb der 10. PZT (11. bis 95. PZT) der Wachstumskurven nach Prader, bezogen auf das jeweilige Gestationsalter und ihr Geschlecht. Nach Voigt lagen die Probanden mit ihrem längenbezogenen Geburtsgewicht zwischen der 5. und 95. PZT, bezogen auf das jeweilige Gestationsalter und ihr Geschlecht. Die Teilnehmer dieser Gruppe wurden zwischen der 32. und 41. Gestationswoche geboren. Drei der Probanden konnten direkt mit ihren SGA-Geschwistern verglichen werden, wobei es sich in einem Fall sogar um Zwillinge handelte.

Die Kontrollgruppe stammte wie auch die Gruppe der SGA aus Sachsen-Anhalt. Daher ist davon auszugehen, dass beide Gruppen unter ähnlichen klimatischen Bedingungen und mit vergleichbarer Ernährung in der frühen Kindheit aufgewachsen sind.

Die Kontrollgruppe wurde, abgesehen von der Fettfaltenmessung, den gleichen Untersuchungen unterzogen.

### **2.3 Erhobene Daten und durchgeführte Untersuchungen**

In beiden Nachuntersuchungen und in der Untersuchung der Kontrollgruppe wurden neben der Erhebung einer ausführlichen Krankheits- und Sozialanamnese und der Durchführung einer körperlichen Untersuchung speziell folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Bestimmung der Parameter des metabolischen Syndroms nach ATP III inklusive der Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests (OGTT)
- HbA1c und IGF-1
- Erstellung eines Blutbildes
- Leberstoffwechselfparameter (ALAT, ASAT, Alkalische Phosphatase,  $\gamma$ GT, Gesamtprotein)
- Fettstoffwechselfparameter (LDL-, HDL- und Gesamtcholesterin, Triglyceride)
- Bestimmung der Fettdicke

Bei der ersten Nachuntersuchung der Jahre 1999 bis 2002 wurden darüber hinaus eine Echokardiographie, ein Kaltluftprovokationstest und ein Hörtest durchgeführt. Diese Untersuchungen ergaben keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich zur Normalbevölkerung. Bei der zweiten Nachuntersuchung im Frühjahr 2004 wurden zusätzlich die Laborparameter Adiponektin und Leptin im Serum bestimmt.

Die Ergebnisse der ersten Nachuntersuchung wurden in einer separat angefertigten Arbeit ausgewertet und konnten als weitere Grundlage für diese Arbeit verwendet werden.

## **2.4 Methoden**

### **2.4.1 Erhebung der Parameter**

Die Messung der Körpergröße erfolgte am aufrecht stehenden Patienten („Dr. Keller“ Präzisionsstadiometer) für alle Untersuchungen der SGA. Das Körpergewicht wurde mit leichter Bekleidung bestimmt. Aus diesen zwei Größen wurde jeweils der BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) ermittelt.

Mit Hilfe eines Maßbandes wurde der Taillenumfang auf Nabelhöhe gemessen. Die Fettdickenmessung bei den SGA erfolgte mittels eines Fettdickenmessgerätes der Firma John Bull jeweils subscapular, suprailiacal und oberhalb von Bizeps und Trizeps.

Die zweimalige Messung des Blutdrucks erfolgte zu Beginn und am Ende unserer Untersuchungen, jeweils nach einer zehnmütigen Ruhepause. Aus den erhaltenen Werten wurde der Mittelwert gebildet.

Die Blutentnahmen zur Bestimmung der unter 2.3 genannten Parameter erfolgten nach einer mindestens achtstündigen Fastenperiode zwischen halb acht und halb neun Uhr am Morgen. Die Blutentnahme selbst erfolgte aus einer Vene der Ellenbeuge über eine während der Untersuchung verweilende Kanüle.

### **2.4.2 Methodik der Erhebung der Parameter**

Die Bestimmung der Plasmaglukose erfolgte mittels enzymatischer Methoden (BIOSEN 5030). Die Insulinkonzentration im Serum wurde mit Hilfe eines Doppel-Antikörper-Radioimmuno-Assays (IRMA der Firma Schering) durchgeführt. Die Messung des IGF-1 im Serum erfolgte durch einen Chemilumineszenz-Immuntest (Nichols Advantage). Das HbA1c wurde mit dem Verfahren der Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC – Variant II der Firma Bio-Rad) aus Vollblut bestimmt.

Die Bestimmung der Triglyceride (Roche) und des HDL- und LDL-Cholesterins (Wako) im Serum erfolgte mit Hilfe enzymatischer Tests.

Die Bestimmung des Serum-Adiponektins erfolgte mittels eines ELISA der Firma BIO CAT und die des Serum-Leptins mit Hilfe eines Radioimmuno-Assays der Firma DSL.

Die Erstellung des Blutbildes erfolgte mit dem ADVIA 2120 der Firma Siemens und die Gesamtproteinbestimmung erfolgte fotometrisch (Roche/Hitachi). Die Bestimmung der Transaminasen, der  $\gamma$ GT sowie der alkalischen Phosphatase wurde enzymatisch durchgeführt (Roche/Hitachi).

#### 2.4.2.1 Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests (OGTT)

Der orale Glukosetoleranztest wurde nach WHO-Richtlinien mit einer 75g Glukose enthaltenden Lösung (Fertigpräparat: Dextro O-G-T.) durchgeführt. Die Blutzuckerbestimmung erfolgte jeweils bei Nüchternheit (Fastenperiode von mindestens acht Stunden) unmittelbar vor Einnahme der Glukoselösung zum Zeitpunkt 0, nach 60 und nach 120 Minuten. Zu diesen Zeitpunkten erfolgte ebenfalls die Blutentnahme zur Bestimmung des Seruminsulins im Verlauf des OGTT.

Nach Empfehlungen der WHO liegt ein Diabetes mellitus vor, wenn der 2h-Wert  $\geq$  11,1 mmol/l (200 mg/dl) gemessen wird [92].

#### 2.4.2.2 Erfassung der Insulinresistenz

Zur Erfassung einer möglichen vorhandenen Insulinresistenz erfolgte die Berechnung der Insulin-AUC, des HOMA-Insulinresistenz-Index und des QUICKI.

##### 2.4.2.2.1 Insulin-AUC

Die Berechnung der Insulin-AUC erfolgte ausgehend von den erhaltenen Insulin-Daten während des OGTT. Die Insulinkonzentration wurde ebenfalls bei Nüchternheit, nach 60 und nach 120 Minuten bestimmt. Aus diesen Werten wurden Kurven erstellt und die Fläche darunter errechnet. Die Berechnung erfolgte mittels folgender Trapezoid-Regel:

$AUC\ 0-60 = (\text{Nüchterninsulin-Konzentration} + \text{Insulin-Konzentration } '60) / 20 \times 60$
$AUC\ 60-120 = (\text{Insulin-Konzentration } '60 + \text{Insulin-Konzentration } '120) / 20 \times 60$
$AUC\ 0-120 = AUC\ 0-60 + AUC\ 60-120$

**Tabelle 4:** Berechnung der Insulin-AUC

Der Vergleich der Insulin-AUC dient der Beurteilung des sezernierten Insulins und lässt damit Rückschlüsse auf eine pathologische Insulinsekretion, beziehungsweise deren Entwicklung schließen [93].

#### 2.4.2.2.2 HOMA –Homeostatic model assessment

Beim Homeostatic model assessment handelt es sich um ein Modell zur Beurteilung der pankreatischen  $\beta$ -Zellfunktion und der Insulinresistenz in Abhängigkeit von Nüchternglukose sowie Nüchterninsulin- oder C-Peptid-Konzentration. Dieses Modell wurde erstmals 1985 beschrieben [94]. Berechnet werden diese Größen mittels einer einfachen mathematischen Annäherung an die originalen nichtlinearen Gleichungen:

$$\text{Insulinresistenz: } \text{HOMA-IR} = (\text{Nüchterninsulin} \times \text{Nüchternglukose}) / 22,5$$

Das Nüchtern-Plasma-Insulin wird dabei in mU/l ( $\mu\text{mol} / 6,94 = \text{mU/l}$ ) und die Nüchtern-Plasma-Glukose in mmol/l angegeben. Ein HOMA-IR  $\leq 1$  liegt im Normbereich, Ergebnisse  $> 2$ , aber  $< 2,5$  geben einen Hinweis auf eine vorliegende Insulinresistenz und bei einem HOMA-IR  $> 2,5$  ist das Vorhandensein einer Insulinresistenz sehr wahrscheinlich.

#### 2.4.2.2.3 QUICKI - Quantitative Insulin Sensitivity Check Index

Die Berechnung des QUICKI unterscheidet sich von der des HOMA-Index zur Berechnung der Insulinresistenz dadurch, dass in dieser Gleichung eine logarithmische Transformation der Werte erfolgt [95]:

$$\text{Insulinresistenz: } \text{QUICKI} = 1 / [\log(\text{Nüchterninsulin}) + \log(\text{Nüchternglukose})]$$

Insulin wird für diese Berechnung ebenfalls in mU/l und die Glukose in mg/dl ( $\text{mmol} \times 18 = \text{mg/dl}$ ) angegeben.

## **2.5 Biomathematische Methoden**

Die Schwerpunkte dieser Arbeit liegen auf der Beurteilung der physiologischen sowie metabolischen Entwicklung einer Gruppe von SGA innerhalb eines zwischen zwei Nachuntersuchungszeitpunkten (1. Nachuntersuchung 1999 bis 2002, 2. Nachuntersuchung 2004) gelegenen Zeitraums im jungen Erwachsenenalter. Zum Vergleich der erhobenen Parameter der zweiten Nachuntersuchung wurden ebenfalls die Daten einer geschlechts-, alters-, größen-, gewichts- und BMI-adaptierten Vergleichsgruppe von AGA in Form einer Matched Pairs-Studie herangezogen. Es handelt sich bei den Untersuchungsergebnissen der ersten und zweiten Nachuntersuchung der Gruppe von SGA, das heißt der Längsschnittstudie, um stetige Daten voneinander abhängiger Gruppen. Zum Vergleich der Mittelwerte dieser Untersuchungen haben wir einen t-Test für gepaarte Stichproben angewendet. Dieses Verfahren haben wir ebenfalls für die Auswertung der Ergebnisse der Matched Pairs-Studie durchgeführt.

Die biomathematische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 11 für Windows und die Erstellung der Grafiken mittels Origin 7.5, mit anschließender Überarbeitung durch Adobe Photoshop CS.

Die Varianzanalyse einiger ausgewählter Parameter in der Gruppe von SGA, die unterhalb der 3. PZT (21 Patienten), zwischen der 3. und 10. PZT (fünf Patienten) und AGA, die oberhalb der 10. PZT (18 Probanden) geboren wurden, wurde mittels einer einfaktoriellen ANOVA und eines Post-Hoc-Vergleichs nach Turkey durchgeführt. Die Unterteilung der Patienten in SGA unterhalb der 3. PZT und zwischen der 3. und 10. PZT erfolgte, um mögliche Unterschiede der verschiedenen Definitionen des Begriffs SGA (vgl. 1.1.1) aufdecken zu können.

Ebenso erfolgte die Auswertung einiger ausgewählter Daten der SGA mit Aufholwachstum (22 Patienten) und derer ohne Aufholwachstum (vier Patienten) innerhalb der ersten zwei Lebensjahre sowie der AGA (18 Probanden). Auch diese Einteilung sollte die Möglichkeit bieten, metabolische Besonderheiten zwischen fehlendem und spontanem Aufholwachstum, die in der Literatur beschrieben sind (vgl. 1.3 und 1.4), unterscheiden zu können.

Die Zusammenhänge zwischen den Kontrollgrößen wurden jeweils mittels des Korrelationskoeffizienten von Pearson beurteilt.

Statistische Signifikanz wurde jeweils bei einem p-Wert  $< 0,05$  angenommen und Unterschiede beziehungsweise Abhängigkeit wurden bei einem p-Wert zwischen  $0,05$  und  $0,1$  diskutiert.

Eine statistische Analyse mit einem begrenzten Stichprobenumfang, wie sie in unserer Studie vorliegt, stellt immer eine mögliche Gefahrenquelle dar, kleinere Unterschiede mit der vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit nicht nachweisen zu können. Deshalb haben wir unsere Analyse bezüglich einiger ausgewählter Parameter zusätzlich durch Poweranalysen ergänzt. Zu diesem Zweck haben wir das Programm N der Firma IDV, mit Unterstützung des Instituts für Biometrie und Medizinische Informatik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg angewandt. Für dieses Verfahren wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha=0.05$  und ein Fehler 2. Art  $\beta=0.2$  verwendet. Nach der Durchführung der Poweranalyse ist es nun möglich, die Frage zu diskutieren, ob die p-Werte, die die Signifikanzschwelle nicht überschritten haben, nur aus dem begrenzten Stichprobenumfang resultieren oder ob tatsächlich keine inhaltlichen Unterschiede vorhanden sind.

## **2.6 Zustimmung der Ethikkommission**

Alle Teilnehmer erhielten eine schriftliche Aufklärung zu den Zielen und Untersuchungsparametern dieser Untersuchung. Eine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie erfolgte schriftlich. Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zustimmend beurteilt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Ergebnisse der Längsschnittstudie**

##### **3.1.1 Charakterisierung der Gruppe von SGA im Vergleich zur ersten Nachuntersuchung**

	<b>SGA 99-02</b>	<b>SGA 04</b>	<b>p-Wert</b>
Geschlecht (m/w)	10/13	10/13	
Alter (Jahre)	24,6 ± 2,5	28,3 ± 2,6	
Körpergröße (cm)	168,5 ± 9,4	168,6 ± 9,3	0,65
Körpergewicht (kg)	63,3 ± 11,5	66,0 ± 11,7	0,008
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,2 ± 3,1	23,2 ± 3,5	0,009

**Table 5:** SGA-Gruppencharakterisierung. Die Ergebnisse sind dargestellt als Mittelwerte ± SDS.

Allgemein ist bei den Patienten eine Signifikanz in der Zunahme des Körpergewichts und des BMI (*Table 5*) zu erkennen. Diese Entwicklung ist bei den Patientinnen (KG: 58,3 vs. 62,3 kg,  $p=0,017$ ; BMI: 22,0 vs. 23,4 kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,02$ ) weit ausgeprägter als bei den männlichen Patienten (KG: 69,9 vs. 71,0 kg,  $p=0,273$ ; BMI: 22,5 vs. 22,9 kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,242$ ). Auch nach Ausschluss dreier Patientinnen, bei denen seit der zuletzt durchgeführten Untersuchung eine BMI-Zunahme > 2,0 kg/m<sup>2</sup> zu verzeichnen war, konnte eine signifikante Zunahme des BMI beobachtet werden (22,2 vs. 22,7 kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,046$ ). Eine leichte Differenz der Körpergröße (168,5 vs. 168,6 cm,  $p=0,648$ ) ist am wahrscheinlichsten auf Messfehler zurückzuführen.

Sowohl in der ersten als auch in der zweiten Nachuntersuchung befanden sich unter den 23 Patienten acht Raucher, wobei der Anteil männlicher Raucher bei drei von zehn und der Anteil weiblicher Raucher bei fünf von 13 lag.

In der ersten Nachuntersuchung nahmen 11 der 13 Patientinnen orale Kontrazeptiva ein. Bei der zweiten Nachuntersuchung waren es nur noch sieben von 13. Keine der Patientinnen war zum Zeitpunkt der Untersuchungen schwanger.

Ein männlicher Patient erhielt eine antihypertensive Therapie.

### 3.1.2 Übersicht der Parameter des metabolischen Syndroms

	<b>SGA 99-02</b>	<b>SGA 04</b>	<b>p-Wert</b>
Nüchtern glukose (mmol/l)	4,56 ± 0,73	4,30 ± 0,55	0,148
2h-Glukosewert (mmol/l)	5,73 ± 1,25	4,63 ± 1,20	<0,000
IFG (% der Patienten)	26 ± 45	9 ± 29	0,103
IGT (% der Patienten)	22 ± 42	9 ± 29	0,186
Nüchtern-Insulin (pmol/l)	29,00 ± 11,07	36,48 ± 16,45	0,066
Insulin-AUC	29412 ± 18032	28842 ± 23830	0,886
HOMA	0,95 ± 0,45	1,13 ± 0,62	0,223
QUICKI	0,395 ± 0,04	0,384 ± 0,35	0,183
Systolischer RR (mmHg)	126 ± 14	134 ± 15	0,050
Diastolischer RR (mmHg)	71 ± 10	73 ± 14	0,384
Triglyceride (mmol/l)	1,13 ± 0,59	1,16 ± 0,77	0,875
HDL-Cholesterin (mmol/l)	1,51 ± 0,44	1,58 ± 0,34	0,321
Taillenumfang (cm)	74,9 ± 10,3	76,3 ± 9,4	0,235

**Table 6:** Übersicht der Kriterien eines metabolischen Syndroms der SGA. Die Ergebnisse sind dargestellt als Mittelwerte ± SDS.

#### 3.1.2.1 Oraler Glukosetoleranztest

Im Vergleich zu den Ergebnissen der ersten Nachuntersuchung ist eine signifikante Abnahme der Glukosekonzentration unter Glukosebelastung in der zuletzt durchgeführten Untersuchung im Frühjahr 2004 zu beobachten (*Abb. 1.1*).

Eine erhöhte Nüchtern glukose (IFG) lag bei drei von zehn männlichen und bei drei der 13 weiblichen Patienten in der Untersuchung der Jahre 1999 bis 2002 vor. In der Nachuntersuchung 2004 ist der Anteil von Patienten mit IFG auf einen von zehn Männern ( $p=0,343$ ) und auf eine von 13 Frauen ( $p=0,165$ ) gefallen.

Über eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) verfügten in der ersten Untersuchung einer von zehn männlichen und vier von 13 weiblichen Patienten. Der Anteil der Männer mit IGT hat sich in der zweiten Nachuntersuchung nicht verändert. Der Anteil bei den Frauen ist jedoch auf eine von 13 gesunken ( $p=0,19$ ).

### 3.1.2.2 Insulinstoffwechsel

Die Patienten zeigten in der zweiten Nachuntersuchung eine Tendenz zu erhöhten Seruminsulinwerten bei Nüchternheit (Abb. 1.2).

Sowohl bei der Berechnung der Insulin-AUC (Abb. 1.2) als auch des HOMA-Index ( $p=0,223$ ) lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten vor. Die Berechnung des QUICKI zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,183$ ). Beim Vergleich der Männer allein hingegen zeigten sich Tendenzen einer Abnahme des QUICKI (1. Nachuntersuchung vs. 2. Nachuntersuchung:  $0,409 \pm 0,049$  vs.  $0,389 \pm 0,036$ ,  $p=0,097$ ).

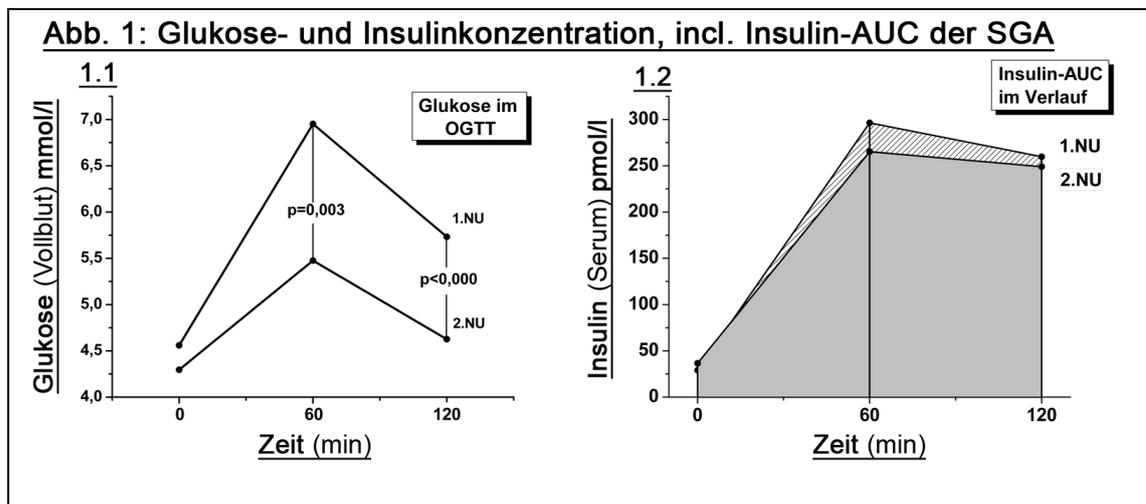


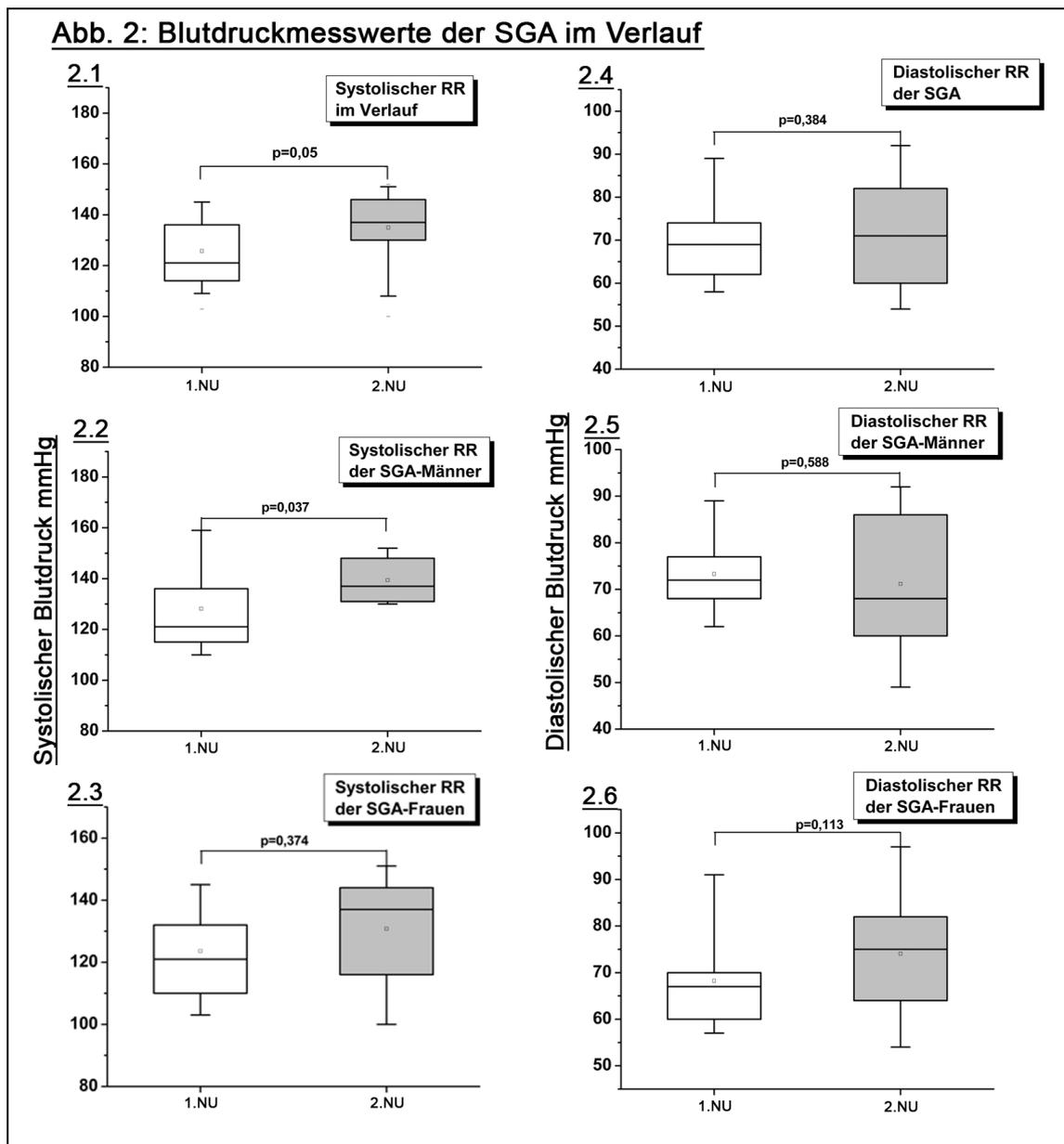
Abb. 1: Darstellung des Verlaufs der Glukose- (Abb. 1.1) und Insulinkonzentration (Abb. 1.2) während eines oralen Glukosetoleranztests in der 1. und 2. Nachuntersuchung (1.NU, 2.NU) der SGA. Die Messungen erfolgten bei Nüchternheit (0min), nach 60 und nach 120min. Bei den Ergebnissen handelt es sich um die grafische Darstellung von Mittelwerten, berechnet mittels eines t-Tests für gepaarte Stichproben. Siehe Tabelle 7.

