

**Kindliche Fruktosemalabsorption und Adipositas
- gibt es einen Zusammenhang?**

**Eine multizentrische retrospektive
Kohortenstudie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Anna Maren Hüneke, geb. Bülow
aus Wuppertal

Gießen 2021

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Medizinisches Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Abteilung für Allgemeinpädiatrie und Neonatologie

Gutachter: Prof. Dr.med. K.-P. Zimmer

Gutachter: PD Dr. med. T. Karrasch

Tag der Disputation: 09.12.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
1 Einleitung	1
1.1 Einführung in das Thema.....	1
1.1.1 Entwicklung des High- Fructose- Corn- Syrup(HFCS)- und Fruktosekonsums...1	
1.1.2 Entwicklung der kindlichen Adipositas in den letzten Jahrzehnten.....	5
1.1.3 Fruktosemetabolismus	10
1.1.4 Erhöhter Fruktosekonsum und das metabolische Syndrom	15
1.1.4.1 Fruktose und Adipositas.....	16
1.1.4.2 Fruktose und der Lipidstoffwechsel.....	21
1.1.4.3 Fruktose und Insulinresistenz.....	23
1.1.4.4 Fruktose und Hyperurikämie	25
1.1.4.5 Fruktose und arterielle Hypertension	25
1.1.5 Fruktosemalabsorption (FMA).....	26
1.2 Problem- und Fragestellung.....	28
1.3 Organisatorische Voraussetzungen.....	29
2 Methodik.....	30
2.1 Studiendesign.....	30
2.2 Begründung der Methode	30
2.3 Kollektiv	32
2.4 Studienverlauf.....	32
2.5 Unabhängige und abhängige Variable, weitere Einflussgrößen.....	33
2.6 Datenerhebung	34
2.7 Statistik	35
3 Ergebnisse.....	36
3.1 Charakteristiken der Gruppen mit und ohne Fruktosemalabsorption.....	36
3.2 Bivariate Analysen.....	38

3.2.1	Zusammenhang zwischen Fruktosemalabsorption und Adipositas.....	39
3.2.2	Zusammenhang zwischen Fruktosemalabsorption und Adipositas in Altersgruppen	39
3.2.3	Zusammenhang zwischen Laktosemalabsorption und Adipositas	41
3.2.4	Zusammenhang zwischen Fruktosemalabsorption und Untergewicht	42
3.2.5	Zusammenhang zwischen Laktosemalabsorption und Untergewicht	42
3.3	Multivariate Analyse.....	43
3.4	Diskussion der Ergebnisse	45
3.4.1	Schutz vor Adipositas durch Malabsorption und Untergewicht?.....	45
3.4.2	FMA als Schutz vor metabolischen Folgen der Fruktose?.....	45
3.4.3	Eingeschränkte Kalorien- und Fruktosezufuhr durch FMA- Symptomatik?	47
3.4.4	FMA und Erhöhung der Darmmotilität.....	48
3.4.5	Reduktion der Fruktosezufuhr führt zu Reduktion der Gesamt-Energiezufuhr?	48
3.4.6	Fruktose als Präbiotikum.....	49
3.5	Stärken und Schwächen der Studie.....	52
3.6	Die Ergebnisse im Kontext anderer Studien.....	54
3.7	Bedeutung der Studie.....	56
3.8	Weiterführende Fragestellungen.....	57
4	Zusammenfassung	60
5	Summary.....	61
6	Abkürzungsverzeichnis	62
7	Abbildungsverzeichnis	63
8	Tabellenverzeichnis	64
9	Literaturverzeichnis	65
10	Anhang	90
10.1	Deskriptive Statistik.....	90
10.2	Nicht parametrische Tests.....	91

10.3 Logistische Regression	100
11 Ehrenwörtliche Erklärung.....	101
12 Danksagung	102

1 Einleitung

1.1 Einführung in das Thema

1.1.1 Entwicklung des High- Fructose- Corn- Syrup(HFCS)- und Fruktosekonsums

Übergewicht und Adipositas bei Kindern stellen weltweit ein immer größeres gesundheitliches Problem dar, weil die Anzahl übergewichtiger und adipöser Kinder über die letzten Jahrzehnte stetig gewachsen ist [Lobstein *et al.* 2015]. In Europa sind 20 % der Kinder und Jugendlichen übergewichtig oder adipös [Ahrens *et al.* 2014].