	1. Nachuntersuchung	2. Nachuntersuchung	p-Wert
<b>Abb. 1.1: Glukose im Vollblut (mmol/l)</b>			
0min	$4,56 \pm 0,73$	$4,29 \pm 0,55$	0,148
60min	$6,95 \pm 1,83$	$5,48 \pm 2,00$	0,003
120min	$5,73 \pm 1,25$	$4,63 \pm 1,20$	0,000
<b>Abb. 1.2: Insulin im Serum (pmol/l)</b>			
0min	$29,00 \pm 11,07$	$36,48 \pm 16,45$	0,066
60min	$296,36 \pm 159,76$	$265,32 \pm 180,42$	0,515
120min	$259,76 \pm 204,10$	$248,95 \pm 236,17$	0,792
Insulin-AUC 0 - 60min	$10690,35 \pm 6667,62$	$10323,91 \pm 8561,86$	0,804
Insulin-AUC 60 - 120min	$17677,83 \pm 11167,98$	$16138,70 \pm 14725,42$	0,492
Insulin-AUC 0 - 120min	$29411,90 \pm 18032,24$	$28842,00 \pm 23829,68$	0,886

Tabelle 7: Verlauf der Glukose- (Abb. 1.1) und Insulinkonzentration (Abb. 1.2) während eines oralen Glukosetoleranztests in der 1. und 2. Nachuntersuchung bei 0, 60 und 120min. Die Ergebnisse sind dargestellt als Mittelwerte  $\pm$  SDS.

### 3.1.2.3 Blutdruck

Bei der Messung des Blutdrucks konnte eine signifikante Erhöhung der systolischen Blutdruckwerte der Patienten in der zweiten Nachuntersuchung festgestellt werden (Abb. 2.1). Die Messung des diastolischen Drucks wies keine auffällige Veränderung auf (Abb. 2.4). Bei der geschlechtsspezifischen Betrachtung der Messergebnisse fiel bei den SGA-Männern eine signifikante Zunahme des systolischen Drucks auf (Abb. 2.2). Bei den SGA-Frauen hingegen zeigte der systolische Druck kaum eine Veränderung gegenüber der zuletzt durchgeführten Untersuchung (Abb. 2.3).



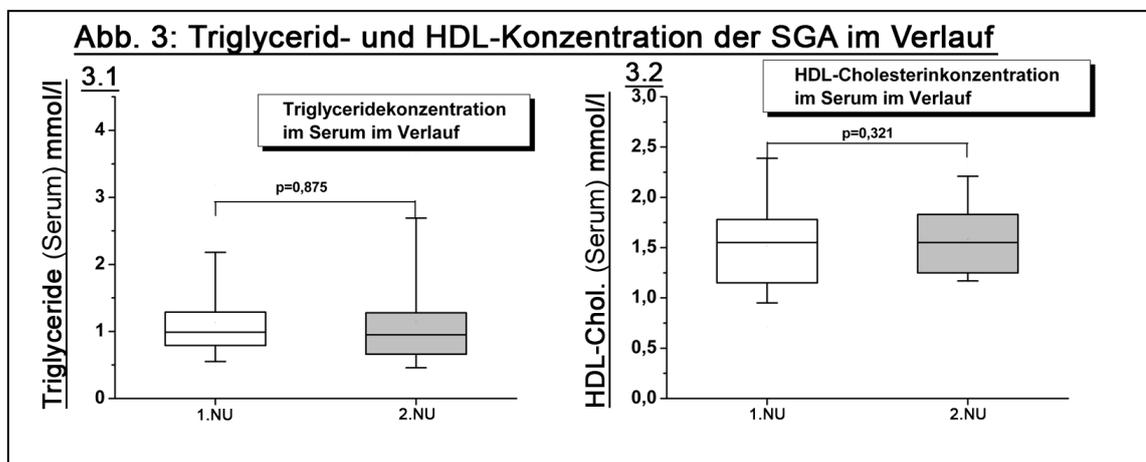
**Abb. 2:** Darstellung der systolischen (Abb. 2.1 - 2.3) und diastolischen (Abb. 2.4 - 2.6) Blutdruckmesswerte in der ersten und zweiten Nachuntersuchung (1. und 2.NU). **Abb. 2.1:**  $126 \pm 14$  vs.  $134 \pm 15$  mmHg,  $p=0,050$ . **Abb. 2.2:**  $128 \pm 15$  vs.  $139 \pm 9$  mmHg,  $p=0,037$ . **Abb. 2.3:**  $124 \pm 14$  vs.  $130 \pm 18$  mmHg,  $p=0,374$ . **Abb. 2.4:**  $71 \pm 10$  vs.  $73 \pm 14$  mmHg,  $p=0,384$ . **Abb. 2.5:**  $73 \pm 9$  vs.  $71 \pm 15$  mmHg,  $p=0,588$ . **Abb. 2.6:**  $68 \pm 11$  vs.  $74 \pm 14$  mmHg,  $p=0,113$ . Bei den

Ergebnissen handelt es sich um die grafische Darstellung von Mittelwerten, berechnet mittels eines t-Tests für gepaarte Stichproben.

Bei der ersten Nachuntersuchung lag der Blutdruck bei zwei der zehn SGA-Männer sowie bei zwei der 13 SGA-Frauen oberhalb des ATP III-Richtwertes von  $\geq 130/85$  mmHg. Bei der zweiten Nachuntersuchung ist der Anteil männlicher SGA oberhalb dieser Grenze auf drei von zehn angestiegen. Der Anteil weiblicher SGA hat sich hingegen nicht verändert.

#### 3.1.2.4 Fettstoffwechselfparameter

Im Vergleich sowohl der Triglyceride (*Abb. 3.1*) als auch des HDL-Cholesterins (*Abb. 3.2*) konnten keine signifikanten Veränderungen zwischen der ersten und zweiten Nachuntersuchung nachgewiesen werden.



**Abb. 3:** Darstellung der Triglycerid- und HDL-Cholesterinkonzentration im Serum, gemessen in der ersten und zweiten Nachuntersuchung (1. und 2.NU) der SGA. **Abb. 3.1:** Triglyceride:  $1,13 \pm 0,59$  vs.  $1,16 \pm 0,77$  mmol/l,  $p=0,875$ . **Abb. 3.2:** HDL-Cholesterin:  $1,52 \pm 0,44$  vs.  $1,58 \pm 0,34$  mmol/l,  $p=0,321$ . Bei den Ergebnissen handelt es sich um die grafische Darstellung von Mittelwerten, berechnet mittels eines t-Tests für gepaarte Stichproben.

Bei der ersten Nachuntersuchung überschritt einer der zehn SGA-Männer und eine der 13 SGA-Frauen den ATP III-Triglycerid-Richtwert von  $\geq 1,7$  mmol/l. In der zweiten Nachuntersuchung stieg der Anteil auf drei von zehn Männern und zwei von 13 Frauen an. Bei der ersten Nachuntersuchung zeigten nach ATP III-Kriterien zwei der 13 Frauen und zwei der zehn Männer erniedrigte HDL-Konzentrationen im Serum. In der zweiten Untersuchung wurde bei keinem der Männer eine Verminderung des HDL-Cholesterins mehr nachgewiesen und auch der Anteil bei den Frauen ist auf eine von 13 abgesunken.

### 3.1.2.5 Taillenumfang

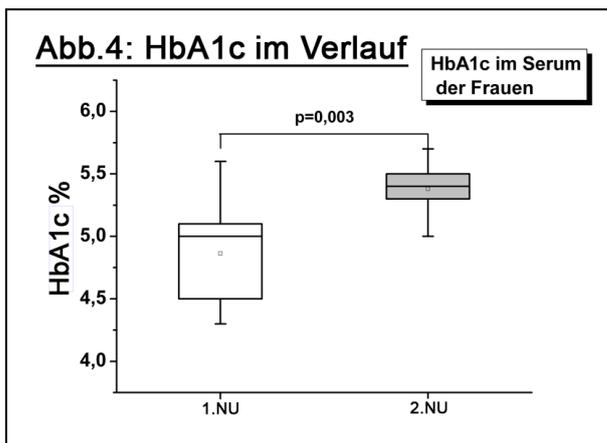
Bei der Betrachtung der Patientengruppe zeigte sich kein Unterschied im Taillenumfang ( $p=0,235$ ). Betrachtete man allerdings die weiblichen Studienteilnehmer gesondert, zeigte sich eine deutliche Tendenz der Taillenumfangszunahme (1.NU vs. 2.NU:  $70,8 \pm 8,5$  vs.  $74,0 \pm 8,3$  cm,  $p=0,083$ ). Bei einer Patientin lag der Taillenumfang in der zweiten Nachuntersuchung oberhalb der ATP III-Richtlinie von 88 cm.

### 3.1.2.6 Vorhandensein eines metabolischen Syndroms

Weder in der ersten, noch in der zweiten Nachuntersuchung erfüllte einer der SGA-Patienten mehr als zwei ATP III-Kriterien zur Diagnose eines metabolischen Syndroms.

### 3.1.3 Weitere Ergebnisse des Glukosestoffwechsels

Bei den Patientinnen konnte ein hochsignifikanter Anstieg des HbA1c festgestellt werden (Abb. 4). Bei den männlichen Patienten konnte diesbezüglich keine Veränderung beobachtet werden ( $p=0,782$ ).



**Abb. 4:** Darstellung der HbA1c-Konzentration in der ersten und zweiten Nachuntersuchung (1. und 2.NU) der SGA-Frauen:  $4,83 \pm 0,41$  vs.  $5,36 \pm 0,21$  %,  $p=0,003$ . Bei den Ergebnissen handelt es sich um die grafische Darstellung von Mittelwerten, berechnet mittels eines t-Tests für gepaarte Stichproben.

### 3.1.4 Fettfaltenmessung

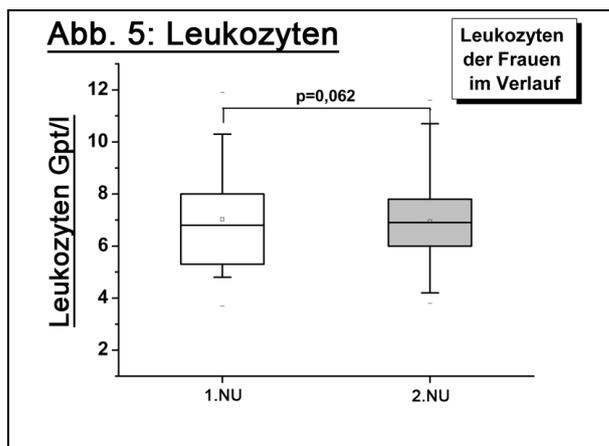
Die Messung der Fettfaltendicke zeigte keine signifikanten Veränderungen.

	SGA 99-02	SGA 04	p-Wert
Subskapular (mm)	$14,4 \pm 9,4$	$15,4 \pm 6,5$	0,410
Suprailiakal (mm)	$11,3 \pm 7,5$	$14,0 \pm 7,5$	0,132
Biceps (mm)	$9,4 \pm 8,2$	$8,7 \pm 5,5$	0,684
Triceps (mm)	$13,2 \pm 7,8$	$14,3 \pm 6,2$	0,473

**Tabelle 8:** Ergebnisse der Fettfaltenmessung der SGA. Die Ergebnisse sind dargestellt als Mittelwerte  $\pm$  SDS.

### 3.1.5 Blutbild

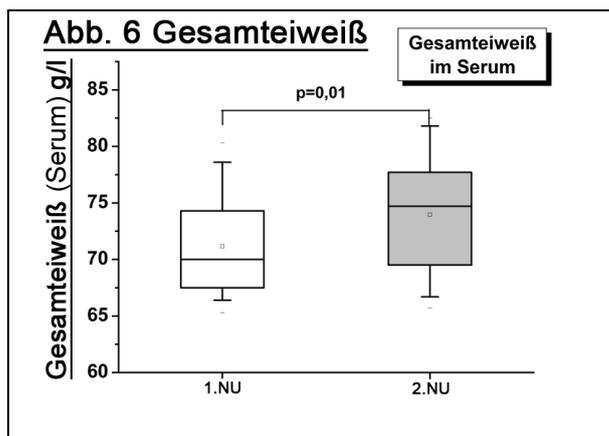
Hinsichtlich des Hämoglobins (1.NU vs. 2.NU: männlich (m):  $9,1 \pm 0,45$  vs.  $9,2 \pm 0,57$  g/dl,  $p=0,646$ ; weiblich (w):  $8,1 \pm 0,47$  vs.  $8,3 \pm 0,52$  g/dl,  $p=0,259$ ) und des Hämatokrits (m:  $44 \pm 0,02$  vs.  $41 \pm 0,07$  %,  $p=0,219$ ; w:  $38 \pm 0,02$  vs.  $38 \pm 0,03$  %,  $p=0,697$ ) waren keine Veränderungen im Blutbild zu beobachten. Die Leukozytenkonzentration im Blut (Gpt/l) der SGA-Frauen ist allerdings seit der ersten Untersuchung tendenziell gesunken (Abb. 5). Bei den männlichen Patienten konnte diese Entwicklung nicht nachgewiesen werden ( $6,3$  vs.  $6,9$  Gpt/l,  $p<0,226$ ).



**Abb. 5:** Darstellung der Leukozytenkonzentration in der ersten und zweiten Nachuntersuchung (1. und 2.NU) der SGA-Frauen:  $7,8 \pm 2,0$  vs.  $7,0 \pm 1,5$  Gpt/l,  $p=0,062$ . Bei den Ergebnissen handelt es sich um die grafische Darstellung von Mittelwerten, berechnet mittels eines t-Tests für gepaarte Stichproben.

### 3.1.6 Gesamteiweiß

Es konnte eine signifikante Zunahme der Gesamteiweißwerte im Serum seit der ersten Nachuntersuchung beobachtet werden (Abb. 6).



**Abb. 6:** Darstellung des Gesamteiweißes im Serum in der ersten und zweiten Nachuntersuchung (1. und 2.NU) der SGA:  $71 \pm 4$  vs.  $74 \pm 5$  g/l,  $p=0,01$ . Bei den Ergebnissen handelt es sich um die grafische Darstellung von Mittelwerten, berechnet mittels eines t-Tests für gepaarte Stichproben.

### 3.1.7 Stichprobenplanung der Längsschnittstudie

Die Berechnung des Stichprobenumfangs zum Auffinden möglicher Differenzen hat eine Patientenzahl von  $n = 34$  für den Taillenumfang,  $n = 69$  für den Nüchterninsulinspiegel,  $n = 117$  für den QUICKI und  $n = 194$  für den HOMA-Index ergeben.

### **3.2 Ergebnisse der Matched Pairs-Studie**

#### **3.2.1 Vergleich der Geburtsmaße**

	SGA (n=12)	AGA (n=12)	p-Wert
Männliche Probanden (n)	5	5	
Weibliche Probanden (n)	7	7	
Geburtsgewicht (g)	978,3 ± 286,2	3343,4 ± 519,2	0,000
Geburtsgröße (cm)	44,7 ± 2,6	51,7 ± 1,7	0,000
Geburts-BMI (kg/m <sup>2</sup> )	9,7 ± 0,8	13,3 ± 1,3	0,001
Ponderal-Index (kg/m <sup>3</sup> )	21,7 ± 1,8	25,8 ± 3,2	0,017
Gestationsalter (Wochen)	37,0 ± 2,3	39,0 ± 2,1	0,094

**Tabelle 9:** Geburtsmaße der SGA und AGA. Die Ergebnisse sind dargestellt als Mittelwerte ± SDS.

#### **3.2.2 Aktuelle Gruppencharakterisierung der Matched Pairs-Studie**

	SGA (n=12)	AGA (n=12)	p-Wert
Geschlecht (m/w)	5/7	5/7	
Alter (Jahre)	27,0 ± 0,9	25,5 ± 2,2	0,061
Körpergröße (cm)	169,7 ± 8,8	171,2 ± 6,8	0,129
Körpergewicht (kg)	65,2 ± 10,3	66,9 ± 8,8	0,261
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,7 ± 3,6	22,9 ± 3,4	0,600

**Tabelle 10:** Matched Pairs-Charakterisierung. Die Ergebnisse sind dargestellt als Mittelwerte ± SDS.

In der Gruppe der 12 SGA befanden sich fünf und in der Gruppe der 12 AGA vier (p=0,674) Raucher. Das Verhältnis der Raucher innerhalb der SGA zwischen männlichen (zwei von fünf) und weiblichen (drei von sieben) Patienten war annähernd gleich. In der Gruppe der AGA befanden sich ausschließlich männliche Raucher (vier von fünf).

Unter den Frauen der SGA-Gruppe nahmen vier von sieben und unter den Frauen der AGA-Gruppe fünf von sieben orale Kontrazeptiva ein (p=0,61). Keine der Studienteilnehmerinnen war zum Untersuchungszeitpunkt schwanger.

Keiner der hypotroph oder eutroph Geborenen dieser Gruppen wurde antihypertensiv behandelt.

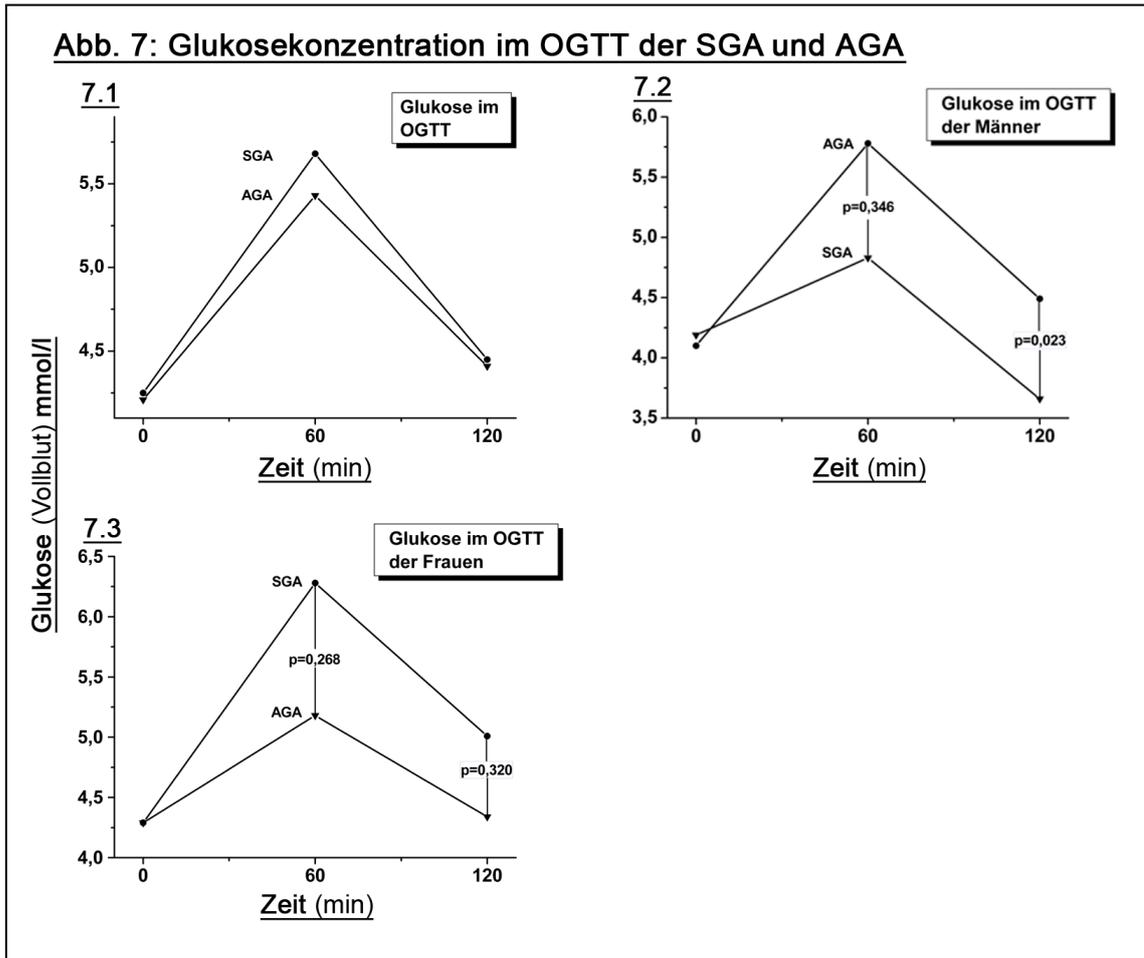
### 3.2.3 Parameter des metabolischen Syndroms bei SGA und AGA

	SGA (n=12)	AGA (n=12)	p-Wert
Nüchtern glukose (mmol/l)	4,25 ± 0,52	4,21 ± 0,57	0,824
2h –Glukosewert (mmol/l)	4,45 ± 1,19	4,41 ± 0,51	0,924
IFG (%)	0	17	0,166
IGT (%)	8	0	0,339
Nüchterninsulin (pmol/l)	41,18 ± 15,48	45,18 ± 15,53	0,434
Insulin-AUC	31606 ± 28383	23217 ± 13174	0,206
HOMA	1,296 ± 0,582	1,200 ± 0,450	0,663
QUICKI	0,374 ± 0,026	0,369 ± 0,024	0,545
Systolischer RR (mmHg)	137 ± 14	115 ± 16	0,001
Diastolischer RR (mmHg)	75 ± 10	70 ± 11	0,197
Triglyceride (mmol/l)	1,0 ± 0,42	0,96 ± 0,43	0,798
HDL-Cholesterin (mmol/l)	1,57 ± 0,35	1,78 ± 0,46	0,084
Taillenumfang (cm)	76,5 ± 9,6	75,3 ± 9,0	0,503

**Table 11:** Übersicht der Kriterien eines metabolischen Syndroms der SGA und AGA. Die Ergebnisse sind dargestellt als Mittelwerte ± SDS.

#### 3.2.3.1 Oraler Glukosetoleranztest

Während in der Gesamtgruppe keine Unterschiede nachgewiesen wurden (*Abb. 7.1*), konnte bei den SGA-Männern ein erniedrigter Glukosewert nach zwei Stunden festgestellt werden. Dieser unterschied sich sogar signifikant von der Glukosekonzentration der AGA-Männer (*Abb. 7.2*). Bei zwei der 12 AGA und keinem der SGA ( $p=0,166$ ) der Matched Pairs-Studie lag eine gestörte Nüchtern glukose (IFG) und bei keinem der AGA-, aber einem der SGA-Teilnehmer ( $p=0,339$ ) lag eine abnorme Glukosetoleranz (IGT) vor.



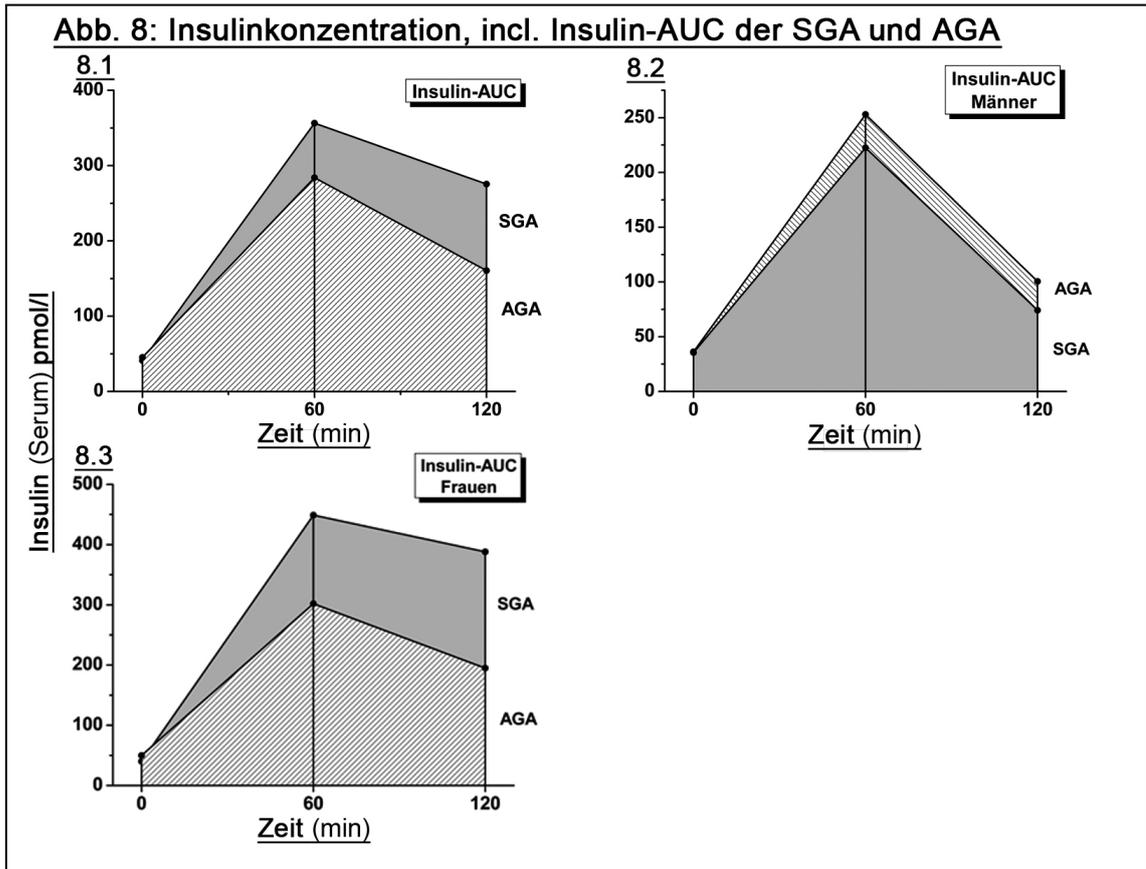
**Abb. 7:** Darstellung des Verlaufs der Glukosekonzentration (Abb. 7.1 – 7.3) der SGA und AGA während eines oralen Glukosetoleranztests. Die Messungen erfolgten bei Nüchternheit (0min), nach 60 und nach 120min. Bei den Ergebnissen handelt es sich um die grafische Darstellung von Mittelwerten, berechnet mittels eines t-Tests für gepaarte Stichproben. Siehe *Tabelle 12*.

	SGA	AGA	p-Wert
<b>Abb. 7.1: Glukose (mmol/l)</b>			
<b>0min</b>	4,25 ± 0,52	4,21 ± 0,57	0,824
<b>60min</b>	5,68 ± 2,02	5,43 ± 1,48	0,727
<b>120min</b>	4,45 ± 1,19	4,41 ± 0,51	0,924
<b>Abb. 7.2: Glukose</b>			
<b>0min</b>	4,19 ± 0,65	4,10 ± 0,84	0,746
<b>60min</b>	4,83 ± 1,03	5,78 ± 1,21	0,346
<b>120min</b>	3,66 ± 0,66	4,49 ± 0,55	0,023
<b>Abb. 7.3: Glukose (Frauen)</b>			
<b>0min</b>	4,29 ± 0,46	4,29 ± 0,34	0,995
<b>60min</b>	6,28 ± 2,41	5,18 ± 1,70	0,268
<b>120min</b>	5,01 ± 1,19	4,34 ± 0,51	0,320

**Tabelle 12:** Verlauf der Glukosekonzentration (Abb. 7.1 – 7.3) der SGA und AGA während eines oralen Glukosetoleranztests. Die Ergebnisse sind dargestellt als Mittelwerte ± SDS.

### 3.2.3.2 Insulinstoffwechsel während des OGTT

Der Vergleich der area under the curve (AUC) für Insulin der beiden Gruppen zeigte keine signifikanten Unterschiede (*Abb. 8.1*). Lediglich beim 2h-Wert des Serum-Insulins konnte ein tendenzieller Unterschied gefunden werden ( $p=0,076$ ). Die untersuchten SGA-Patienten zeigten zwei Stunden nach Glukosegabe erhöhte Insulinspiegel. Für den Vergleich der männlichen Studienteilnehmer allein konnte dies allerdings nicht festgestellt werden. Der Vergleich der Serum-Insulinspiegel von männlichen SGA und AGA zeigte keinen Unterschied. Die Gesamt-Insulin-AUC (0-120min) zeigte annähernd gleiche Werte (*Abb.8.2*). Die SGA-Frauen hingegen neigten generell zu höheren Insulinwerten als die AGA-Frauen. Die Nüchtern-Insulinspiegel unterschieden sich zwar nur wenig, allerdings stiegen die Insulinwerte der SGA-Frauen im Verlauf des OGTT stärker an und fielen erst mit deutlicher Verzögerung wieder ab. Nach zwei Stunden war eine signifikant höhere Serum-Insulinkonzentration bei den SGA-Frauen zu beobachten. Die Insulin-AUC 0-60min der weiblichen Studienteilnehmer zeigte nur einen geringen Unterschied. Im Gegensatz dazu lagen bei der Insulin-AUC 60-120min bereits klare Tendenzen zu erhöhten Insulinwerten bei SGA-Frauen vor. Daraus resultierte eine höhere Gesamt-Insulin-AUC (0-120min) bei weiblichen SGA, die statistisch allerdings nicht signifikant war (*Abb.8.3*).



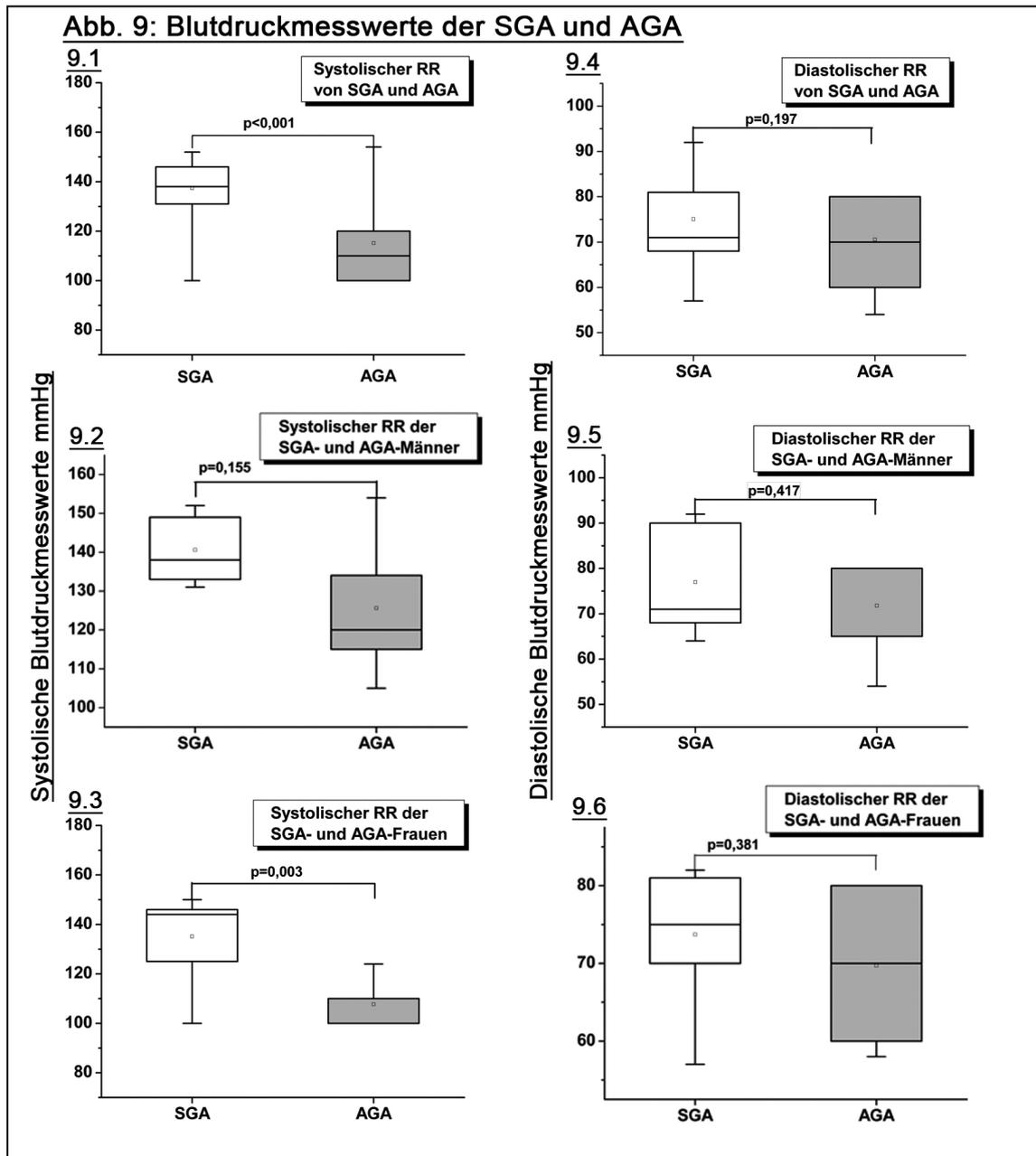
**Abb. 8:** Darstellung des Verlaufs der Insulinkonzentration (*Abb. 8.1 – 8.3*) der SGA und AGA während eines oralen Glukosetoleranztests. Die Messungen erfolgten bei Nüchternheit (0min), nach 60 und nach 120min. Bei den Ergebnissen handelt es sich um die grafische Darstellung von Mittelwerten, berechnet mittels eines t-Tests für gepaarte Stichproben. Siehe *Tabelle 13*.

	SGA	AGA	p-Wert
<b>Abb.8.1: Insulin (pmol/l)</b>			
<b>0min</b>	41,18 ± 15,48	45,18 ± 15,53	0,434
<b>60min</b>	356,36 ± 334,36	284,09 ± 173,02	0,348
<b>120min</b>	275,45 ± 265,90	160,55 ± 104,82	0,076
<b>Insulin-AUC 0 - 60min</b>	11926,36 ± 10318,56	9878,18 ± 5211,89	0,382
<b>Insulin-AUC 60 - 120min</b>	18954,55 ± 17723,56	13339,09 ± 8015,51	0,179
<b>Insulin-AUC 0 - 120min</b>	31606,36 ± 28382,60	23217,27 ± 13174,04	0,206
<b>Abb.8.2: Insulin (Männer)</b>			
<b>0min</b>	37,50 ± 20,40	36,25 ± 11,79	0,916
<b>60min</b>	193,50 ± 145,64	253,00 ± 39,51	0,554
<b>120min</b>	78,00 ± 59,54	100,50 ± 44,53	0,572
<b>Insulin-AUC 0 - 60min</b>	6930,00 ± 4932,48	8677,5 ± 1016,28	0,592
<b>Insulin-AUC 60 - 120min</b>	8145,00 ± 5159,91	10605,00 ± 2376,57	0,545
<b>Insulin-AUC 0 - 120min</b>	15075,00 ± 9900,83	19282,50 ± 3307,66	0,563
<b>Abb.8.3: Insulin (Frauen)</b>			
<b>0min</b>	43,29 ± 13,31	50,29 ± 15,78	0,211
<b>60min</b>	449,43 ± 384,62	301,86 ± 219,31	0,176
<b>120min</b>	388,29 ± 274,27	194,86 ± 116,37	0,042
<b>Insulin-AUC 0 - 60min</b>	14781,43 ± 11795,66	10564,29 ± 6576,19	0,199
<b>Insulin-AUC 60 - 120min</b>	25131,43 ± 19693,10	14901,43 ± 9819,64	0,092
<b>Insulin-AUC 0 - 120min</b>	41052,86 ± 31738,10	25465,71 ± 16357,53	0,101

**Tabelle 13:** Verlauf der Insulinkonzentration (Abb. 8.1 –8.3) der SGA und AGA während eines oralen Glukosetoleranztests. Die Ergebnisse sind dargestellt als Mittelwerte ± SDS.

### 3.2.3.3 Blutdruck

Es konnte ein signifikanter Unterschied des systolischen Blutdrucks zwischen der Gruppe von SGA und AGA festgestellt werden (Abb.9.1). Beim Vergleich der diastolischen Blutdruckwerte hingegen konnte kein Unterschied festgestellt werden (Abb.9.4). Zwei der fünf SGA-Männer zeigten Blutdruckmesswerte oberhalb der ATP III-Richtlinien von  $\geq 130/85$  mmHg.



**Abb. 9:** Darstellung der Blutdruckmesswerte der SGA und AGA. **Abb. 9.1-9.3:** Systolische Blutdruckmesswerte, **Abb. 9.4-9.6:** Diastolische Blutdruckmesswerte. Bei den Ergebnissen handelt es sich um die grafische Darstellung von Mittelwerten, berechnet mittels eines t-Tests für gepaarte Stichproben. Siehe *Tabelle 14*.

	SGA	AGA	p-Wert
<b>Abb. 9.1: RR syst. (mmHg)</b>	137 ± 14	115 ± 16	0,001
<b>Abb. 9.2: RR syst. Männer</b>	141 ± 10	126 ± 19	0,155
<b>Abb. 9.3: RR syst. Frauen</b>	135 ± 18	108 ± 9	0,003
<b>Abb. 9.4: RR diast.(mmHg)</b>	75 ± 10	71 ± 11	0,197
<b>Abb. 9.5: RR diast. Männer</b>	77 ± 13	72 ± 12	0,417
<b>Abb. 9.6: RR diast. Frauen</b>	74 ± 9	70 ± 10	0,381

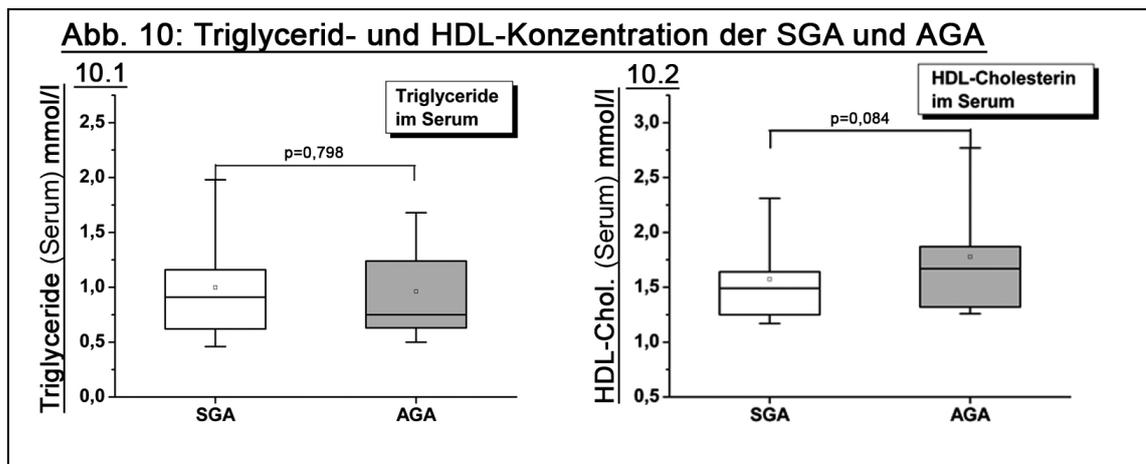
**Tabelle 14:** Blutdruckmesswerte der SGA und AGA. Die Ergebnisse sind dargestellt als Mittelwerte ± SDS.

### 3.2.3.4 Fettstoffwechselfparameter

Zwischen den Triglycerid-Konzentrationen der Gruppe von SGA und AGA lag kein signifikanter Unterschied vor (*Abb.10.1*). Die ehemals hypotroph geborenen Patienten zeigten allerdings eine Tendenz zu niedrigeren HDL-Cholesterinwerten als die eutroph Geborenen (*Abb. 10.2*).

Bei einem der SGA-Männer konnten Serum-Triglyceridkonzentrationen oberhalb der ATP III-Grenze von 1,7 mmol/l gemessen werden.

Sowohl eine der SGA-Frauen als auch deren AGA-Partnerin zeigten HDL-Konzentrationen unterhalb der ATP III-Richtlinie von < 1,3 mmol/l.



**Abb.10:** Darstellung der Triglycerid- und HDL-Cholesterinkonzentration im Serum der SGA und AGA. **Abb.10.1:** Triglyceride im Serum, SGA vs. AGA:  $1,00 \pm 0,42$  vs.  $0,96 \pm 0,43$  mmol/l,  $p=0,798$ . **Abb.10.2:** HDL-Cholesterin im Serum, SGA vs. AGA:  $1,57 \pm 0,35$  vs.  $1,78 \pm 0,46$  mmol/l,  $p=0,084$ . Bei den Ergebnissen handelt es sich um die grafische Darstellung von Mittelwerten, berechnet mittels eines t-Tests für gepaarte Stichproben.

### 3.2.3.5 Taillenumfang

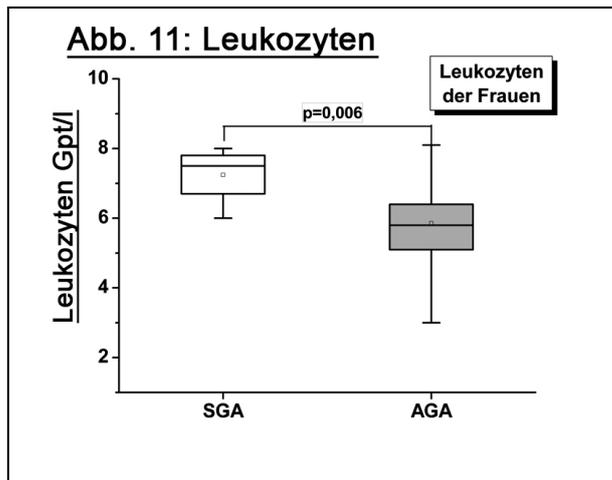
Es lagen keine Unterschiede bezüglich der Taillenumfänge beim Vergleich der Gruppen vor ( $p=0,503$ ). Bei einem weiblichen Vergleichspaar wurde ein Taillenumfang > 88 cm gemessen, was damit ein ATP III-Kriterium des metabolischen Syndroms erfüllte.

### 3.2.3.6 Vorhandensein eines metabolischen Syndroms

Eine der weiblichen AGA überschritt in drei Parametern die durch die ATP III festgelegten Richtlinien und erfüllte folglich die Kriterien eines metabolischen Syndroms. Bei der dazugehörigen SGA-Partnerin, die allerdings nur eine der ATP III – Richtlinien überschritt und die somit definitionsgemäß kein metabolisches Syndrom aufwies, handelte es sich um die vier Jahre ältere Schwester.

### 3.2.4 Blutbild

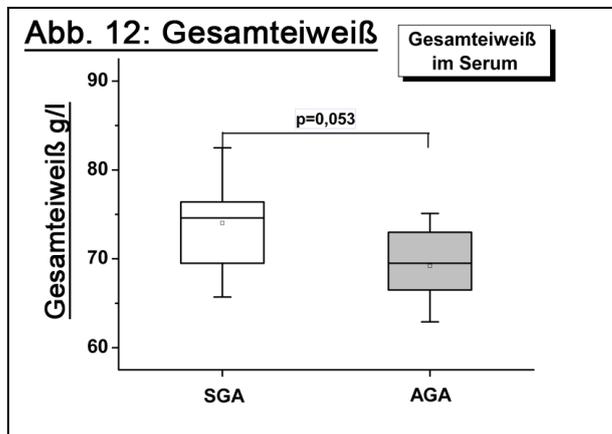
Hinsichtlich des Hämoglobins (SGA vs. AGA: m: 9,1 vs. 9,2 g/dl,  $p=0,646$ ; w: 8,1 vs. 8,3 g/dl,  $p=0,259$ ) und des Hämatokrits (m: 44 vs. 41%,  $p=0,219$ ; w: 38 vs. 38%,  $p=0,697$ ) waren keine nennenswerten Unterschiede nachweisbar. Die Leukozytenzahl im Blut der SGA, vor allem auf Seiten der Frauen, lag hingegen signifikant höher, als die der AGA (*Abb. 11*).