Adipositas bezeichnet ein starkes Übergewicht mit einem Body-Mass-Index (BMI) über 30 kg/m^2 (moderate Adipositas) bzw. über 35 kg/m^2 (starke Adipositas) [WHO 2000]. Da bei Kindern das Gewicht vom jeweiligen Alter und Geschlecht abhängt, werden bei ihnen geschlechts- und altersspezifische Perzentilen verwendet [Kromeyer- Hauschild *et al.* 2001]. Entsprechend den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter wird Übergewicht mit einem BMI oberhalb der 90. Perzentile und Adipositas mit einem BMI oberhalb der 97. Perzentile definiert [Wabitsch und Kunze 2015]. Die Ursachen für die Entstehung einer Adipositas im Kindes- und Jugendalter sind vielfältig und können in exogene sowie endogene Ursachen unterteilt werden [Aggarwal und Jain 2018]. Zu den exogenen Ursachen einer kindlichen Adipositas gehört vor allem ein Ungleichgewicht zwischen Nahrungszufuhr und Kalorienverbrauch. Es entsteht unter anderem durch die erhöhte Zufuhr von Fertiggerichten oder gezuckerten Getränken sowie infolge verminderter körperlicher Aktivität und erhöhten Fernsehkonsums [Aggarwal und Jain 2018]. Insbesondere Säfte und Süßigkeiten sind die Hauptzuckerlieferanten im Kindesalter [Perrar *et al.* 2019]. Zudem gehören zugeführte Medikamente oder Faktoren wie mütterlicher Diabetes zu den exogenen Ursachen einer kindlichen Adipositas. Zu den endogenen Ursachen einer kindlichen Adipositas zählen genetische Faktoren, z.B. Defekte in Leptinrezeptoren oder Syndrome wie das Prader-Willi-Syndrom [Aggarwal und Jain 2018]. Bei der Untersuchung weiterer Risiken für die Entwicklung einer Adipositas zeigte sich unter anderem ein paralleler Anstieg des Fruktosekonsums und der Prävalenz der Adipositas bei Erwachsenen in den USA [Bray *et al.* 2004].

D-Fruktose stellt den süßesten Zucker weltweit dar. Fruktose besteht aus sechs Kohlenstoffatomen und gehört der Gruppe der Ketoheptosen an. Sie kann in der Nahrung als

freies Monosaccharid, zusammen mit Glukose, als Bestandteil des Disaccharids Saccharose oder als Oligo- und Polysaccharid vorliegen. Die polymerisierten Fruktoseformen werden auch als Fruktane bezeichnet [Gibson *et al.* 2007]. Als Monosaccharid kommt es unter anderem in Früchten und Honig vor. Aber auch in einigen Gemüsearten, wie Süßkartoffel, ist Fruktose enthalten [Johnson und Murray 2010]. Die Menge an Fruktose in diesen natürlich vorkommenden Fruktosequellen ist gering und wird nur langsam im Darm resorbiert [Gaby 2005]. Neben Saccharose tritt Fruktose jedoch auch in Form von High-Fruktose-Corn-Syrup (HFCS) in Softgetränken, Desserts, Backwaren oder Gewürzen auf [Elliott *et al.* 2002]. Während Saccharose in gleichen Teilen aus Fruktose und Glukose besteht, enthält HFCS mehr Fruktose als Glukose [Johnson und Murray 2010].

Abbildung 1 zeigt die Monosaccharide Dextrose (D-Glukose) und Fruktose sowie verbunden als Disaccharid Saccharose. Durch Isomerisierung kann sich Glukose in Fruktose umwandeln [Hannover und White 1993].