*Abb. 11:* Darstellung der Leukozytenzahl im Blut der SGA-Frauen vs. AGA-Frauen:  $6,86 \pm 0,68$  vs.  $5,64 \pm 0,56$  /nl,  $p=0,006$ . Bei den Ergebnissen handelt es sich um die grafische Darstellung von Mittelwerten, berechnet mittels eines t-Tests für gepaarte Stichproben.

### 3.2.5 Gesamteiweiß

Die SGA verfügten über tendenziell höhere Gesamteiweißspiegel als die Gruppe von AGA (*Abb. 12*).



*Abb. 12:* Darstellung der Gesamteiweißkonzentration im Serum der SGA vs. AGA:  $74 \pm 2$  vs.  $69 \pm 4$  g/l,  $p=0,053$ . Bei den Ergebnissen handelt es sich um die grafische Darstellung von Mittelwerten, berechnet mittels eines t-Tests für gepaarte Stichproben.

Wir können uns die signifikant höhere Leukozytenzahl (*Abb. 11*) sowie die Tendenz zu höheren Gesamteiweißkonzentrationen (*Abb. 12*) der SGA nicht erklären. Da die Differenzen allerdings innerhalb der Referenzwerte liegen, werten wir diese Beobachtungen als Zufallsbefunde. Unter der Berücksichtigung unserer Fragestellung werden wir auch im Verlauf der Diskussion nicht weiter auf dieses Ergebnis eingehen.

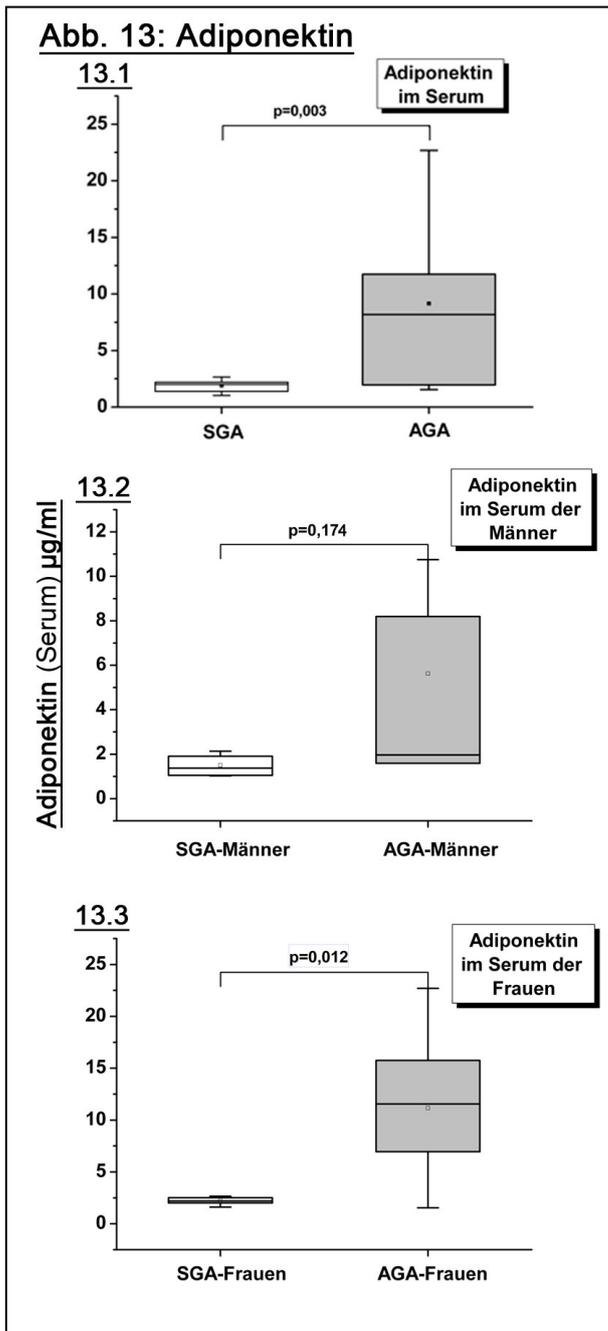
### 3.2.6 Serum-Adiponektinspiegel

Es wurden signifikante Unterschiede bezüglich des Serum-Adiponektins festgestellt. Dabei verfügten die SGA-Patienten über deutlich niedrigere Werte dieses Adipozytokins (*Abb. 13.1*). Keiner der SGA-Patienten lag mit seiner Adiponektinkonzentration innerhalb des Normwertes von  $> 3,0 \mu\text{g/ml}$ . Aus der Gruppe der AGA lagen acht von 11  $> 3,0 \mu\text{g/ml}$  ( $p < 0,000$ ).

Bei getrennter Betrachtung der Geschlechter fiel allerdings auf, dass nur innerhalb der Gruppe weiblicher Studienteilnehmer (*Abb. 13.3*) eine Signifikanz der Ergebnisse bestand. Bei den männlichen Probanden hingegen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (*Abb. 13.2*). Die Adiponektinkonzentration ist bei Frauen im Allgemeinen höher. Bei den Probanden dieser Matched Pairs-Studie lagen die Adiponektinspiegel der Frauen durchschnittlich doppelt so hoch wie die der Männer (Männer vs. Frauen:  $3,33 \pm 3,56$  vs.  $6,68 \pm 6,55 \mu\text{g/ml}$ ,  $p = 0,08$ ). Darüber hinaus war bei den Patienten dieser Matched Pairs-Studie eine signifikant negative Korrelation zwischen Adiponektin und IGF-1 ( $p < 0,000$ ) und eine signifikant positive Korrelation zwischen Adiponektin- und Nüchtern-Insulinkonzentration ( $p = 0,026$ ) zu beobachten.

Betrachtete man jedoch SGA und AGA dieser Studie getrennt voneinander, zeigte sich, dass Adiponektin und Nüchtern-Insulin der SGA nur eine tendenzielle Abhängigkeit zeigten ( $p = 0,101$ ), die in der Gruppe der AGA als signifikant zu bewerten war ( $p = 0,036$ ).

Zwischen Adiponektin und IGF-1 war unter den SGA keine signifikante Abhängigkeit nachzuweisen ( $p = 0,893$ ). Unter den AGA hingegen korrelierten diese beiden Parameter signifikant negativ ( $p = 0,005$ ).



**Abb. 13.1-13.3:**  
**Adiponektinkonzentration im Serum der SGA und AGA.**

**Abb. 13.1:** SGA vs. AGA:  $1,95 \pm 0,53$  vs.  $9,15 \pm 6,45$  µg/ml,  $p=0,003$ ;

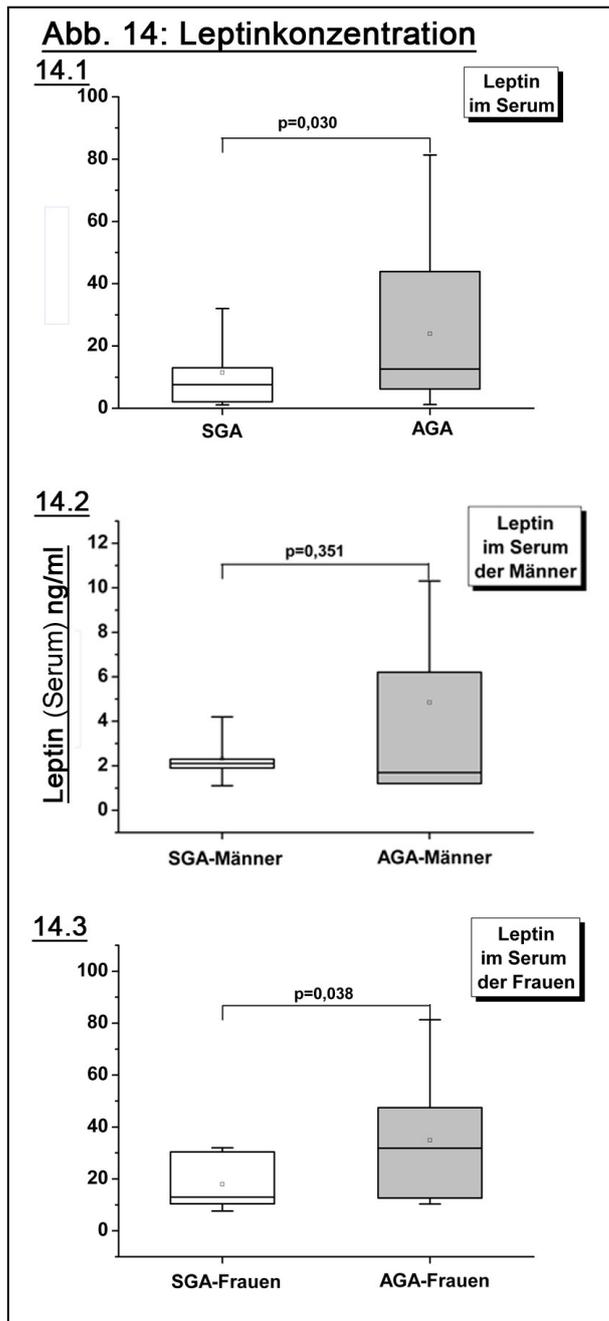
**Abb. 13.2:** SGA-Männer vs. AGA-Männer:  $1,53 \pm 0,58$  vs.  $5,62 \pm 4,57$  µg/ml,  $p=0,174$ ;

**Abb. 13.3:** SGA-Frauen vs. AGA-Frauen:  $2,19 \pm 0,35$  vs.  $11,16 \pm 6,77$  µg/ml,  $p=0,012$ .

Bei den Ergebnissen handelt es sich um die grafische Darstellung von Mittelwerten, berechnet mittels eines t-Tests für gepaarte Stichproben.

### 3.2.7 Serum-Leptinspiegel

Signifikant unterschiedliche Ergebnisse waren auch beim Vergleich der Serum-Leptin-Spiegel zu finden, wobei die AGA über nahezu doppelt so hohe Werte verfügten (Abb. 14.1). Auch in diesem Fall lag lediglich eine Signifikanz beim Vergleich der weiblichen Probanden vor (Abb. 14.3). Trotzdem waren die Leptinspiegel der AGA-Männer deutlich höher (Abb. 14.2).



**Abb. 14.1-14.3: Leptinkonzentration der SGA und AGA.**

**Abb. 14.1:** SGA vs. AGA:  $12,41 \pm 10,96$  vs.  $23,96 \pm 24,86$  ng/ml,  $p=0,030$ ;

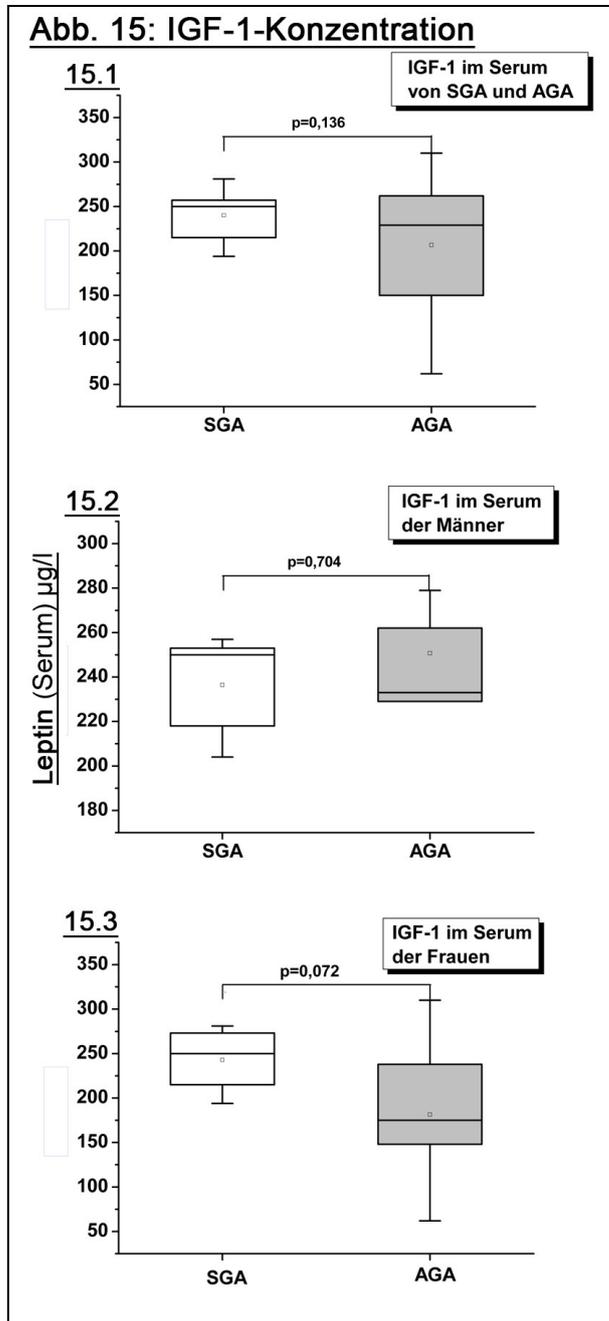
**Abb. 14.2:** SGA-Männer vs. AGA-Männer:  $2,63 \pm 1,06$  vs.  $4,85 \pm 4,27$  ng/ml,  $p=0,351$ ;

**Abb. 14.3:** SGA-Frauen vs. AGA-Frauen:  $18,00 \pm 9,97$  vs.  $34,87 \pm 25,27$  ng/ml,  $p=0,038$ .

Bei den Ergebnissen handelt es sich um die grafische Darstellung von Mittelwerten, berechnet mittels eines t-Tests für gepaarte Stichproben.

### 3.2.8 IGF-1-Konzentrationen

Auch IGF-1 war beim Vergleich der weiblichen Studienteilnehmer allein in der Gruppe der SGA tendenziell erhöht (Abb. 15.3). Bei den Männern war hinsichtlich dieses Parameters kein Unterschied zwischen den Gruppen zu erkennen (Abb. 15.2).



**Abb. 15:** Darstellung der IGF-1-Konzentration im Serum der SGA und AGA.

**Abb. 15.1:** SGA vs. AGA:  $242,27 \pm 29,00$  vs.  $206,73 \pm 70,77$  µg/l,  $p=0,136$ ;

**Abb. 15.2:** SGA-Männer vs. AGA-Männer:  $241,00 \pm 24,83$  vs.  $250,75 \pm 23,89$  µg/l,  $p=0,704$ ;

**Abb. 15.3:** SGA-Frauen vs. AGA-Frauen:  $243,00 \pm 33,04$  vs.  $181,57 \pm 77,66$  µg/l,  $p=0,072$ .

Bei den Ergebnissen handelt es sich um die grafische Darstellung von Mittelwerten, berechnet mittels eines t-Tests für gepaarte Stichproben.

### 3.2.9 Stichprobenplanung der Matched Pairs-Studie

Die Berechnung des Stichprobenumfangs zum Auffinden möglicher Differenzen zwischen den Teilnehmern der Matched Pairs-Studie hat jeweils eine Anzahl von  $n = 24$  SGA sowie AGA für HDL-Cholesterin mit erhöhten Werten seitens der AGA ergeben. Des Weiteren wurde bei der Stichprobenplanung eine Studienteilnehmerzahl von jeweils  $n = 32$  SGA und AGA für höhere Werte der Gesamtinsulin-AUC,  $n = 59$  für eine erhöhte IGF-1-Konzentration,  $n = 62$  für erhöhte diastolische Blutdruckmesswerte und  $n = 81$  für einen erhöhten HOMA-Index jeweils seitens der SGA berechnet.

### **3.3 Korrelationen zwischen Geburtsgewicht, -größe, -BMI, Ponderal-Index und Gestationsalter und gemessenen Parametern im Erwachsenenalter**

#### **3.3.1 Parameter des metabolischen Syndroms**

Zur Berechnung dieser Korrelationen haben wir auf die Daten aller untersuchter Teilnehmer der Längsschnittstudie, der Matched Pairs-Studie und einiger weiterer AGA dieser Altersgruppe zurückgegriffen. Dabei handelte es sich um insgesamt 44 Probanden, worunter sich 26 SGA und 18 AGA befanden.

	<b>GKG</b>	<b>GG</b>	<b>G-BMI</b>	<b>PI</b>	<b>GA</b>
<b>Taillenumfang</b>					
<b>Korrelation</b>	<b>-0,148</b>	<b>-0,149</b>	<b>-0,091</b>	<b>-0,033</b>	<b>0,153</b>
<b>Signifikanz 2-seitig</b>	<b>0,338</b>	<b>0,359</b>	<b>0,575</b>	<b>0,838</b>	<b>0,365</b>
<b>N</b>	<b>44</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>37</b>
<b>Triglyceride</b>					
<b>Korrelation</b>	<b>-0,115</b>	<b>-0,131</b>	<b>-0,149</b>	<b>-0,133</b>	<b>0,172</b>
<b>Signifikanz 2-seitig</b>	<b>0,456</b>	<b>0,442</b>	<b>0,359</b>	<b>0,412</b>	<b>0,308</b>
<b>N</b>	<b>44</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>37</b>
<b>Systolischer RR</b>					
<b>Korrelation</b>	<b>-0,543</b>	<b>-0,506</b>	<b>-0,0574</b>	<b>-0,472</b>	<b>-0,245</b>
<b>Signifikanz 2-seitig</b>	<b>0</b>	<b>0,001</b>	<b>0</b>	<b>0,002</b>	<b>0,143</b>
<b>N</b>	<b>44</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>37</b>
<b>Diastolischer RR</b>					
<b>Korrelation</b>	<b>0,002</b>	<b>0,094</b>	<b>-0,041</b>	<b>0,116</b>	<b>0,074</b>
<b>Signifikanz 2-seitig</b>	<b>0,99</b>	<b>0,563</b>	<b>0,804</b>	<b>0,476</b>	<b>0,662</b>
<b>N</b>	<b>44</b>	<b>40</b>	<b>37</b>	<b>40</b>	<b>37</b>
<b>HDL-Cholesterin</b>					
<b>Korrelation</b>	<b>0,172</b>	<b>0,095</b>	<b>0,213</b>	<b>0,23</b>	<b>0,02</b>
<b>Signifikanz 2-seitig</b>	<b>0,264</b>	<b>0,561</b>	<b>0,187</b>	<b>0,153</b>	<b>0,906</b>
<b>N</b>	<b>44</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>37</b>
<b>Nüchtern glukose</b>					
<b>Korrelation</b>	<b>0,012</b>	<b>-0,029</b>	<b>0,045</b>	<b>0,09</b>	<b>0,129</b>
<b>Signifikanz 2-seitig</b>	<b>0,937</b>	<b>0,86</b>	<b>0,783</b>	<b>0,58</b>	<b>0,448</b>
<b>N</b>	<b>44</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>37</b>

**Table 15:** Korrelation der Geburtsmaße (GKG = Geburtsgewicht, GG = Geburtsgröße, G-BMI = Geburts-BMI, PI = Ponderal-Index, GA = Gestationsalter) mit den Diagnosekriterien des metabolischen Syndroms. Die Berechnung der Korrelation erfolgte nach Pearson.

Es zeigte sich eine signifikant negative Korrelation des systolischen Blutdrucks sowohl mit dem Geburtsgewicht ( $p < 0,001$ ), der Geburtsgröße ( $p < 0,001$ ), dem Geburts-BMI ( $p < 0,001$ ) als auch mit dem Ponderal-Index ( $p = 0,002$ ). Je niedriger Geburtsgewicht, -größe, -BMI und der Ponderal-Index, desto höhere systolische Blutdrücke wurden gemessen. Die übrigen Parameter des metabolischen Syndroms nach ATP III zeigten keine weitere Abhängigkeit von den Geburtsmaßen und dem Gestationsalter (Table 15).

### 3.3.2 Insulinstoffwechsel

Es lag eine Korrelation des Nüchtern-Seruminsulins mit dem Geburts-BMI ( $p=0,045$ ) und dem Ponderal-Index ( $p=0,043$ ) vor. Je höher der Geburts-BMI und der Ponderal-Index, umso höher war auch die gemessene Insulinkonzentration (*Tabelle 16*).

	GKG	GG	G-BMI	PI	GA
<b>Nüchtern-Seruminsulin</b>					
<b>Korrelation</b>	0,249	0,173	0,327	0,33	0,141
<b>Signifikanz 2-seitig</b>	0,111	0,3	0,045	0,043	0,411
<b>N</b>	42	38	38	38	36
<b>Insulin-AUC gesamt</b>					
<b>Korrelation</b>	0,015	-0,023	0,041	0,079	0,084
<b>Signifikanz 2-seitig</b>	0,926	0,891	0,805	0,636	0,625
<b>N</b>	42	38	38	38	36
<b>HOMA</b>					
<b>Korrelation</b>	0,079	0,020	0,173	0,219	0,077
<b>Signifikanz 2-seitig</b>	0,621	0,904	0,299	0,186	0,653
<b>N</b>	42	38	38	38	36
<b>QUICKI</b>					
<b>Korrelation</b>	-0,222	-0,16	-0,248	-0,23	-0,146
<b>Signifikanz 2-seitig</b>	0,157	0,337	0,133	0,165	0,395
<b>N</b>	42	38	38	38	36

*Tabelle 16:* Korrelation der Geburtsmaße (GKG = Geburtsgewicht, GG = Geburtsgröße, G-BMI = Geburts-BMI, PI = Ponderal-Index, GA = Gestationsalter) und den Insulinstoffwechselfparametern. Die Berechnung der Korrelationen erfolgte nach Pearson.

### 3.3.3 Adiponektinkonzentration

Die Berechnung der Korrelation des Adiponektinspiegels im Serum mit Geburtsgewicht, -größe, -BMI, Ponderal-Index und Gestationsalter im jungen Erwachsenenalter zeigt folgende Ergebnisse:

	GKG	GG	G-BMI	PI	GA
<b>Adiponektin</b>					
<b>Korrelation</b>	<b>0,693</b>	<b>0,577</b>	<b>0,726</b>	<b>0,631</b>	<b>0,392</b>
<b>Signifikanz 2-seitig</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0,018</b>
<b>N</b>	<b>42</b>	<b>40</b>	<b>38</b>	<b>38</b>	<b>36</b>

**Table 17:** Korrelation der Geburtsmaße (GKG = Geburtsgewicht, GG = Geburtsgröße, G-BMI = Geburt-BMI, PI = Ponderal-Index, GA = Gestationsalter) und der Adiponektinkonzentration im Serum. Die Berechnung der Korrelationen erfolgte nach Pearson.