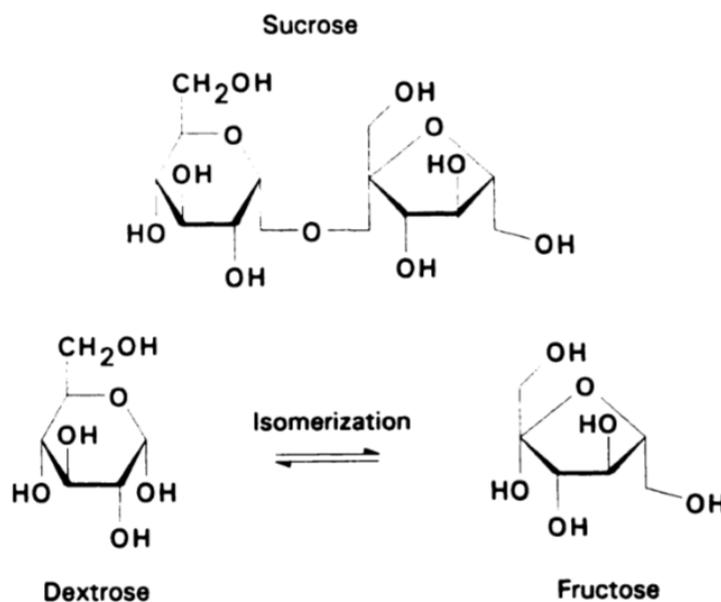


Abbildung 1 Chemische Struktur von Saccharose, Dextrose und Fruktose sowie Isomerisierung [Hannover und White 1993]

HFCS wird mittels Isomerisierung aus Glukose gewonnen. Durch eine Glukoseisomerase wird die Stärke im Korn in Glukose umgewandelt, aus der dann Fruktose hergestellt werden kann. Meist enthält HFCS 40-60 % Fruktose, es gibt jedoch auch HFCS mit einem Fruktoseanteil von 90 % [Glinsmann *et al.* 1986].

Bereits 1960 wurde HFCS als Süßungsmittel in der Lebensmittelindustrie eingesetzt. Ab 1970 kam es zu einem starken Anstieg des HFCS- Konsums, da HFCS in seiner Herstellung aus Maisstärke aufgrund der niedrigen Kornpreise wesentlich günstiger war als Saccharose [Bray 2010]. Vor allem in Erfrischungsgetränken und Süßigkeiten wurde HFCS ein immer beliebter Ersatz für Saccharose [Hanover und White 1993].

In nachstehender Abbildung 2 wird deutlich, wie stark der HFCS-Konsum seit 1970 in den USA zugenommen und parallel der Saccharosekonsum abgenommen hat.

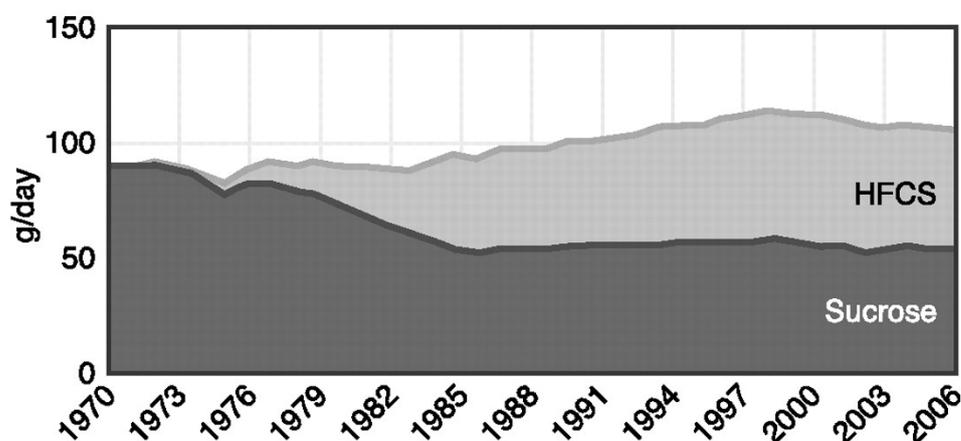


Abbildung 2 Saccharose (Sucrose) und HFCS Konsum in den USA [Tappy und Lê 2010]