Der Serum-Adiponektinspiegel zeigte eine hochsignifikante Abhängigkeit von Geburtsgewicht, -größe, -BMI und Ponderal-Index (jeweils  $p < 0,001$ ). Darüber hinaus konnte eine signifikante Abhängigkeit des Gestationsalters beobachtet werden ( $p = 0,018$ ). Je höher Geburtsgewicht, -größe, -BMI, sowie das Gestationsalter, desto höher war die gemessene Adiponektinkonzentration im Serum (Abb. 16.1).

Darüber hinaus korrelierte die Adiponektinkonzentration negativ mit dem systolischen Blutdruck ( $p < 0,001$ ) und dem IGF1-Spiegel im Serum ( $p = 0,018$ ). Je höher diese Werte, umso niedriger war auch die Konzentration von Adiponektin im Serum. Außerdem zeigte sich eine hochsignifikant positive Korrelation zwischen dem Adiponektinspiegel und der Konzentration des HDL-Cholesterins ( $p = 0,002$ ).

Zwischen dem Adiponektinspiegel und der Nüchtern-Insulinkonzentration im Serum war eine signifikant positive Korrelation zu beobachten ( $p = 0,005$ ).

### 3.3.4 Leptinkonzentration

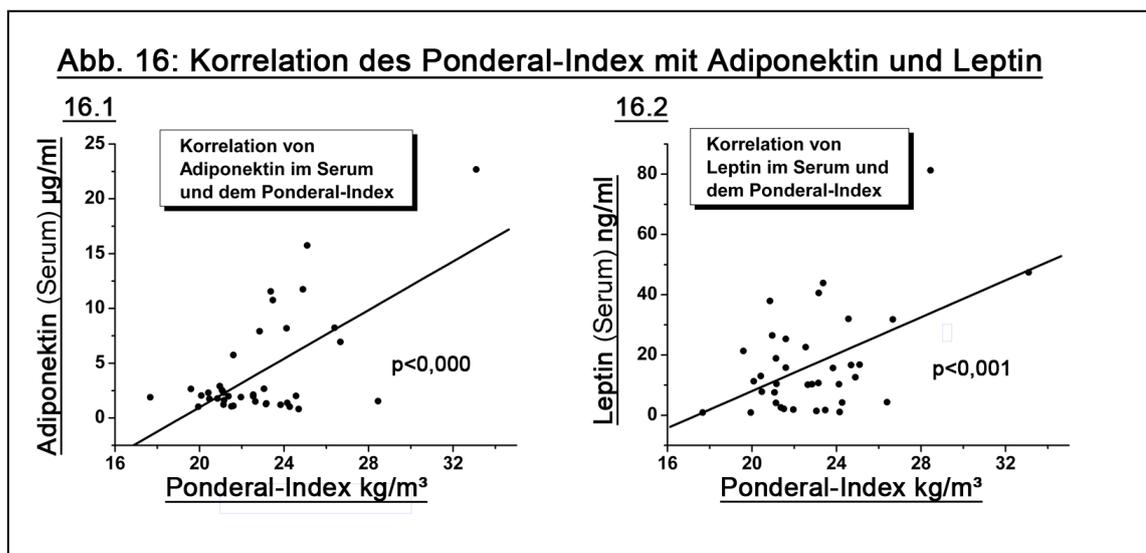
Die Berechnung der Korrelation des Leptinspiegels im Serum mit Geburtsgewicht, -größe, -BMI, mit dem Ponderal-Index und dem Gestationsalter im jungen Erwachsenenalter zeigte folgende Ergebnisse:

	GKG	GG	G-BMI	PI	GA
<b>Leptin</b>					
<b>Korrelation</b>	<b>0,353</b>	<b>0,208</b>	<b>0,468</b>	<b>0,504</b>	<b>0,219</b>
<b>Signifikanz 2-seitig</b>	<b>0,024</b>	<b>0,217</b>	<b>0,003</b>	<b>0,001</b>	<b>0,206</b>
<b>N</b>	<b>41</b>	<b>37</b>	<b>37</b>	<b>37</b>	<b>35</b>

**Tabelle 18:** Korrelation der Geburtsmaße (GKG = Geburtskörpergewicht, GG = Geburtsgröße, G-BMI = Geburts-BMI, PI = Ponderal-Index, GA = Gestationsalter) und der Leptinkonzentration im Serum. Die Berechnung der Korrelationen erfolgte nach Pearson.

Es zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Geburtsgewicht und der Leptinkonzentration ( $p=0,024$ ) und eine hochsignifikante Korrelation zwischen Geburts-BMI ( $p=0,003$ ), dem Ponderal-Index ( $p<0,001$ ) (Tabelle 18, Abb. 16.2) und der Leptinkonzentration im Serum. Je höher Geburtsgewicht, der Geburts-BMI und der Ponderal-Index umso höher war der gemessene Leptinspiegel. Der Leptinspiegel zeigte keine Abhängigkeit vom Gestationsalter.

Des Weiteren zeigte das Leptin eine positiv signifikante Abhängigkeit vom BMI im Erwachsenenalter ( $p<0,001$ ) und den Parametern zur Beurteilung des Insulinstoffwechsels, wie Nüchterninsulin im Serum ( $p=0,01$ ), Insulin-AUC gesamt ( $p=0,007$ ), HOMA-Index ( $p=0,004$ ) und dem QUICKI ( $p=0,016$ ).



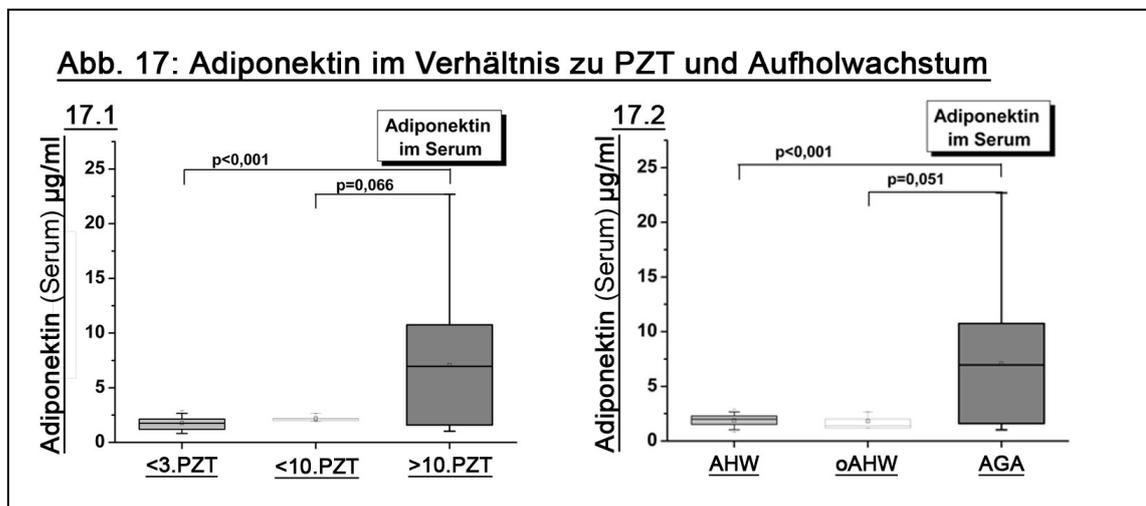
**Abb. 16:** Darstellung der Korrelation von Adiponektin (Abb. 16.1:  $p<0,000$ ) sowie Leptin (Abb. 16.2:  $p<0,001$ ) im Serum mit dem Ponderal-Index. Bei den Ergebnissen handelt es sich um die grafische Darstellung bivariater Korrelationen berechnet nach Pearson.

### **3.4 Ergebnisse des Vergleichs der Stoffwechselfparameter unter Berücksichtigung des Geburtsgewichtes**

Die durchgeführten Varianzanalyse (vgl. 2.5) ergab bezüglich der gemessenen Parameter zwischen den Patienten, die unterhalb der 3. (21 von 26 SGA) beziehungsweise zwischen der 3. und der 10. PZT (fünf von 26 SGA) der Gewichtskurven nach Prader geboren wurden, keine signifikanten Unterschiede. Beim Vergleich mit einer dritten Gruppe von 18 Probanden, die oberhalb der 10. PZT (AGA) geboren wurden (vgl. 3.3.1), kam es lediglich hinsichtlich des Adiponektins zu folgenden Ergebnissen: Zwischen den SGA, die unterhalb der 3. PZT geboren wurden und den AGA (>10. PZT) lag eine signifikante mittlere Differenz von 5,026 ( $p < 0,001$ ) vor. Dagegen lieferte die mittlere Differenz zwischen SGA, die zwischen der 3. und 10. PZT geboren wurden und den AGA lediglich einen p-Wert von  $p = 0,066$ . Das Nichtunterschreiten der Signifikanzschranke bei einer Mittelwertsdifferenz von 4,619 ist im Wesentlichen auf den begrenzten Stichprobenumfang von 23 (fünf SGA zwischen 3. und 10. PZT und 18 AGA) zurückzuführen (*Abb. 17.1*).

### 3.5 Ergebnisse des Vergleichs der Stoffwechselfparameter unter Berücksichtigung des gezeigten Aufholwachstums

Beim Vergleich der SGA mit gezeigtem Aufholwachstum (22 der 26 SGA) mit SGA ohne dieses Aufholwachstum (vier der 26 SGA), waren keine signifikanten Unterschiede zu beobachten. Im Vergleich mit einer Gruppe von 18 AGA ergab die durchgeführte Varianzanalyse (vgl. 2.5) bezüglich des Adiponektins eine signifikant größere mittlere Differenz zwischen ihnen und den SGA mit Aufholwachstum (-5,18,  $p < 0,001$ ) als zwischen ihnen und den SGA ohne Aufholwachstum (-5,28,  $p = 0,051$ ). Dass der p-Wert in diesem Fall bei einer mittleren Differenz von 5,28 größer als das  $\alpha$ -Niveau (0,05) ist, ist durch den Stichprobenumfang von nur 22 (vier SGA ohne Aufholwachstum und 18 AGA) zu erklären (Abb. 17.2).



**Abb. 17:** Darstellung der Adiponektinkonzentration im Serum im Verhältnis zur Geburtsperzentile nach den Wachstumskurven laut Prader und Verhalten des Aufholwachstums. **Abb. 17.1:** Verhältnis der Adiponektinkonzentration zwischen SGA, die mit ihrer Körperlänge bei ihrer Geburt  $< 3.PZT$ , bzw.  $> 3. - < 10.PZT$  und  $> 10.PZT$  (AGA) lagen: SGA  $< 3.PZT$  vs. AGA:  $p < 0,001$ ; SGA  $> 3.PZT - < 10.PZT$  vs. AGA:  $p = 0,066$ . **Abb. 17.2:** Verhältnis der Adiponektinkonzentration zwischen SGA mit gezeigtem Aufholwachstum (AHW), ohne Aufholwachstum (oAHW) und AGA: SGA mit Aufholwachstum (AHW) vs. AGA:  $p < 0,001$ ; SGA ohne Aufholwachstum (oAHW) vs. AGA:  $p = 0,051$ .

#### **4. Diskussion**

Der Zusammenhang des metabolischen Syndroms mit kardiovaskulären Erkrankungen wurde als Ausgangspunkt einer Vielzahl epidemiologischer Studien genutzt. Die steigende Inzidenz von Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und Adipositas bestimmen die Morbidität und Mortalität der industriellen Gesellschaft [96,97].

Anfang der neunziger Jahre wurden durch Barker et al. die „Thrifty phenotype“-Hypothese verbreitet [35], die auf den frühen grundlagenorientierten Untersuchungen von Dörner et al. beruhen [58].

Um der tatsächlichen Inzidenz von häufigen Symptomen und Erkrankungen infolge verminderten intrauterinen Wachstums näher zu kommen, sind Populationsuntersuchungen notwendig.

An der Universitätskinderklinik Magdeburg wurde eine Kohorte der hypotroph geborenen Kinder der Geburtsjahrgänge 1969 bis 1978 zusammengestellt, die als Ausgangspunkt spezifischer Fragestellungen genutzt wird. Die Schwerpunkte der vorliegenden Studie liegen bei der Untersuchung einiger Fettstoffwechselfparameter (Adiponektin, Leptin, Triglyceride, HDL-Cholesterin) und der Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests, unter Berücksichtigung einer Insulinresistenz innerhalb der Kohorte von SGA im Verlauf einiger Jahre sowie deren Vergleich mit einer Kohorte normotroph Geborener.

Auf der Basis der dokumentierten Daten zur Geburt und der postnatalen Entwicklung kann die Hypothese Barkers näher analysiert werden.

#### **4.1 Einteilung der SGA**

Die ursprüngliche Einteilung der Patienten der Jahrgänge 1969 bis 1978 erfolgte bereits Mitte der neunziger Jahre nach der Definition von Lubchenco et al. [1], die jedoch nicht die Geburtslänge hypotropher Neugeborener mitberücksichtigt. Die Körperlänge wird zum Zeitpunkt der Geburt meist nur ungenau und nicht nach auxologischen Kriterien gemessen. Dagegen wird im Kreissaal und im Anschluss das Gewicht des Neugeborenen genau dokumentiert, da die Nahrungs- und Gewichtszunahme wesentliche Kriterien für die Beurteilung der Neugeborenenperiode darstellen.

In der Literatur findet man im Gegensatz zu Lubchenco et al. einige Autoren, die sowohl Geburtsgewicht, -länge, Gestationsalter und das Geschlecht in die Einteilung Neugeborener einbeziehen. Zur Ermittlung des Perzentilenwertes des jeweiligen Geburtsgewichtes dienen die Perzentilenkurven von Prader [89].

Die Rostocker Forschungsgruppe um Voigt et al. hat Perzentilenkurven speziell für deutsche Neugeborene entwickelt [91]. Sie bevorzugen ein längenbezogenes Geburtsgewicht zur Einteilung einer hypotrophen fetalen Entwicklung, da diese der Erkennung konstitutionell kleiner Neugeborener dient und deren falsch negative Einordnung als SGA besser verhindert. Bei dem Vergleich mit diesen Kurven hat sich herausgestellt, dass einige unserer Studienteilnehmer, die laut Prader auf der 10. PZT lagen und somit nach der Definition Lubchencos nicht als SGA betrachtet werden, laut Voigt allerdings zwischen der 5. und 10. PZT lagen. Zum Zeitpunkt unserer Kohortenerstellung im Jahr 1996 waren die Daten von Voigt et al. noch nicht publiziert. Nach Voigt liegt die von uns ursprünglich gewählte Grenze der 10. PZT nach Prader deutlich unterhalb der 10. PZT, die für unsere Region und geburtsjahrgangsrelevante Referenzpopulation zutrifft.

#### **4.2 Wachstumshormon-Therapie**

Keiner der Patienten unserer Verlaufsstudie wurde einer Behandlung mit Wachstumshormon (GH) unterzogen, da diese erst seit einigen Jahren etabliert ist [98]. Zu Beginn der siebziger Jahre wurde erstmals der positive Effekt einer GH-Therapie auf das Wachstum kleinwüchsiger Kinder, die als SGA geboren wurden, beschrieben [99]. Bereits seit 2001 ist die GH-Langzeitbehandlung ab dem zweiten Lebensjahr mit einer Dosis von bis zu 0,48 mg/kg KG pro Woche bei SGA ohne Aufholwachstum ( $< -2$  SDS) durch die U.S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassen [98]. Die europäische Zulassungsbehörde EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) hat sich im Juli 2003 zu der Zulassung dieser Therapieform, allerdings erst ab einem Lebensalter von vier Jahren und einer Dosis von 0,035 mg/kg KG pro Tag, entschieden. Sie begründen die Einschränkung bezüglich des Alters bei Therapiebeginn mit einem oftmals zu beobachtenden verzögerten Aufholwachstum zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahr, insbesondere bei Frühgeborenen [100]. Einschlusskriterien für eine GH-Therapie sind ein Geburtsgewicht und/ oder die Geburtslänge unterhalb  $-2$  SDS, ein fehlendes Aufholwachstum bis zu einem Alter von vier Jahren, eine aktuelle Körperlänge unter  $-2,5$  SDS bei einer elternbezogenen Zielkörperlänge von  $-1,0$  SDS und einer Wachstumsrate von  $0$  SDS im vergangenen Lebensjahr. Ausschlusskriterien stellen dagegen eine bestehende Therapie mit wachstumsbeeinträchtigenden Medikamenten, chronische Erkrankungen, Hypothyreose, Syndrome mit vermindertem Körperlängenwachstum, emotionale Deprivation und das

Einsetzen der Pubertät dar [98]. Das Ziel einer Therapie mit Wachstumshormon ist zum einen natürlich die Normalisierung der Körperlänge unter Berücksichtigung der parental Körperlänge [101]. Zum anderen konnte eine über die GH-Langzeittherapie der SGA im frühen Kindesalter hinaus bestehende dauerhafte Senkung der Konzentrationen des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins im Serum sowie die Senkung der systolischen und diastolischen Blutdruckmesswerte im Vergleich mit unbehandelten SGA ohne Aufholwachstum beobachtet werden [102]. Darüber hinaus gibt es Anhaltspunkte über eine Verbesserung des Intelligenzquotienten bei kleinwüchsigen SGA, die einer Wachstumshormontherapie unterzogen wurden [103]. Allerdings konnten in einigen Studien nicht klinisch signifikante, aber dennoch leicht erhöhte Insulin- und HbA1c-Konzentrationen sowie erhöhte Werte bei der Berechnung von HOMA-Index und QUICKI während der Wachstumshormontherapie beobachtet werden [104]. Diese metabolischen Veränderungen scheinen sich aber nach Beendigung der GH-Therapie weitestgehend zu normalisieren. Im Anschluss an eine mehrjährig erfolgte Therapie konnte kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu SGA mit fehlendem Aufholwachstum ohne Wachstumshormontherapie beobachtet werden [102,105]. Allerdings liegen gegenwärtig noch keine Langzeitergebnisse von Erwachsenen, die im Kindesalter einer Therapie mit Wachstumshormon unterzogen wurden, vor, so dass in Zukunft die Durchführung weiterer Studien zu diesem Thema nötig ist [61].

Bei dem bekannten erhöhten Risiko der Entwicklung einer Insulinresistenz und eines Diabetes mellitus Typ 2 in der Gesamtheit der SGA, auch derer, die eine GH-Therapie erhalten haben, scheint dieses Risiko im Laufe des Lebens in der Gruppe der SGA mit spontanem Aufholwachstums dennoch am höchsten zu sein [106,107].

Für die SGA dieser Studie gilt, dass vier der 26 SGA (15 %), aufgrund eines fehlenden Aufholwachstums aus heutiger Sicht für eine Wachstumshormontherapie in Frage gekommen wären. Einerseits hätte so von ihnen eine höhere Körperlänge und andererseits eine Verminderung der Blutdruckmesswerte sowie der Serumlipide im späteren Leben erzielt werden können. Leider liegen uns die Daten zur Beurteilung heute üblicher Ein- und Ausschlusskriterien unserer Patienten aus der Zeit um das vierte Lebensjahr nicht in ausreichender Form vor.

22 unserer ehemaligen SGA zeigten ein spontanes Aufholwachstum und verfügen somit über das größte Risiko in der Gesamtheit der SGA, eine Insulinresistenz und einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln.

In der von uns durchgeführten Studie wiesen vier der 26 Patienten (15%) kein Aufholwachstum innerhalb der ersten zwei Lebensjahre auf. Damit stimmt unsere Gruppenzusammensetzung mit Literaturangaben von 10% ohne Aufholwachstum innerhalb dieses Zeitraumes nahezu überein [108]. Allerdings scheint es verfrüht, die Grenze bei zwei Lebensjahren zur Bestimmung von nachgewiesenem oder fehlendem Aufholwachstum zu ziehen. Aller Wahrscheinlichkeit nach liegt der Anteil der SGA mit gezeigtem Aufholwachstum wesentlich höher, denn es ist damit zu rechnen, dass sich unter den hypotroph geborenen Kindern eine große Zahl von „Spätentwicklern“ befindet. Der bereits genannte Beginn einer Wachstumshormontherapie nach den europäischen Zulassungskriterien der EMEA wird aufgrund eines möglichen verzögerten, spontanen Aufholwachstums erst ab einem Lebensalter von vier Jahren empfohlen [100]. Dies würde bedeuten, dass die in den USA bereits ab dem zweiten Lebensjahr durchgeführte GH-Therapie [98] bei einem Teil der SGA verfrüht durchgeführt wird. Da diese „versteckten“ SGA mit Aufholwachstum aber bereits ein stark erhöhtes Risiko der Entwicklung einer Insulinresistenz und eines Diabetes mellitus Typ 2 in sich tragen, könnte die Durchführung einer Wachstumshormontherapie und die damit verbundenen Nebenwirkungen diese Entwicklung noch verstärken.

#### **4.3 Ergebnisse der Längsschnittstudie**

In der aktuellen Literatur [109,102] ist nur äußerst wenig über die Entwicklung des Metabolismus von SGA über einen längeren Zeitraum zu finden. Meist stammen Daten bezüglich der Entwicklung eines metabolischen Syndroms bei SGA aus Querschnittstudien mit dem direkten Vergleich des Metabolismus einer Gruppe von AGA [64,67,75,110]. Diese können jedoch nicht den Verlauf der Entwicklung, sondern nur die Tatsache vorhandener Unterschiede zwischen diesen Gruppen aufdecken (vgl. 4.4).

Neben Ergebnissen der Längsschnittstudie, die für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms sprechen, wie die Zunahme des BMI (*Tabelle 5*), Anstieg der Nüchterinsulin-Konzentration (*Abb. 1.2, Tabelle 7*), Zunahme des systolischen Blutdrucks (*Abb. 2.1-2.3*) und seitens der weiblichen Patienten eine Zunahme des HbA1c (*Abb. 4*) und des Taillenumfangs (*Tabelle 6*), sind auch einige widersprüchliche Ergebnisse zu beobachten. So hat wider Erwarten die Glukosekonzentration im OGTT bei 60 und 120 Minuten gegenüber der ersten Nachuntersuchung (1999/2002 bis 2004) signifikant abgenommen und der Anteil der Patienten, die zum damaligen Untersuchungszeitpunkt

über eine gestörte Nüchtern glukose oder eine gestörte Glukosetoleranz (*Abb. 1.1*) verfügten, ist gesunken. Diese Ergebnisse sind möglicherweise auf den Wechsel des Gerätes zur Blutzuckermessung (1999: EBIO, 2004: BIOSEN 5030) im Labor der Kinderklinik, in dem der Blutzucker der SGA sowohl in der ersten als auch in der zweiten Nachuntersuchung bestimmt wurde, zurückzuführen.