Im Jahr 1970 lag der Saccharoseverbrauch pro Kopf in den USA bei ca. 90g/Tag. Der HFCS-Konsum betrug zu diesem Zeitpunkt nahezu 0 %. Im Zeitraum zwischen 1970 und 1985 stieg der HFCS-Konsum deutlich an. Gleichzeitig zeigte sich ein Abfall des Saccharosekonsums auf nahezu 50 %. Wie in der Abbildung 2 ersichtlich, sank der HFCS-Konsum nach 1997 bis 2006 von über 100 g/ Tag auf ca. 100 g/Tag leicht ab. Insgesamt wird jedoch im gesamten Verlauf von 1970 bis 2006 ein Anstieg des HFCS- Konsums ersichtlich. Dies wird verdeutlicht durch den Anteil des HFCS-Konsums am Gesamtkonsum von Süßungsmitteln, welcher im Zeitraum von 1977 bis 1978 bei 16 % lag und im Zeitraum von 1999 bis 2004 auf 42 % gestiegen ist [Tappy und Lê 2010]. Im Jahr 2006 ist der HFCS-Konsum in den USA nahezu doppelt so hoch wie der Saccharosekonsum gewesen [Tappy und Lê 2010]. Im Gegensatz zu den USA wird in den meisten anderen Ländern der Welt weiterhin hauptsächlich mit Saccharose gesüßt [White 2008].

Im Vergleich hierzu zeigt nachstehende Abbildung 3 über den gleichen Zeitraum den parallelen Anstieg des Adipositasanteils der Bevölkerung in den USA. Lag der Anteil der Adipösen in den USA im Zeitraum von 1960- 1962 noch bei 13,4 %, stieg er auf bis zu 30,9 % in den Jahren 1999-2000 [Flegal *et al.* 2002].

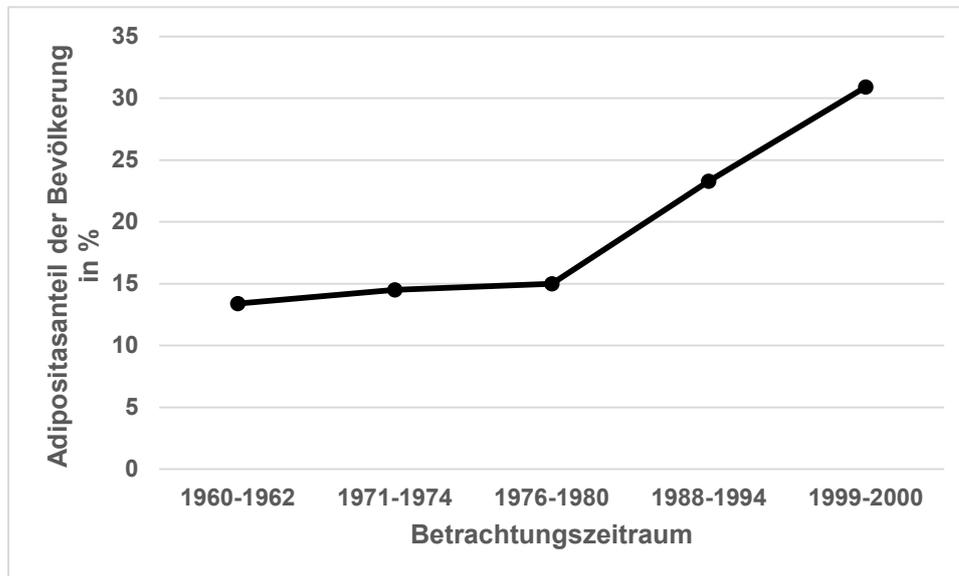


Abbildung 3 Verlauf der Adipositasrate in den USA 1960-2000 [eigene Darstellung in Anlehnung an Flegal *et al.* 2002]

Zwischen 1970 und 1990 ist der HFCS Konsum über 1000 % gestiegen und HFCS stellt heute 40 % der hinzugefügten Süßstoffe in den USA dar [Bray *et al.* 2004]. Der Anteil von HFCS an allen Süßungsmitteln betrug 1978 noch 16 %, im Jahr 1998 waren es schon 42 % [Marriott *et al.* 2009]. Zu diesem raschen Anstieg des HFCS-Konsums führen vor allem die Stärke der Süße von Fruktose, die lange Haltbarkeit von HFCS sowie die niedrigen Herstellungskosten [Tappy und Lê 2010]. Während Saccharose gleiche Anteile Glukose und Fruktose enthält, befinden sich im HFCS-55, ein deutlich höherer Anteil an Fruktose mit 55 % und ein geringerer Anteil an Glukose mit 42 % [Melanson *et al.* 2008].

Auch die Zusammensetzung der Nahrung und seiner verschiedenen Bestandteile hat sich über die letzten Jahrzehnte verändert [Elliott *et al.* 2002]. Morton und Guthrie verglichen die Aufnahme von Fett und anderen Nahrungsbestandteilen bei Kindern zwischen zwei und 17 Jahren zwischen 1989-91 und 1994-95. Hierbei zeigte sich, dass unter anderem die Aufnahme von Kohlenhydraten bei männlichen Jugendlichen von 309 g von 1989-91 auf 366 g von 1994-95 stark angestiegen ist. Dies wiederum könnte mit der Zunahme des Softgetränkekonsums zusammenhängen. Dieser stieg von 198 g in der Spanne 1989-91

auf 279 g in der Spanne 1994-95 an [Morton und Guthrie 1998] und liefert durch den Zuckerzusatz einen hohen Anteil an Kohlenhydraten.

Insgesamt hat der Fruktosekonsum pro Kopf von 1970 bis Mitte der 2000er Jahre um 25 % zugenommen. Lag der Pro-Kopf-Verbrauch von Fruktose 1970 noch bei 64 g/d, wurden 1997 81 g Fruktose pro Kopf und Tag verbraucht [Putnam *et al.* 1999]. Nur ein geringer Prozentsatz der aufgenommenen Fruktose stammt aus natürlich vorkommender Fruktose, beispielsweise in Obst, der übrige Anteil resultiert aus hinzugefügten Süßungsmitteln [Elliott *et al.* 2002].

1.1.2 Entwicklung der kindlichen Adipositas in den letzten Jahrzehnten
Anhand von Daten, die durch die International Obesity Task Force zwischen 1990 und 2002 bei Kindern zwischen 5 und 17 Jahren erhoben wurden, haben schätzungsweise 10 % der Schulkinder weltweit einen Überschuss an Körperfett und ein Viertel dieser Kinder ist adipös [Lobstein *et al.* 2004].

In den USA hat sich die Prävalenz kindlicher Adipositas über die letzten drei Jahrzehnte mehr als verdoppelt [Cali und Caprio 2008]. In fast allen Industriestaaten und einigen Entwicklungsländern, von denen Daten zur Verfügung stehen, ist die Prävalenz kindlicher Adipositas über die letzten 40 Jahre angestiegen. Vor allem in den Industriestaaten, wie Kanada, Chile, Australien, Japan, Finnland, Deutschland, Griechenland, Spanien und Großbritannien, hat sich die Zahl adipöser Schulkinder von 1970 bis 1990 verdreifacht. Die höchste Prävalenz kindlicher Adipositas mit 20-30 % weisen Nordamerika, Europa sowie Teile des Westpazifiks auf. Die niedrigste Prävalenz kindlicher Adipositas haben Teile Südostasiens und große Teile der Subsahara in Afrika. Länder, die einem wirtschaftlichen Wachstum unterliegen Brasilien, Chile, Mexiko und Ägypten, zeigen eine ähnliche Prävalenz der kindlichen Adipositas wie die Industriestaaten [Wang und Lobstein 2006].

In einigen Ländern mit niedrigen oder mittleren Einkommen hat sich die Problematik der Unterernährung in eine solche der Überernährung gewandelt und/oder es bestehen zum Teil auch beide Probleme nebeneinander. In Brasilien liegt die Prävalenz kindlicher Adipositas bei Kindern zwischen sechs und 18 Jahren mittlerweile bei 13,9 % und diejenige der Unterernährung bei 8,6 % [Wang *et al.* 2002]. Auch die Mittelwerte und die Verteilung der BMI-Werte haben sich im Laufe der Jahre verändert. Im unteren und mittleren Perzentilenbereich für den BMI zeigen sich kaum Veränderungen zwischen 1974 und

1996. Im hohen Perzentilenbereich für den BMI ist zwischen 1974 und 1996 jedoch ein Anstieg zu verzeichnen [Flegal und Troiano 2000].