Die Berechnung des Stichprobenumfangs (vgl. 3.1.7) des Tailenumfangs hat eine Patientenzahl von  $n=34$  Patienten ergeben. Dabei ist davon auszugehen, dass bereits bei der Untersuchung von zusätzlich 11 Patienten (an unserer Längsschnittstudie haben 23 Patienten teilgenommen) unter vergleichbaren Versuchsbedingungen tatsächlich die Möglichkeit bestünde, Unterschiede zwischen den Daten der ersten und zweiten Nachuntersuchung aufzudecken. Die Stichprobenplanung bezüglich der Nüchterinsulin-Konzentration hat einen Stichprobenumfang von  $n=69$ , die des QUICKI von  $n=117$  und die des HOMA-Index von  $n=194$  Patienten ergeben. Aufgrund der Kohorte von Patienten, die 1996 auf unser erstes Anschreiben bezüglich der Erfragung ihrer Körperlänge und der ihrer Eltern reagiert haben (228), wäre die Durchführung einer weiterführenden Studie prinzipiell möglich. Diese muss die Anzahl von Patienten des berechneten Stichprobenumfangs berücksichtigen, wobei man bei deren Durchführung wohl an organisatorische und finanzielle Grenzen stößt. Obwohl die Stichprobenplanung für mögliche vorhandene Unterschiede bezüglich der Entwicklung eines erhöhten diastolischen Blutdrucks einen Stichprobenumfang von  $n=220$  Patienten ergeben hat, ist davon auszugehen, dass trotz dieser hohen Studienteilnehmerzahl keine Differenz zwischen der ersten und zweiten Nachuntersuchung zu finden wäre (vgl. 2.5). Eine mögliche Ursache für die nur minimalen Unterschiede der Ergebnisse zwischen der ersten und zweiten Untersuchung kann durch den geringen zeitlichen Abstand von zwei bis fünf Jahren erklärt werden.

#### **4.4 Diskussion der Ergebnisse der Matched Pairs-Studie**

Die von uns verwendeten Kriterien zur Bildung von Matched Pairs (Geschlecht, Alter, aktuelles Gewicht und Größe) sind bereits im Vorfeld der Veröffentlichung unserer gesamten Daten kritisch beobachtet worden. So wurde angemerkt, dass ein aktuell vergleichbarer BMI von ehemaligen SGA- und AGA-Geborenen im Erwachsenenalter bereits ein starkes Aufholwachstum seitens der SGA voraussetzt. Deshalb, so die Kritiker, verfügen die SGA zum Beispiel über bestimmte Veränderungen von Stoffwechselfparametern, die im Vergleich mit AGA, die dieses Aufholwachstum nicht zeigten, in Richtung eines metabolischen Syndroms weisen und somit zu einer Verfälschung unserer Studienergebnisse führen.

In einer Studie von Jaquet et al., die ebenfalls ehemalige SGA- mit AGA-Geborenen im Erwachsenenalter verglichen haben, wurden im Gegensatz zu unserer Studie keine Matched Pairs gebildet. Die AGA-Kontrollgruppe setzte sich dort aus Probanden zusammen, deren Geburt im Geburtenregister unmittelbar auf die eines hypotroph geborenen Kindes folgte [111]. Aus diesem Grund sind die dort erhobenen Daten nicht direkt mit den unseren zu vergleichen.

Dennoch hat sich sowohl in der Studie von Jaquet et al. als auch in der von uns durchgeführten Studie ein deutlicher Unterschied der Stoffwechsellage beider Gruppen herauskristallisiert.

##### **4.4.1 Kriterien eines metabolischen Syndroms der Matched Pairs-Studie**

###### **4.4.1.1 Insulinstoffwechsel**

Die genauere Analyse des Verlaufs des Insulinspiegels im OGTT der SGA-Patientinnen zeigte vor allem zum Untersuchungszeitpunkt nach zwei Stunden eine Hyperinsulinämie, die im Vergleich mit den Werten weiblicher AGA erst mit Verzögerung wieder sank (*Abb. 8.3, Tabelle 13*). Bei Betrachtung aller Versuchsteilnehmer der Matched Pairs-Studie (*Abb. 8.1, Tabelle 13*) und vor allem bei der separaten Betrachtung der männlichen Patienten (*Abb. 8.2, Tabelle 13*) konnten wir diese Entwicklung nicht beobachten. Dies ist aber mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die niedrige Probandenanzahl von jeweils n=12 SGA und AGA zurückzuführen, da die von uns durchgeführte Stichprobenplanung bereits bei einer Probandenanzahl von jeweils n=32 SGA sowie AGA signifikant höhere Werte der Gesamtinsulin-AUC bei den SGA ergab (vgl. 3.2.9). Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den Resultaten einer Studie, die eine niedrigere Insulinsekretion 21-jähriger SGA im Vergleich mit

gleichaltrigen AGA-Geborenen beobachtet hat [112]. Barkers Hypothese der abnormen Entwicklung der endokrinen Pankreasfunktion infolge intrauteriner Unterernährung können wir aufgrund unserer Ergebnisse ebenfalls nicht unterstützen [113]. Gegen diese Hypothese sprechen außerdem Studienergebnisse, wonach morphologische Unterschiede der Inselzellichte und deren  $\beta$ -Zellanteil fetaler Pankreata weder bei SGA- noch bei AGA-Geborenen nachzuweisen waren [114]. Im Widerspruch zu den Ergebnissen Barkers et al. stehen auch die Resultate einer französischen Studie aus dem Jahr 2004, bei der in einer Kohorte 22jähriger SGA signifikant erhöhte Nüchterninsulinkonzentrationen im Serum im Vergleich zu einer Kontrollgruppe desselben Alters gemessen wurden [111].

Bezüglich der von uns berechneten Größen zur Beschreibung einer Insulinresistenz (HOMA-Index und QUICKI) haben sich keine Unterschiede zwischen SGA und AGA gezeigt. Nach der Stichprobenplanung für den HOMA-Index sind Differenzen mit erhöhten HOMA-Indices seitens der SGA bei einer Studienteilnehmeranzahl von jeweils  $n=81$  SGA und AGA zu erwarten, die allerdings aus bereits unter 4.3 genannten Gründen nur äußerst schwer zu erreichen ist.

#### 4.4.1.2 Blutdruckmesswerte

Im Vergleich der Blutdruckmesswerte zwischen SGA- und AGA-Geborenen zeigten sich speziell bei den SGA-Patientinnen signifikant erhöhte systolische (*Abb. 9.3, Tabelle 14*) und tendenziell erhöhte diastolische Werte (*Abb. 9.6, Tabelle 14*). Die durchgeführte Stichprobenplanung für diastolische Blutdruckmesswerte hat mögliche signifikante Ergebnisse für eine Studienteilnehmerzahl von jeweils  $n=62$  SGA sowie AGA ergeben (vgl. 3.2.9). Obwohl es sich gerade beim systolischen Blutdruck um einen schwankenden und vor allem in Stresssituationen ansteigenden Parameter handelt [115], konnten wir bereits in der SGA-Längsschnittstudie zeigen, dass der systolische Blutdruck in dieser Gruppe im Vergleich zur Voruntersuchung signifikant gestiegen ist (*Abb. 2.1-2.3*).

#### 4.4.1.3 Fettstoffwechsel und Körperfettverteilung

Tendenziell niedrigere Konzentrationen des HDL-Cholesterins lassen sich als Zeichen einer Verschlechterung der Stoffwechsellage seitens der SGA-Geborenen deuten (*Abb. 10.2*). Die Stichprobenplanung bezüglich des HDL-Cholesterins ergibt bereits bei einer

Studienteilnehmeranzahl von jeweils n=24 SGA sowie AGA mögliche Differenzen mit erniedrigten Messwerten der SGA (vgl. 3.2.9).

Im Taillenumfang hingegen unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht (vgl. 3.2.3.5). Bereits Anfang der neunziger Jahre haben andere Studien gezeigt, dass der Fettverteilungstyp einen besseren Vorhersagewert für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt als zum Beispiel das Körpergewicht oder der BMI [116]. In vorangegangenen Arbeiten zu diesem Thema [64,111] wurde die waist-to-hip Ratio (WHR) nach WHO-Definition bestimmt, so dass deren Ergebnisse nicht mit den unseren zu vergleichen sind.

Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass der Spiegel kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Glukoseintoleranz [117], Hypercholesterinämie, Hypertriglycerinämie, Verminderung des HDL-Cholesterin, Hypertonie und Hyperurikämie bei viszeraler Adipositas signifikant höher ist als der bei subkutaner, peripherer Fettleibigkeit [118]. Jaquet et al. konnten in einer Studie eine prozentual gesteigerte Fettmasse bei SGA-Geborenen trotz eines erhöhten BMI in der AGA-Kontrollgruppe nachweisen [75].

Als Erweiterung der Theorie der „fettgewebsspezifischen Kontrolle der Thermogenese“ Dulloos (vgl. 1.4) [62], die auf der Beobachtung der gesteigerten Fettmasse der SGA mit Aufholwachstum beruht, hat sich vor allem gezeigt, dass diese im Vergleich zu AGA-Kindern eine Vermehrung der zentralen Körperfettmasse aufweisen [35,111,119]. Der daraus resultierende erhöhte BMI, der sich auch ins Erwachsenenalter fortzusetzen scheint [75,120], lässt gegenüber SGA ohne Aufholwachstum wiederum eine Steigerung des ohnehin bereits erhöhten Risikos für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms und kardiovaskulärer Erkrankungen vermuten [121].

#### 4.4.2 Adiponektinkonzentrationen

In unserer Studie konnten wir signifikant niedrigere Adiponektinkonzentrationen bei SGA- im Gegensatz zu vergleichbaren AGA-Geborenen feststellen (*Abb. 13.1-13.3*). Dabei waren die Werte derer, die unterhalb der 3. PZT geboren sind, niedriger als die derjenigen, die zwischen der 3. und 10. PZT geboren sind (*Abb. 17.1*). Auch hier waren es wiederum die Frauen, bei denen eine weitaus größere Differenz der Werte zu beobachten war (*Abb. 13.3*).

Cianfarani et al. berichten über bereits im Kindesalter signifikant niedrigere Adiponektinspiegel bei SGA im Vergleich zu normalgewichtigen, aber auch zu

übergewichtigen AGA-Kindern. SGA mit Aufholwachstum zeigten dabei sogar signifikant niedrigere Werte als SGA ohne Aufholwachstum [66].

Bei der geringen Fallzahl von vier SGA ohne Aufholwachstum ließen sich diese Ergebnisse nur tendenziell bestätigen. Wir beobachteten eine größere mittlere Differenz zwischen den Adiponektinkonzentrationen von SGA mit Aufholwachstum und AGA im Vergleich zu der Mittelwertsdifferenz der Serumspiegel von SGA ohne Aufholwachstum und AGA (vgl. 3.5). Diese Ergebnisse lassen eine noch niedrigere Adiponektinkonzentration seitens der SGA mit Aufholwachstum, wie bereits von Cianfarani et al. beobachtet, vermuten.

Die Veränderung des Adiponektinspiegels bei SGA während des Aufholwachstums in der frühen Kindheit ist neben Theorien über bereits intrauterin vorhandene Veränderungen eine weitere mögliche Erklärung der verminderten Adiponektinkonzentrationen bei ehemals hypotroph Geborenen [66]. Andere Autoren vertreten die Hypothese eines eher molekulargenetischen, intrauterinen Ursprungs als mögliche Ursache, die die verminderte Adiponektinkonzentration im Serum von SGA-Geborenen erklären könnte. Sie sehen zum Beispiel eine Erklärung in einer veränderten posttranslationalen Modifikation des Adiponektins oder in einer differentiellen Zusammensetzung verschiedener Adiponektinmoleküle und der dadurch bedingten unterschiedlichen Rezeptoraffinität bei SGA [122,123].

Von signifikant niedrigeren Adiponektinspiegeln bei ehemals small for gestational age-Kindern im jungen Erwachsenenalter im Vergleich zu einer Gruppe von gleichaltrigen AGA berichten ebenfalls Jaquet et al. [67]. Zwischen der Insulinresistenz (dort berechnet als Quotient aus Nüchtern-Insulinspiegel/ Nüchtern-glukose) und dem Adiponektinspiegel der SGA konnten sie keine Abhängigkeit nachweisen. Im Gegensatz dazu lag in der Gruppe der AGA eine negative Korrelation von Adiponektin und Insulinresistenz vor.

Obwohl bei den SGA unserer Studie deutlich höhere Insulinspiegel im Verlauf des OGTT zu beobachten waren und diese Patienten über signifikant niedrigere Adiponektinspiegel verfügten, stellte sich wider Erwarten eine positive Korrelation zwischen Adiponektin und Nüchterninsulin heraus und keine Abhängigkeit zwischen Adiponektin und der Insulin-AUC (gesamt), da die SGA über niedrigere Nüchterninsulinspiegel verfügten als die AGA. Des Weiteren zeigte sich keine Abhängigkeit zwischen den von uns berechneten Größen zur Darstellung einer Insulinresistenz (HOMA-Index und QUICKI) und der Serumkonzentration von

Adiponektin. Darüber hinaus zeigte sich eine negative Korrelation zwischen Adiponektin und IGF-1 der AGA, nicht aber innerhalb der Gruppe der SGA, da diese über weit höhere IGF-1-Spiegel verfügten als die normotroph Geborenen unserer Studie.

Bei Untersuchungen der Adiponektinkonzentrationen, die wir in der größeren Gruppe von Probanden zusätzlich durchgeführt haben (44 Probanden, davon 26 SGA und 18 AGA, vgl. 3.3), konnten wir hochsignifikant positive Zusammenhänge zwischen Geburtsgewicht, -größe, -BMI sowie dem Ponderal-Index und dem Adiponektinspiegel (vgl. *Tabelle 17* und *Abb. 16.1*) im jungen Erwachsenenalter feststellen. Es zeigte sich zwar auch eine signifikante Abhängigkeit vom Gestationsalter, diese scheint aber weniger stark ins Gewicht zu fallen. Außerdem fanden sich wiederum negative Korrelationen zwischen Adiponektin und dem systolischen Blutdruck einerseits, sowie zwischen Adiponektin und IGF-1 andererseits. Zusätzlich konnte bei der Untersuchung dieser größeren Probandenzahl (vgl. 3.3) eine positive Korrelation zwischen Adiponektin und HDL-Cholesterin beobachtet werden (vgl. 3.3.3).

#### 4.4.3 Leptinkonzentrationen

Des Weiteren haben wir in unserer Studie niedrigere Leptinkonzentrationen im Serum der SGA nachgewiesen (*Abb. 14.1-14.3*), wobei sich auch dieser Parameter wiederum nur bei den Frauen signifikant von den Werten weiblicher AGA unterschied (*Abb. 14.3*). Diese Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen von Jaquet et al. überein, die von relativ niedrigen Leptinspiegeln bei SGA im Erwachsenenalter, ausgehend von einer anomalen Regulation der zirkulierenden Leptinkonzentration im Kindesalter, berichten [39]. Sie sehen die verminderten Leptinspiegel als Folge des verringerten intrauterinen Wachstums an, welche sich auf die hormonale Funktion des Fettgewebes auswirkt. Sie vermuten eine Veränderung der Sensitivität der Adipozyten, die während der fetalen und postnatalen Entwicklung entstanden ist. Darüber hinaus sehen sie in der verminderten Leptinkonzentration einen möglichen Zusammenhang mit der häufig beobachteten Entwicklung von Adipositas bei SGA. Sie verweisen dabei auf eine Studie an Pima-Indianern, deren Gewichtszunahme durch niedrige Leptinspiegel begünstigt wird [75,124]. Sie sehen in den verminderten Leptinkonzentrationen eine mögliche Erklärung für erhöhte Insulinspiegel und die sich daraus entwickelnde Insulinresistenz, die bei SGA beziehungsweise IUGR (vgl. 1.1.1) beobachtet werden können [110].

Es bleibt unklar, ob die verminderte Leptinkonzentration ein auslösender Faktor für erhöhte Insulinkonzentrationen ist oder möglicherweise bereits bestehende erhöhte Insulinspiegel für die niedrigen Leptinspiegel verantwortlich sind.

Bei der Untersuchung möglicher Korrelationen der aktuellen Leptinkonzentration und der Geburtsmaße unserer Studienteilnehmer zeigte sich eine starke Abhängigkeit vom Ponderal-Index (vgl. *Abb. 16.2*), dem Geburts-BMI und dem Geburtsgewicht (*Tabelle 18*). Im Gegensatz zum Adiponektin scheint die Leptinkonzentration jedoch unabhängig von der Geburtsgröße oder dem Gestationsalter zu sein (vgl. 3.3.4).

#### 4.4.4 IGF-1-Konzentrationen

Eine Tendenz zu höheren IGF-1-Konzentrationen im Serum der SGA, speziell bei den Patientinnen, zeigte sich im Vergleich mit den AGA (*Abb. 15.3*). Die durchgeführte Stichprobenplanung für diesen Parameter ergab eine Studienteilnehmeranzahl von jeweils n=59 SGA und AGA, bei der mit signifikanten Unterschieden zu rechnen ist (vgl. 3.2.9). Die IGF-1-Spiegel wiesen in der ersten Nachuntersuchung bereits ähnliche Ergebnisse auf. Das IGF-System spielt eine maßgebliche Rolle bei der Regulation des Wachstums beziehungsweise bei dessen Förderung. Verminderte IGF-1-Konzentrationen werden mit einer prä- sowie postnatalen intrauterinen Wachstumsrestriktion und Kindern mit verminderter Wachstumsgeschwindigkeit in Verbindung gebracht [125,126]. Da die SGA unserer Studie jedoch über erhöhte IGF-1-Spiegel verfügten, sprechen diese Resultate möglicherweise für eine IGF-1-Resistenz des Gewebes und stellen somit einen weiteren Risikofaktor für die Entstehung einer gestörten Glukosetoleranz, einer Insulinresistenz und kardiovaskulärer Erkrankungen dar. Für diese Theorie sprechen diverse Studienergebnisse, bei denen eine inverse Korrelation zwischen Geburtsgewicht und IGF-1-Konzentration bei Kindern und bei jungen Frauen im Erwachsenenalter nachgewiesen wurde [127,128]. Gegen diese Theorie sprechen allerdings Resultate anderer Studien, die signifikant erniedrigte IGF-1-Konzentrationen bei SGA im Neugeborenen-, Kindes- und Erwachsenenalter beobachtet haben. Autoren dieser Studien suchen aufgrund dessen einen möglichen Erklärungsansatz für eine Insulinresistenzentwicklung und arteriosklerotische Veränderungen in einem IGF-1-Mangel [83,84,129,130]. Verkauskiene et al. sehen die Ursache dieser kontroversen Untersuchungsergebnisse in der hohen Heterogenität der SGA-Population selbst und der Faktoren, die ursprünglich zu vermindertem intrauterinen Wachstum geführt haben [130].

Einige Autoren sehen das molare Verhältnis von IGF-1 zu IGFBP-3 (Insulin like growth factor binding protein-3) als Ausdruck der Aktivität des IGF-1 an [131]. Eine ausreichende Aktivität von IGF-1 senkt signifikant den BMI, die Körperfettmasse, die Triglyceridkonzentration im Serum, die Konzentration an freien Fettsäuren und den LDL-Cholesterinspiegel. Außerdem erhöht sie die Insulinsensitivität der Gewebe [132]. Da wir das IGFBP-3 in unserer Studie nicht bestimmt haben, ist es uns nach dieser Aktivitätsbeurteilung des IGF-1 (IGF-1/IGFBP-3) leider nicht möglich, eine Aussage diesbezüglich zu machen. Es besteht aber die Möglichkeit, dass neben der erhöhten Konzentration des IGF-1 auch die des IGFBP-3 unserer Patienten erhöht ist und damit eine verminderte Aktivität des IGF-1 vorliegt.

Bezogen auf unsere Patientengruppe mit erhöhten IGF-1-Konzentrationen wären Informationen über eventuell ebenfalls erhöhte Wachstumshormonspiegel, möglicherweise in Form der Messung einer GH-Ausschüttung über 24 Stunden, sehr interessant.

#### **4.5 Korrelationen von Geburtsparametern und Merkmalen eines metabolischen Syndroms**

In der Untersuchung mit erweiterter Probandenanzahl (vgl. 3.3) korrelierten des Weiteren der Geburts-BMI sowie der Ponderal-Index positiv mit dem Nüchterninsulinspiegel und folglich auch mit dem HOMA-Index (vgl. 3.3.1), da die SGA trotz erhöhter Insulinkonzentrationen im Verlauf des OGTT über verminderte Nüchterninsulinspiegel verfügten (vgl.3.2.3.2).

Es zeigte sich außerdem eine negative Korrelation zwischen den Geburtsmaßen wie Geburtsgröße, -gewicht, -BMI und dem Ponderal-Index einerseits und dem systolischen Blutdruck andererseits. Eine Abhängigkeit vom Gestationsalter hingegen war nicht zu beobachten (vgl. 3.3.1).

Zur Berechnung der Korrelationen relevanter Parameter des metabolischen Syndroms und einiger kardiovaskulärer Risikofaktoren mit den Geburtsparametern haben wir unter anderem den in der Klinik nur selten gebrauchten Ponderal-Index verwendet (vgl. 3.3). Da dieser allerdings die bei Neugeborenen vorhandene größere Körperoberfläche im Vergleich zu ihrem Körpergewicht exakter als der in der Erwachsenenmedizin gebräuchliche BMI berücksichtigt, haben wir uns entschieden, auch diesen in unsere Berechnungen mit einzuschließen.

#### **4.6 Fazit**

Die von uns erhobenen Daten betonen die über lange Zeit unterschätzte endokrine Funktion und Bedeutung des Fettgewebes. Die unter anderem von uns nachgewiesenen verminderten Konzentrationen von Adiponektin (vgl. 3.2.6) und Leptin (vgl. 2.3.7), aber auch die in der Literatur beschriebenen Polymorphismen des PPAR- $\gamma$ 2-Gens [56] bei ehemaligen SGA lassen eine Dystrophie vor allem des nachweislich vermehrten viszeralen Fettgewebes [35,111,119] vermuten. Um dem Phänomen der Entwicklung eines metabolischen Syndroms innerhalb dieses Patientengutes näher auf den Grund gehen zu können, sollte in Zukunft ein Forschungsschwerpunkt auf die molekulare Untersuchung des Fettgewebes als hormonbildendes Organ gelegt werden. Dabei sollte insbesondere die Expression der genannten Adipozytokine untersucht werden.