Diese Entwicklung der kindlichen Adipositas zeigt sich in nahezu allen sozialen und ethnischen Gruppen sowie verschiedenen Altersklassen [Bundred *et al.* 2001]. Strauss und Pollack konnten in einer Studie allerdings auch zeigen, dass in den USA die Prävalenz der kindlichen Adipositas unter Minderheiten zwei Mal höher ist, als in der weißen Bevölkerung der USA [Strauss und Pollack 2001]. In der Bogalusa Heart Study von Freedman *et al.* mit 11 564 Patienten zwischen 5 und 24 Jahren konnte ein Anstieg des mittleren Gewichts um 2kg/Jahr zwischen 1973 und 1994 aufgezeigt werden. Die Zunahme der Hautfaltendicke lag in diesem Zeitraum bei 15mm/Jahr [Freedman *et al.* 1997].

Die Prävalenz von Übergewicht, d.h. Kinder mit einem BMI größer der 90. Perzentile, hat sich in den letzten Jahrzehnten stark verändert. In Großbritannien waren 1974 und 1984 noch 5-6 % der Jungen übergewichtig, 1994 stieg der Anteil der übergewichtigen englischen Jungen auf 9-10 %. Bei den englischen Mädchen zeigt sich der Anstieg noch deutlicher. 1974 und 1984 lag der Anteil der übergewichtigen englischen Mädchen bei 9-10 %, 1994 waren 13 % der Mädchen übergewichtig [Chinn und Rona 2001].

Ein weiterer Beleg für den signifikanten Anstieg des Übergewichtes bei Kindern war eine nationale Umfrage in den USA. Lag der Anteil der übergewichtigen weiblichen Kinder und Jugendlichen 1999-2000 bei 13,8 %, waren es 2003-2004 16 %. Bei den männlichen Kindern und Jugendlichen zeigte sich ebenso ein Anstieg von 14 % 1999-2000 auf 18,2 % 2003-2004. Insgesamt waren 2003-2004 17,1 % der Kinder in den USA übergewichtig, d.h., sie lagen mit ihrem Gewicht über der 95. Perzentile [Ogden *et al.* 2006]. In den letzten Jahren scheint sich der Trend in den USA zu verlangsamen bzw. ein Plateau erreicht zu haben. In den Jahren 2007 und 2008 lag der Anteil der übergewichtigen Kinder mit einem BMI über der 95. Perzentile in einer nationalen Umfrage in den USA bei Kindern zwischen zwei und 19 Jahren weiterhin bei insgesamt 16,9 % [Ogden *et al.* 2012]. Vor allem in den europäischen Staaten konnte jedoch in den letzten Jahren ein weiterer Anstieg der kindlichen Adipositas verzeichnet werden. Notierte der Anteil der übergewichtigen und adipösen Kinder zwischen sechs und neun Jahren in den Ländern, welche an der WHO Europe Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) teilnahmen, im Jahr 2008 noch bei ca. einem Viertel, stieg ihr Anteil im Jahr 2010 auf ein Drittel an

[Jones *et al.* 2017]. Im Rahmen der COSI wurden in 12 Ländern 168 832 Kinder im Alter von sechs bis neun Jahren hinsichtlich ihrer Größe und ihres Gewichts untersucht. Hierbei zeigte sich eine Prävalenz für Übergewicht von 19,3-49 % bei den Jungen und eine solche von 18,4 bis 42,5 % bei den Mädchen. Die Prävalenz für Adipositas war etwas geringer. Sie lag bei den Jungen bei 6-26,6 % und bei den Mädchen bei 4,6-17,3 %. Im Vergleich zwischen den verschiedenen europäischen Ländern konnte insgesamt ein Süd-Nordgefälle festgestellt werden, mit einer höheren Prävalenz für Adipositas in den südlichen europäischen Ländern [Wijnhoven *et al.* 2013]. In der Studie von Ahrens *et al.* hatte Süditalien mit 40,7 % der Jungen und 43,1 % der Mädchen den höchsten Anteil übergewichtiger und adipöser Kinder und Jugendlicher in Europa. Mögliche Gründe für das Süd-Nordgefälle bzgl. des Anteils der übergewichtigen Kinder und Jugendlichen in Europa könnten Unterschiede hinsichtlich der Lebens- und Ernährungsgewohnheiten sein [Ahrens *et al.* 2014]. Unter anderem konnten bei Kindern und Jugendlichen in Ländern im Mittelmeerraum im Vergleich zu nordeuropäischen Ländern ein früher und vermehrter Fernseh- und Computerkonsum [Santaliestra- Pasiás *et al.* 2014, Lissner *et al.* 2012] sowie eine verminderte körperliche Aktivität verzeichnet werden [Konstabel *et al.* 2014].