Außerdem sollte ein weiteres Augenmerk auf die Rolle des IGF-1 sowie dessen Bindungsproteine gerichtet werden, um der Ursache für die uneinheitliche Serumkonzentration in der Allgemeinheit der SGA näher zu kommen. Ein Grund für eine erhöhte IGF-1-Konzentration, wie sie bei den SGA unserer Studie nachzuweisen war (vgl.3.2.8), stellt eine mögliche IGF-1-Resistenz der Zielgewebe dar. Diese kann beispielsweise infolge eines veränderten IGF-1-Rezeptors, eines IGF-1-Rezeptormangels oder einer gestörten Signaltransduktion zustande kommen.

Trotz unserer Studienergebnisse ist die Ursache der metabolischen Unterschiede zwischen ehemals hypotroph und eutroph Geborenen sicherlich auch stark von perinataler Überernährung und den Lebens- und Ernährungsgewohnheiten in den folgenden Lebensjahren abhängig. Die multigenetische Disposition für die Entwicklung einer Insulinresistenz spielt mit großer Wahrscheinlichkeit ebenfalls eine bedeutende Rolle.

Im Gegensatz zu den aktuellen Empfehlungen der Gesellschaft für pädiatrische Endokrinologie von 2007, die spezielle Screening- beziehungsweise Lebensstilberatungsprogramme für SGA als nicht notwendig erachten [61], sehen wir gerade darin eine Chance zur Minimierung der Morbidität von SGA im Erwachsenenalter. Mit dem Wissen über deren mögliche metabolische Veränderungen sollte daher zum einen ein gesteigerter Wert auf die Primärprävention vor und während der Schwangerschaft gelegt werden. Dabei sind vor allem eine bessere Aufklärung zukünftiger Mütter, ein gesunder Lebenswandel und regelmäßige Schwangerschaftskontrollen hinsichtlich der kindlichen intrauterinen Versorgung und des mütterlichen Glukosestoffwechsels nötig. Zur Vermeidung eines oft unerkannten

Gestationsdiabetes sollte ein klassischer OGTT während der Schwangerschaft bereits im ersten Schwangerschaftstrimenon durchgeführt werden. Zum anderen sollte eine postnatale Überernährung eines hypotrophen Säuglings vermieden werden. Muttermilch oder alternativ normokalorische Nahrungsmittel stellen eine adäquate Ernährungsform der SGA im Säuglingsalter dar. Regelmäßige Untersuchungen bezüglich der Entwicklung der SGA im Kindesalter sollten unbedingt durchgeführt und bei bestehender Indikation sollte eine Therapie mit Wachstumshormon zur Minimierung möglicher Komplikationen eingeleitet werden. Wir empfehlen außerdem eine Aufklärung der ehemals SGA-Geborenen selbst zur möglichen Vermeidung beziehungsweise zur Reduktion von Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen und eines metabolischen Syndroms.

## **5. Zusammenfassung**

Der Begriff SGA wird oft mit der Entwicklung eines metabolischen Syndroms in Verbindung gebracht. In einer Längsschnittstudie des Universitätsklinikums Magdeburg, die sich mit der metabolischen Entwicklung einer Gruppe 23 SGA-Geborener im jungen Erwachsenenalter beschäftigt hat, konnte im Untersuchungsabstand von nur zwei bis fünf Jahren eine Zunahme einiger Risikofaktoren beobachtet werden. So kam es zum Anstieg des Nüchterninsulins (29,00 vs. 36,48 pmol/l,  $p=0,066$ ), des BMI (1.NU vs. 2.NU: 22,2 vs. 23,2 kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,009$ ) und des systolischen Blutdrucks (126 vs. 134 mmHg,  $p=0,050$ ) innerhalb dieses Zeitraums. Bei den weiblichen SGA waren außerdem eine Taillenumfangszunahme (70,8 vs. 74,0 cm,  $p=0,083$ ) und ein Anstieg des HbA1c (4,83 vs. 5,36%,  $p=0,003$ ) nachweisbar.

12 der SGA wurden darüber hinaus mit einer nach Alter, Größe, Gewicht, BMI und geografischer Herkunft adaptierten Gruppe von 12 AGA verglichen. Es resultierten erniedrigte HDL-Cholesterinkonzentrationen (SGA vs. AGA: 1,57 vs. 1,78 mmol/l,  $p=0,084$ ) und erhöhte systolische Blutdruckmesswerte (137 vs. 115 mmHg,  $p<0,001$ ) als Risikofaktoren eines metabolischen Syndroms seitens der SGA. Bei den SGA zeigten sich signifikant erniedrigte Adiponektin- (1,95 vs. 9,15 µg/ml,  $p=0,003$ ) und Leptinkonzentrationen (12,41 vs. 23,96 ng/ml,  $p=0,030$ ), die ebenfalls als erhöhte Risikofaktoren für die Entstehung einer gestörten Glukosetoleranz, einer Insulinresistenz und kardiovaskulärer Erkrankungen anzusehen sind. Bei den weiblichen SGA konnten darüber hinaus tendenziell erhöhte IGF-1-Konzentrationen (243 vs. 182 µg/l,  $p=0,072$ ) festgestellt werden, die gegebenenfalls als Zeichen einer IGF-1-Resistenz des Gewebes zu werten sind und das Risiko der Entwicklung der oben genannten Konsequenzen noch steigern.

Diese Ergebnisse betonen die Bedeutung des Fettgewebes als endokrines Organ. Die Resultate lassen eine Dystrophie des Fettgewebes ehemals SGA-Geborener vermuten. Diese Annahme liefert einen möglichen Erklärungsansatz für die Entstehung eines metabolischen Syndroms und unterstreicht die Relevanz präventiver Maßnahmen zur Reduktion der Anzahl vermeidbarer Geburten hypotropher Neugeborener. Außerdem betont sie die Notwendigkeit, ehemals SGA-Geborene in Screeningprogramme hinsichtlich der Lebensumstände und hormoneller sowie metabolischer Parameter einzubringen, um Risikofaktoren für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms und kardiovaskulärer Folgeerkrankungen im Erwachsenenalter zu minimieren oder diese gegebenenfalls zu erkennen und Maßnahmen einzuleiten.

## **6. Literaturverzeichnis**

- [1] Lubchenco, L.O., Hansman, C., Dressler, M., Boyd, E.: *Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation.* Pediatrics. 1963 32. 793-800
- [2] Verkauskiene, R., Albertsson, W.K., Niklasson, A.: *Variation in size at birth in infants born small for gestational age in Lithuania.* Acta Paediatr. 2002 91. 329-334
- [3] Wollmann, H.A.: *Intrauterine growth restriction: definition and etiology.* Horm Res. 1998 49 Suppl;2. 1-6
- [4] Jaquet, D., Swaminathan, S., Alexander, G.R., Czernichow, P., Collin, D., Salihu, H.M., Kirby, R.S., Levy-Marchal, C.: *Significant paternal contribution to the risk of small for gestational age.* BJOG. 2005 112. 153-159
- [5] Langhoff-Roos, J., Lindmark, G., Gustavson, K.H., Gebre-Medhin, M., Meirik, O.: *Relative effect of parental birth weight on infant birth weight at term.* Clin Genet. 1987 32. 240-248
- [6] Ounsted, M., Scott, A., Ounsted, C.: *Transmission through the female line of a mechanism constraining human fetal growth.* Ann Hum Biol. 1986 13. 143-151
- [7] Klebanoff, M.A., Mednick, B.R., Schulsinger, C., Secher, N.J., Shiono, P.H.: *Father's effect on infant birth weight.* Am J Obstet Gynecol. 1998 178. 1022-1026
- [8] Thompson, J.M., Clark, P.M., Robinson, E., Becroft, D.M., Pattison, N.S., Glavish, N., Pryor, J.E., Wild, C.J., Rees, K., Mitchell, E.A.: *Risk factors for small-for-gestational-age babies: The Auckland Birthweight Collaborative Study.* J Paediatr Child Health. 2001 37. 369-375
- [9] Villar, J. und Belizan, J.M.: *The relative contribution of prematurity and fetal growth retardation to low birth weight in developing and developed societies.* Am J Obstet Gynecol. 1982 143. 793-798
- [10] Cnattingius, S., Forman, M.R., Berendes, H.W., Isotalo, L.: *Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome. A population-based study.* JAMA. 1992 268. 886-890
- [11] Godfrey, K., Robinson, S., Barker, D.J., Osmond, C., Cox, V.: *Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth.* BMJ. 1996 312. 410-414

- [12] O'Callaghan, M.J., Harvey, J.M., Tudehope, D.I., Gray, P.H.: *Aetiology and classification of small for gestational age infants*. J Paediatr Child Health. 1997 33. 213-218
- [13] Rivera-Rueda, M.A., Barranco-Jaubert, A., Mas-Munoz, L., Cardona-Perez, A., Udaeta-Mora, E.: *Child of insulin-dependent diabetic mother: neonatal impact*. Bol Med Hosp Infant Mex. 1993 50. 321-327
- [14] Van, d.Veyver, I., Ni, J., Bowles, N., Carpenter, R.J., Jr., Weiner, C.P., Yankowitz, J., Moise, K.J., Jr., Henderson, J., Towbin, J.A.: *Detection of intrauterine viral infection using the polymerase chain reaction*. Mol Genet Metab. 1998 63. 85-95
- [15] Haddad, B. und Sibai, B.M.: *Chronic hypertension in pregnancy*. Ann Med. 1999 31. 246-252
- [16] Wen, S.W., Kramer, M.S., Usher, R.H.: *Comparison of birth weight distributions between Chinese and Caucasian infants*. Am J Epidemiol. 1995 141. 1177-1187
- [17] Wang, X., Zuckerman, B., Coffman, G.A., Corwin, M.J.: *Familial aggregation of low birth weight among whites and blacks in the United States*. N Engl J Med. 1995 333. 1744-1749
- [18] Kleinman, J.C. und Kessel, S.S.: *Racial differences in low birth weight. Trends and risk factors*. N Engl J Med. 1987 317. 749-753
- [19] Snijders, R.J., Sherrod, C., Gosden, C.M., Nicolaides, K.H.: *Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities*. Am J Obstet Gynecol. 1993 168. 547-555
- [20] Pollack, R.N. und Divon, M.Y.: *Intrauterine growth retardation: definition, classification, and etiology*. Clin Obstet Gynecol. 1992 35. 99-107
- [21] Lockwood, C.J. und Weiner, S.: *Assessment of fetal growth*. Clin Perinatol. 1986 13. 3-35
- [22] Zhang, J., Cai, W.W., Lee, D.J.: *Occupational hazards and pregnancy outcomes*. Am J Ind Med. 1992 21. 397-408
- [23] Casalino, M.: *Intrauterine growth retardation: a neonatologist's approach*. J Reprod Med. 1975 14. 248-250

- [24] Marsal, K., Persson, P.H., Larsen, T., Lilja, H., Selbing, A., Sultan, B.: *Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights.* Acta Paediatr. 1996 85. 843-848
- [25] de Jong, C.L., Gardosi, J., Dekker, G.A., Colenbrander, G.J., van Geijn, H.P.: *Application of a customised birthweight standard in the assessment of perinatal outcome in a high risk population.* Br J Obstet Gynaecol. 1998 105. 531-535
- [26] Regev, R.H., Lusky, A., Dolfin, T., Litmanovitz, I., Arnon, S., Reichman, B.: *Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study.* J Pediatr. 2003 143. 186-191
- [27] Lubchenco, L.O. und Bard, H.: *Incidence of hypoglycemia in newborn infants classified by birth weight and gestational age.* Pediatrics. 1971 47. 831-838
- [28] Low, J.A., Pancham, S.R., Worthington, D., Boston, R.W.: *The incidence of fetal asphyxia in six hundred high-risk monitored pregnancies.* Am J Obstet Gynecol. 1975 121. 456-459
- [29] Meberg, A.: *Haemoglobin concentrations and erythropoietin levels in appropriate and small for gestational age infants.* Scand J Haematol. 1980 24. 162-168
- [30] Silverman, W.A. und Sinclair, J.C.: *Temperature regulation in the newborn infant.* N Engl J Med. 1966 274. 146-148
- [31] Apgar, V.: *A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant.* Curr Res Anesth Analg. 1953 32. 260-267
- [32] Oditia, J.C., Omene, J.A., Okolo, A.A.: *Gastro-oesophageal reflux in Nigerian newborn infants.* Trop Geogr Med. 1984 36. 169-173
- [33] Boguszewski, M., Bjarnason, R., Jansson, C., Rosberg, S., Albertsson-Wikland, K.: *Hormonal status of short children born small for gestational age.* Acta Paediatr Suppl. 1997 423. 189-192
- [34] Vohr, B.R., Garcia, C.C., Oh, W.: *Language development of low-birthweight infants at two years.* Dev Med Child Neurol. 1988 30. 608-615
- [35] Barker, D.J., Hales, C.N., Fall, C.H., Osmond, C., Phipps, K., Clark, P.M.: *Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth.* Diabetologia. 1993 36. 62-67

- [36] Cook, J.T., Levy, J.C., Page, R.C., Shaw, J.A., Hattersley, A.T., Turner, R.C.: *Association of low birth weight with beta cell function in the adult first degree relatives of non-insulin dependent diabetic subjects*. *BMJ*. 1993 306. 302-306
- [37] Barker, D.J. und Clark, P.M.: *Fetal undernutrition and disease in later life*. *Rev Reprod*. 1997 2. 105-112
- [38] Hales, C.N.: *Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance in adulthood: the "thrifty phenotype" hypothesis revisited*. *Acta Paediatr Suppl*. 1997 422. 73-77
- [39] Phillips, D.I., Barker, D.J., Hales, C.N., Hirst, S., Osmond, C.: *Thinness at birth and insulin resistance in adult life*. *Diabetologia*. 1994 37. 150-154
- [40] Godfrey, K.M. und Barker, D.J.: *Fetal nutrition and adult disease*. *Am J Clin Nutr*. 2000 71. 1344-1352
- [41] Hofman, P.L., Cutfield, W.S., Robinson, E.M., Bergman, R.N., Menon, R.K., Sperling, M.A., Gluckman, P.D.: *Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 82. 402-406
- [42] Reaven, G.M.: *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease*. *Diabetes*. 1988 37. 1595-1607
- [43] Alberti, K.G. und Zimmet, P.Z.: *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation*. *Diabet Med*. 1998 15. 539-553
- [44] *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. *JAMA*. 2001 285. 2486-2497
- [45] Grundy, S.M., Brewer, H.B., Jr., Cleeman, J.I., Smith, S.C., Jr., Lenfant, C.: *Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 24. 13-18
- [46] Albertsson-Wikland, K. und Karlberg, J.: *Postnatal growth of children born small for gestational age*. *Acta Paediatr Suppl*. 1997 423. 193-195

- [47] Colle, E., Schiff, D., Andrew, G., Bauer, C.B., Fitzhardinge, P.: *Insulin responses during catch-up growth of infants who were small for gestational age*. Pediatrics. 1976 57. 363-371
- [48] Dulloo, A.G., Jacquet, J., Montani, J.P.: *Pathways from weight fluctuations to metabolic diseases: focus on maladaptive thermogenesis during catch-up fat*. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002 Suppl;2. 46-57
- [49] Ong, K.K. und Dunger, D.B.: *Birth weight, infant growth and insulin resistance*. Eur J Endocrinol. 2004 151 Suppl;3. 131-139
- [50] Lucas, A., Fewtrell, M.S., Cole, T.J.: *Fetal origins of adult disease-the hypothesis revisited*. BMJ. 1999 319. 245-249
- [51] Sandhu, M.S., Heald, A.H., Gibson, J.M., Cruickshank, J.K., Dunger, D.B., Wareham, N.J.: *Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study*. Lancet. 2002 359. 1740-1745
- [52] McCallum, R.W., Petrie, J., Dominiczak, A.F., Connell, J.M.: *Growth hormone deficiency and vascular risk*. Clin Endocrinol (Oxf). 2002 57. 11-24
- [53] Plagemann, A., Harder, T., Rake, A., Voits, M., Fink, H., Rohde, W., Dorner, G.: *Perinatal elevation of hypothalamic insulin, acquired malformation of hypothalamic galaninergic neurons, and syndrome x-like alterations in adulthood of neonatally overfed rats*. Brain Res. 1999 836. 146-155
- [54] Neel, J.V.: *Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? 1962*. Bull World Health Organ. 1999 77. 694-703
- [55] Dabelea, D., Hanson, R.L., Lindsay, R.S., Pettitt, D.J., Imperatore, G., Gabir, M.M., Roumain, J., Bennett, P.H., Knowler, W.C.: *Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships*. Diabetes. 2000 49. 2208-2211
- [56] Eriksson, J.G., Lindi, V., Uusitupa, M., Forsen, T.J., Laakso, M., Osmond, C., Barker, D.J.: *The effects of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene on insulin sensitivity and insulin metabolism interact with size at birth*. Diabetes. 2002 51. 2321-2324
- [57] Jaquet, D., Tregouet, D.A., Godefroy, T., Nicaud, V., Chevenne, D., Tiret, L., Czernichow, P., Levy-Marchal, C.: *Combined effects of genetic and environmental factors on insulin resistance associated with reduced fetal growth*. Diabetes. 2002 51. 3473-3478

- [58] Dörner, G., Hagen, N., Witthuhn, W.: *Early postnatal overfeeding as an etiopathogenetic factor in adult obesity*. Acta Biol Med Ger. 1976 35. 799-803
- [59] Moore, S.E., Halsall, I., Howarth, D., Poskitt, E.M., Prentice, A.M.: *Glucose, insulin and lipid metabolism in rural Gambians exposed to early malnutrition*. Diabet Med. 2001 18. 646-653
- [60] Owen, C.G., Martin, R.M., Whincup, P.H., Smith, G.D., Cook, D.G.: *Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence*. Pediatrics. 2005 115. 1367-1377
- [61] Clayton, P.E., Cianfarani, S., Czernichow, P., Johannsson, G., Rapaport, R., Rogol, A.: *Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society*. J Clin Endocrinol Metab. 2007 92. 804-810
- [62] Dulloo, A.G. und Jaquet, J.: *An adipose-specific control of thermogenesis in body weight regulation*. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001 25 Suppl;5. 22-29
- [63] Dulloo, A.G.: *Regulation of fat storage via suppressed thermogenesis: a thrifty phenotype that predisposes individuals with catch-up growth to insulin resistance and obesity*. Horm Res. 2006 65 Suppl;3. 90-97
- [64] Levy-Marchal, C. und Jaquet, D.: *Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age*. Pediatr Diabetes. 2004 5. 147-153
- [65] Iniguez, G., Soto, N., Avila, A., Salazar, T., Ong, K., Dunger, D., Mericq, V.: *Adiponectin levels in the first two years of life in a prospective cohort: relations with weight gain, leptin levels and insulin sensitivity*. J Clin Endocrinol Metab. 2004 89. 5500-5503
- [66] Cianfarani, S., Martinez, C., Maiorana, A., Scire, G., Spadoni, G.L., Boemi, S.: *Adiponectin levels are reduced in children born small for gestational age and are inversely related to postnatal catch-up growth*. J Clin Endocrinol Metab. 2004 89. 1346-1351
- [67] Jaquet, D., Deghmoun, S., Chevenne, D., Czernichow, P., Levy-Marchal, C.: *Low serum adiponectin levels in subjects born small for gestational age: impact on insulin sensitivity*. Int J Obes (Lond). 2006 30. 83-87
- [68] Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K., Mori, Y., Ide, T., Murakami, K., Tsuboyama-Kasaoka, N., Ezaki, O., Akanuma, Y., Gavrilova, O., Vinson, C., Reitman, M.L., Kagechika, H., Shudo, K., Yoda, M.,

- Nakano, Y., Tobe, K., Nagai, R., Kimura, S., Tomita, M., Froguel, P., Kadowaki, T.: *The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity.* Nat Med. 2001 7. 941-946
- [69] Hu, E., Liang, P., Spiegelman, B.M.: *AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity.* J Biol Chem. 1996 271. 10697-10703
- [70] Ouchi, N., Ohishi, M., Kihara, S., Funahashi, T., Nakamura, T., Nagaretani, H., Kumada, M., Ohashi, K., Okamoto, Y., Nishizawa, H., Kishida, K., Maeda, N., Nagasawa, A., Kobayashi, H., Hiraoka, H., Komai, N., Kaibe, M., Rakugi, H., Ogihara, T., Matsuzawa, Y.: *Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity.* Hypertension. 2003 42. 231-234
- [71] Trujillo, M.E. und Scherer, P.E.: *Adiponectin--journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome.* J Intern Med. 2005 257. 167-175
- [72] Gil-Campos, M., Canete, R., Gil, A.: *Hormones regulating lipid metabolism and plasma lipids in childhood obesity.* Int J Obes Relat Metab Disord. 2004 28 Suppl;3. 75-80
- [73] Kharroubi, I., Rasschaert, J., Eizirik, D.L., Cnop, M.: *Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells.* Biochem Biophys Res Commun. 2003 312. 1118-1122
- [74] Goldstein, B.J. und Scalia, R.: *Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function.* J Clin Endocrinol Metab. 2004 89. 2563-2568
- [75] Jaquet, D., Gaboriau, A., Czernichow, P., Levy-Marchal, C.: *Relatively low serum leptin levels in adults born with intra-uterine growth retardation.* Int J Obes Relat Metab Disord. 2001 25. 491-495
- [76] Jaquet, D., Leger, J., Tabone, M.D., Czernichow, P., Levy-Marchal, C.: *High serum leptin concentrations during catch-up growth of children born with intrauterine growth retardation.* J Clin Endocrinol Metab. 1999 84. 1949-1953
- [77] Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., Friedman, J.M.: *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue.* Nature. 1994 372. 425-432
- [78] Masuzaki, H., Ogawa, Y., Isse, N., Satoh, N., Okazaki, T., Shigemoto, M., Mori, K., Tamura, N., Hosoda, K., Yoshimasa, Y.: *Human obese gene expression. Adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue.* Diabetes. 1995 44. 855-858

- [79] Ceddia, R.B., William, W.N., Jr., Curi, R.: *Comparing effects of leptin and insulin on glucose metabolism in skeletal muscle: evidence for an effect of leptin on glucose uptake and decarboxylation*. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999 23. 75-82
- [80] Zigman, J.M. und Elmquist, J.K.: *Minireview: From anorexia to obesity--the yin and yang of body weight control*. Endocrinology. 2003 144. 3749-3756
- [81] Montague, C.T., Farooqi, I.S., Whitehead, J.P., Soos, M.A., Rau, H., Wareham, N.J., Sewter, C.P., Digby, J.E., Mohammed, S.N., Hurst, J.A., Cheetham, C.H., Earley, A.R., Barnett, A.H., Prins, J.B., O'Rahilly, S.: *Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans*. Nature. 1997 387. 903-908
- [82] Clement, K., Vaisse, C., Lahlou, N., Cabrol, S., Pelloux, V., Cassuto, D., Gormelen, M., Dina, C., Chambaz, J., Lacorte, J.M., Basdevant, A., Bougneres, P., Lebouc, Y., Froguel, P., Guy-Grand, B.: *A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction*. Nature. 1998 392. 398-401
- [83] Leger, J., Noel, M., Limal, J.M., Czernichow, P.: *Growth factors and intrauterine growth retardation. II. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF) I, and IGF-binding protein 3 levels in children with intrauterine growth retardation compared with normal control subjects: prospective study from birth to two years of age. Study Group of IUGR*. Pediatr Res. 1996 40. 101-107
- [84] Johnston, L.B., Dahlgren, J., Leger, J., Gelande, L., Savage, M.O., Czernichow, P., Wikland, K.A., Clark, A.J.: *Association between insulin-like growth factor I (IGF-I) polymorphisms, circulating IGF-I, and pre- and postnatal growth in two European small for gestational age populations*. J Clin Endocrinol Metab. 2003 88. 4805-4810
- [85] de Zegher, Z.F., Kimpen, J., Raus, J., Vanderschueren-Lodeweyckx, M.: *Hypersomatotropism in the dysmature infant at term and preterm birth*. Biol Neonate. 1990 58. 188-191
- [86] Van den Berghe, B.G. und de Zegher, Z.F.: *Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment*. Crit Care Med. 1996 24. 1580-1590
- [87] Grunt, J.A., Howard, C.P., Daughaday, W.H.: *Comparison of growth and somatomedin C responses following growth hormone treatment in children with small-for-date short stature, significant idiopathic short stature and hypopituitarism*. Acta Endocrinol (Copenh). 1984 106. 168-174

- [88] Vaessen, N., Heutink, P., Janssen, J.A., Witteman, J.C., Testers, L., Hofman, A., Lamberts, S.W., Oostra, B.A., Pols, H.A., van Duijn, C.M.: *A polymorphism in the gene for IGF-I: functional properties and risk for type 2 diabetes and myocardial infarction*. Diabetes. 2001 50. 637-642
- [89] Prader, A., Largo, R.H., Molinari, L., Issler, C.: *Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development*. Helv Paediatr Acta Suppl. 1989 52. 1-125
- [90] Fricke C, Riebenstahl O.: *Körperlänge, Gewicht und Kopfumfang von hypotrophen Früh- und Neugeborenen in den ersten Lebensjahren und Körperhöhe im Erwachsenenalter*. Promotion. Otto-von-Guericke Universität Magdeburg 2007.
- [91] Voigt, M., Schneider, K.T., Jahrig, K.: *Analysis of a 1992 birth sample in Germany. 1: New percentile values of the body weight of newborn infants*. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1996 56. 550-558
- [92] *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care. 1997 20. 1183-1197
- [93] Yalow, R.S. und Berson, S.A.: *Immunoassay of endogenous plasma insulin in man*. 1960. Obes Res. 1996 4. 583-600
- [94] Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F., Turner, R.C.: *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia. 1985 28. 412-419
- [95] Katz, A., Nambi, S.S., Mather, K., Baron, A.D., Follmann, D.A., Sullivan, G., Quon, M.J.: *Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans*. J Clin Endocrinol Metab. 2000 85. 2402-2410
- [96] Pereira, M.A., Kartashov, A.I., Ebbeling, C.B., Van, H.L., Slattery, M.L., Jacobs, D.R., Jr., Ludwig, D.S.: *Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis*. Lancet. 2005 365. 36-42
- [97] Skidmore, P.M. und Yarnell, J.W.: *The obesity epidemic: prospects for prevention*. QJM. 2004 97. 817-825
- [98] Lee, P.A., Chernausk, S.D., Hokken-Koelega, A.C., Czernichow, P.: *International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development*

*conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001.* Pediatrics. 2003 111. 1253-1261

- [99] Tanner, J.M., Whitehouse, R.H., Hughes, P.C., Vince, F.P.: *Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children, with growth hormone deficiency, low birthweight, inherited smallness, Turner's syndrome, and other complaints.* Arch Dis Child. 1971 46. 745-782
- [100] Saenger, P., Czernichow, P., Hughes, I., Reiter, E.O.: *Small for gestational age: short stature and beyond.* Endocr Rev. 2007 28. 219-251
- [101] de Zehger, Z.F., Albertsson-Wikland, K., Wollmann, H.A., Chatelain, P., Chaussain, J.L., Lofstrom, A., Jonsson, B., Rosenfeld, R.G.: *Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years.* J Clin Endocrinol Metab. 2000 85. 2816-2821
- [102] van Dijk, D.M., Bannink, E.M., van Pareren, Y.K., Mulder, P.G., Hokken-Koelega, A.C.: *Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone-treated young adults born small for gestational age (sga) and untreated short SGA controls.* J Clin Endocrinol Metab. 2007 92. 160-165
- [103] van Pareren, Y.K., Duivenvoorden, H.J., Slijper, F.S., Koot, H.M., Hokken-Koelega, A.C.: *Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone therapy in children born small for gestational age.* J Clin Endocrinol Metab. 2004 89. 5295-5302
- [104] Cutfield, W.S., Lindberg, A., Rapaport, R., Wajnrajch, M.P., Saenger, P.: *Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis.* Horm Res. 2006 65 Suppl;3. 153-159
- [105] van Dijk, P.Y., Mulder, P., Houdijk, M., Jansen, M., Reeser, M., Hokken-Koelega, A.: *Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial.* J Clin Endocrinol Metab. 2003 88. 3584-3590
- [106] Ong, K.K., Ahmed, M.L., Emmett, P.M., Preece, M.A., Dunger, D.B.: *Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study.* BMJ. 2000 320. 967-971
- [107] Ong, K.K., Petry, C.J., Emmett, P.M., Sandhu, M.S., Kiess, W., Hales, C.N., Ness, A.R., Dunger, D.B.: *Insulin sensitivity and secretion in normal children*

*related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels.* Diabetologia. 2004 47. 1064-1070

- [108] Wollmann, H.A.: *Intrauterine Wachstumsretardierung: Die Behandlung des Kleinwuchses mit Wachstumshormon. SGA-Syndrom, Ursachen und Folgen.* 154-161. S. Zabransky (Hrsg.), Jonas Verlag, Marburg 2003.
- [109] Potau, N., Gussinye, M., Sanchez, U.C., Rique, S., Vicens-Calvet, E., Carrascosa, A.: *Hyperinsulinemia in pre- and post-pubertal children born small for gestational age.* Horm Res. 2001 56. 146-150
- [110] Jaquet, D., Gaboriau, A., Czernichow, P., Levy-Marchal, C.: *Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation.* J Clin Endocrinol Metab. 2000 85. 1401-1406
- [111] Jaquet, D., Deghmoun, S., Chevenne, D., Collin, D., Czernichow, P., Levy-Marchal, C.: *Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth.* Diabetologia. 2005 48. 849-855
- [112] Phillips, D.I., Hirst, S., Clark, P.M., Hales, C.N., Osmond, C.: *Fetal growth and insulin secretion in adult life.* Diabetologia. 1994 37. 592-596
- [113] Hales, C.N., Barker, D.J., Clark, P.M., Cox, L.J., Fall, C., Osmond, C., Winter, P.D.: *Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64.* BMJ. 1991 303. 1019-1022
- [114] Beringue, F., Blondeau, B., Castellotti, M.C., Breant, B., Czernichow, P., Polak, M.: *Endocrine pancreas development in growth-retarded human fetuses.* Diabetes. 2002 51. 385-391
- [115] Groen, J.J., Hansen, B., Herrmann, J.M., Schafer, H., Schmidt, T.H., Selbmann, K.H., von, U.T., Weckmann, P.: *Effects of experimental emotional stress and physical exercise on the circulation in hypertensive patients and control subjects.* J Psychosom Res. 1982 26. 141-154
- [116] Koziel, S. und Jankowska, E.A.: *Birthweight and stature, body mass index and fat distribution of 14-year-old Polish adolescents.* J Paediatr Child Health. 2002 38. 55-58
- [117] Busetto, L., Digiato, M., Dalla, M.P., Carraro, R., Enzi, G.: *Omental and epigastric adipose tissue lipolytic activity in human obesity. Effect of abdominal fat distribution and relationship with hyperinsulinemia.* Horm Metab Res. 1993 25. 365-371

- [118] Despres, J.P.: *Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome?* Ann Med. 2006 38. 52-63
- [119] Ravelli, G.P., Stein, Z.A., Susser, M.W.: *Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy.* N Engl J Med. 1976 295. 349-353
- [120] Leger, J., Limoni, C., Collin, D., Czernichow, P.: *Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age.* Pediatr Res. 1998 43. 808-812
- [121] Schweizer, R., Wollmann, H. und Ranke, M.B.: *Gewichtsentwicklung und Körperzusammensetzung bei kleinwüchsigen SGA-Kindern. Einfluss der Wachstumshormontherapie.* In: Zabransky, S. (Hrsg.).Jonas Verlag (eds.): *SGA-Syndrom, small for gestational age, Ernährung und Wachstum.*, Mannheim 2004.
- [122] Scherer, P.E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G., Lodish, H.F.: *A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes.* J Biol Chem. 1995 270. 26746-26749
- [123] Goldfine, A.B. und Kahn, C.R.: *Adiponectin: linking the fat cell to insulin sensitivity.* Lancet. 2003 362. 1431-1432
- [124] Ravussin, E., Pratley, R.E., Maffei, M., Wang, H., Friedman, J.M., Bennett, P.H., Bogardus, C.: *Relatively low plasma leptin concentrations precede weight gain in Pima Indians.* Nat Med. 1997 3. 238-240
- [125] Kajantie, E., Hytinen, T., Koistinen, R., Risteli, J., Rutanen, E.M., Seppala, M., Andersson, S.: *Markers of type I and type III collagen turnover, insulin-like growth factors, and their binding proteins in cord plasma of small premature infants: relationships with fetal growth, gestational age, preeclampsia, and antenatal glucocorticoid treatment.* Pediatr Res. 2001 49. 481-489
- [126] Juul, A., Dalgaard, P., Blum, W.F., Bang, P., Hall, K., Michaelsen, K.F., Muller, J., Skakkebaek, N.E.: *Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation.* J Clin Endocrinol Metab. 1995 80. 2534-2542
- [127] Ong, K., Kratzsch, J., Kiess, W., Dunger, D.: *Circulating IGF-I levels in childhood are related to both current body composition and early postnatal growth rate.* J Clin Endocrinol Metab. 2002 87. 1041-1044

- [128] Jernstrom, H. und Olsson, H.: *Insulin-like growth factor-1 in relation to adult weight and birth weight in healthy nulliparous women.* Int J Gynaecol Obstet. 1998 62. 11-18
- [129] Boguszewski, M., Jansson, C., Rosberg, S., Albertsson-Wikland, K.: *Changes in serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 levels during growth hormone treatment in prepubertal short children born small for gestational age.* J Clin Endocrinol Metab. 1996 81. 3902-3908
- [130] Verkauskiene, R., Jaquet, D., Deghmoun, S., Chevenne, D., Czernichow, P., Levy-Marchal, C.: *Smallness for gestational age is associated with persistent change in insulin-like growth factor I (IGF-I) and the ratio of IGF-I/IGF-binding protein-3 in adulthood.* J Clin Endocrinol Metab. 2005 90. 5672-5676
- [131] Juul, A., Main, K., Blum, W.F., Lindholm, J., Ranke, M.B., Skakkebaek, N.E.: *The ratio between serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and the IGF binding proteins (IGFBP-1, 2 and 3) decreases with age in healthy adults and is increased in acromegalic patients.* Clin Endocrinol (Oxf). 1994 41. 85-93
- [132] Paolisso, G., Ammendola, S., Del, B.A., Gambardella, A., Riordino, M., Tagliamonte, M.R., Rizzo, M.R., Carella, C., Varricchio, M.: *Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in healthy centenarians: relationship with plasma leptin and lipid concentrations, insulin action, and cognitive function.* J Clin Endocrinol Metab. 1997 82. 2204-2209

## 7.Anlagen

### 7.1 Restliche Ergebnisse der Längsschnittstudie

	Mittelwert	N	Standardabweichung	Signifikanz
CHOL_1	4,6627	22	,98151	,376
CHOL_2	4,8309	22	,96857	
LDL_1	2,7830	23	,84255	,866
LDL_2	2,7504	23	,70180	
CREA_1	71,22	23	12,749	,613
CREA_2	72,17	23	13,082	
BILI_1	8,496	23	3,5076	,200
BILI_2	9,604	23	6,0503	
ALAT_1	,4145	22	,20614	,150
ALAT_2	,4827	22	,29246	
ASAT_1	,3719	21	,10245	,003
ASAT_2	,4590	21	,14331	
GGT_1	,4413	23	,42843	,107
GGT_2	,5457	23	,58219	
AMYL_1	1,1650	22	,38180	,058
AMYL_2	1,0109	22	,31382	
HGB_1	8,548	23	,6557	,322
HGB_2	8,661	23	,7108	
HCT_1	,4026	23	,03414	,298
HCT_2	,3926	23	,04882	
PLT_1	209,17	23	36,851	,127
PLT_2	217,57	23	38,528	

1: 1. Nachuntersuchung

2: 2. Nachuntersuchung

Hier fallen wiederum einige signifikante Unterschiede im Bereich der Parameter des Leberstoffwechsels auf. Bei Herausnahme dreier Probanden, die mit der Höhe ihrer  $\gamma$ GT-Konzentrationen aus dem Rahmen fielen, beträgt die Signifikanz für ALAT  $p=0,334$ , für ASAT  $p=0,012$  und für  $\gamma$ GT  $p=0,446$ . Auf die bleibende signifikante Erhöhung der ASAT und auch auf den Abfall der Amylase sind wir in dieser Studie nicht weiter eingegangen, da sich die restlichen Probanden trotz Abweichungen zur Voruntersuchung innerhalb der Referenzwerte befanden.

## 7.2 Restliche Ergebnisse der Matched Pairs-Studie

	Mittelwert	N	Standardabweichung	Signifikanz
CHOL_1	4,6758	12	1,05536	,664
CHOL_2	4,5425	12	,70994	
LDL_1	2,6475	12	,77181	,230
LDL_2	2,3267	12	,66784	
LPA_1	,2722	9	,21574	,476
LPA_2	,3478	9	,35895	
CREA_1	72,33	12	14,336	,273
CREA_2	76,50	12	9,200	
BILI_1	8,991	11	3,0911	,227
BILI_2	11,527	11	6,1281	
ALAT_1	,4608	12	,31650	,123
ALAT_2	,3108	12	,08262	
ASAT_1	,4391	11	,12316	,615
ASAT_2	,4127	11	,09880	
GGT_1	,6267	12	,73900	,093
GGT_2	,2592	12	,11485	
AMYL_1	1,0675	12	,31640	,781
AMYL_2	1,0333	12	,36393	
AP_1	1,1358	12	,39002	,558
AP_2	1,0250	12	,52856	
HBA1C_1	5,233	9	,5099	,426
HBA1C_2	5,400	9	,3905	
CPEP_1	575,09	11	165,316	,549
CPEP_2	538,73	11	128,189	
HGB_1	8,560	10	,7291	,501
HGB_2	8,708	10	,6040	
HCT_1	,3990	10	,03784	,308
HCT_2	,4120	10	,03521	
PLT_1	207,90	10	31,681	,130
PLT_2	237,60	10	41,374	

1: SGA

2: AGA

Hier zeigen sich ebenfalls tendenzielle Unterschiede der  $\gamma$ GT, die jedoch nach Herausnahme zweier SGA mit aus dem Rahmen fallenden Konzentrationen einen p-Wert von = 0,180 aufwiesen.

### 7.3. Restliche Ergebnisse der Korrelationsuntersuchungen

#### 7.3.1 Korrelationen der Stoffwechselfparameter untereinander

	ALAT	ASAT	$\gamma$ GT	AP	LDL	LpA	Crea	C-Pep	Hb	HK	PLT	RBC
ALAT Korrelation Signifikanz		,610 ,000	,745 ,000	,466 ,002	-,010 ,948	-,074 ,645	,400 ,008	,332 ,032	,482 ,001	,286 ,070	-,073 ,648	,265 ,149
ASAT Korrelation Signifikanz	,610 ,000		,465 ,002	,473 ,001	-,229 ,139	-,099 ,538	,491 ,001	,135 ,394	,380 ,014	,284 ,072	,135 ,395	,192 ,300
$\gamma$ GT Korrelation Signifikanz	,745 ,000	,465 ,002		,429 ,004	,085 ,585	-,063 ,692	,085 ,582	,169 ,278	,078 ,623	,040 ,801	-,029 ,852	,083 ,650
AP Korrelation Signifikanz	,745 ,000	,473 ,001	,429 ,004		-,143 ,355	,284 ,068	,354 ,018	,022 ,890	,416 ,006	,308 ,048	-,234 ,131	-,213 ,241
LDL Korrelation Signifikanz	-,010 ,948	-,229 ,139	,085 ,585	-,143 ,355		-,258 ,099	-,116 ,452	-,061 ,699	-,165 ,296	-,393 ,010	,161 ,302	,177 ,333
LpA Korrelation Signifikanz	-,074 ,645	-,099 ,538	-,063 ,692	,284 ,068	-,258 ,099		-,042 ,794	,044 ,786	-,124 ,446	,010 ,949	-,644 ,000	-,869 ,000
Crea Korrelation Signifikanz	,400 ,008	,491 ,001	,085 ,582	,354 ,018	-,116 ,452	-,042 ,794			,565 ,000	,468 ,002		
C-Pep Korrelation Signifikanz	,332 ,032	,135 ,394	,169 ,278	,022 ,890	-,061 ,699	,044 ,786			,209 ,183	,093 ,559	-,004 ,979	,426 ,017
Hb Korrelation Signifikanz	,482 ,001	,380 ,014	,078 ,623	,416 ,006	-,165 ,296	-,124 ,446	,565 ,000	,209 ,183		,758 ,000	-,201 ,201	,917 ,000
HK Korrelation Signifikanz	,286 ,070	,284 ,072	,040 ,801	,308 ,048	-,393 ,010	,010 ,949	,468 ,002	,093 ,559	,758 ,000		-,013 ,933	,625 ,000
PLT Korrelation Signifikanz	-,073 ,648	,135 ,395	-,029 ,852	-,234 ,131	,161 ,302	-,644 ,000		-,004 ,979	-,201 ,201	-,013 ,933		,528 ,002
RBC Korrelation Signifikanz	,265 ,149	,192 ,300	,083 ,650	-,213 ,241	,177 ,333	-,869 ,000		,426 ,017	,917 ,000	,625 ,000	,528 ,002	

### 7.3.2 Korrelationen einiger Stoffwechselfparameter mit den Geburtsmaßen

	<b>GKG</b>	<b>GG</b>	<b>G-BMI</b>	<b>PI</b>	<b>GA</b>
<b>ALAT</b>					
<b>Korrelation</b>	-,432	-,410	-,387	-,282	-,072
<b>Signifikanz</b>	,004	,009	,015	,082	,677
<b>ASAT</b>					
<b>Korrelation</b>	-,312	-,301	-,345	-,303	-,391
<b>Signifikanz</b>	,042	,059	,029	,057	,018
<b>γGT</b>					
<b>Korrelation</b>	-,349	-,445	-,374	-,244	-,117
<b>Signifikanz</b>	,020	,004	,017	,130	,491
<b>AP</b>					
<b>Korrelation</b>	-,257	-,265	-,337	-,286	-,219
<b>Signifikanz</b>	,092	,098	,033	,073	,194
<b>WBC</b>					
<b>Korrelation</b>	-,292	-,384	-,210	-,005	-,169
<b>Signifikanz</b>	,061	,017	,206	,978	,332

GKG = Geburtskörpergewicht, GG = Geburtsgröße, G-BMI = Geburts-BMI, PI = Ponderal-Index, GA = Gestationsalter. Die Berechnung der Korrelationen erfolgte nach Pearson.

## **8. Anhang**

### **Danksagungen**

Ich bedanke mich bei der Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten des Universitätsklinikums Magdeburg und dort insbesondere bei Prof. Dr. Lehnert für die freundliche Überlassung meines Promotionsthemas.

Mein ganz besonderer Dank gilt Oberärztin Dr. med. Reschke für ihre allzeit gute Betreuung, für die zahlreichen Tipps und Tricks und die motivierenden Worte.

Einen herzlichen Dank auch an PD Dr. Mohnike und Frau Beye, die die Betreuung der SGA-Patienten über all die Jahre seit der Geburt in der Sprechstunde der Universitäts-Kinderklinik Magdeburg durchgeführt haben und deren Dokumentation wir als Grundlage für diese Arbeit verwenden durften. Diesbezüglich danke ich auch Dr. Riebenstahl, Dr. Fricke und Frau Kliem, aus deren ursprünglicher Einteilung und Statistik des Patientengutes diese Arbeit hervorgegangen ist. Außerdem bedanke ich mich bei den Medizinischen Dokumentationsassistentinnen der Universitätskinderklinik und der Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Frau Empting und Frau Rieback, für ihre stete Hilfsbereitschaft und bei Herrn Dr. Röhl aus dem Institut für Biometrie für die Hilfestellung bei der Erstellung der Statistik.

Mein Dank gilt natürlich auch den Studienteilnehmern, die sich zum Teil schon seit vielen Jahren freiwillig für diese Studie zur Verfügung stellen.

Vor allem danke ich aber meinen Eltern und meinem Bruder nicht nur für die Unterstützung bei dieser Arbeit sondern für all ihre Liebe, ihre Fürsorge, ihr Vertrauen und dass sie mir beigebracht haben, auf eigenen Beinen zu stehen. Mein Dank gilt auch meiner restlichen Familie und meinen Freunden. Ganz besonders möchte ich mich aber bei Arne bedanken, der mir bedingungslos zur Seite steht und mich glücklich macht.

## **Erklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

**Die Entwicklung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei  
Small for gestational age-Geborenen im jungen Erwachsenenalter  
und der Vergleich der metabolischen Situation dieser Patienten  
mit der von normotroph Geborenen**

in der Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. Lehnert und Frau Dr. med. Reschke

ohne sonstige Hilfe durchgeführt habe und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 17.10.2007

Melanie Buch