In Deutschland wurden im Rahmen der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KiGGS) unter anderem Daten zu Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen erhoben [Kurth und Schaffrath Rosario 2007]. Die KiGGS-Studie wurde in mehreren Wellen von 2003 bis 2017 an insgesamt 45 032 Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 0 und 29 Jahren durchgeführt. Die wesentlichen Themen waren die körperliche und psychische Gesundheit, das soziale Umfeld und die Lebensbedingungen, das Gesundheitsverhalten, die Gesundheitsrisiken sowie die gesundheitliche Versorgung. Die Teilnehmer und teilweise auch deren Eltern wurden persönlich oder telefonisch befragt. Darüber hinaus wurden im Rahmen der Basiserhebung und der Welle 2 auch körperliche Untersuchungen inklusive Blut- und Urinanalysen durchgeführt [Robert Koch- Institut o.J.]. Bei der KiGGS- Basiserhebung von 2003 bis 2006 zeigte sich, dass in Deutschland 15 % der Kinder und Jugendlichen zwischen drei und 17 Jahren übergewichtig sind. Des Weiteren waren 6,3 % der Kinder und Jugendlichen adipös [Kurth und Schaffrath Rosario 2007]. In der Zeitspanne 2009-2012 wurde bundesweit eine Folgebefragung (KiGGS Welle 1) durchgeführt. Demnach war die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas zusammen bei Kindern und Jugendlichen von 18,8 % (KiGGS Welle 1) auf 18,9 % kaum angestiegen [Brettschneider *et al.* 2015]. Im Rahmen

der KiGGS-Welle 2, welche zwischen 2014 und 2017 erhoben wurde, wird aktuell eine Prävalenz für Übergewicht und Adipositas für Kinder und Jugendliche im Alter zwischen drei und 17 Jahren von 15,4 % ersichtlich. Die Prävalenz für Adipositas liegt insgesamt bei 5,9 %. Im Vergleich zur KiGGS Welle 1 zeigt sich ein Rückgang der Prävalenz für Übergewicht und Adipositas, im Hinblick auf die KiGGS-Basiserhebung von 2003 bis 2006 ist die Prävalenzrate jedoch auf hohem Niveau nahezu identisch [Schienkiewitz *et al.* 2018]. Darüber hinaus konnte im Rahmen der KiGGS-Welle 2 ein Anstieg der Prävalenz für Übergewicht und Adipositas mit ansteigendem Alter der Kinder und Jugendlichen festgestellt werden. Sind bei den Drei- bis Sechsjährigen 10,8 % der Mädchen und 7,3 % der Jungen übergewichtig oder adipös, sind es bei den 14- bis 17jährigen 16,2 % der Mädchen und 18,5 % der Jungen. Zudem zeigte sich bei Kindern und Jugendlichen mit niedrigem sozialökonomischem Status mit 24,2 % eine höhere Prävalenzrate als bei solchen mit einem hohen sozialökonomischen Status (8,9 %) [Schienkiewitz *et al.* 2018].

Übergewicht und Adipositas in der Kindheit oder als Jugendlicher beinhalten die gleichen gesundheitlichen Risikofaktoren und sind stark assoziiert mit Übergewicht und Adipositas im Erwachsenenalter [Morgan 2013]. Somit nimmt mit der steigenden Anzahl an adipösen Kindern und Jugendlichen auch das Risiko für Adipositas assoziierte Folgeerkrankungen zu, welche sich bereits im Kindes- und Jugendalter manifestieren können. Aufgrund der Adipositas kann sich unter anderem ein Typ-2-Diabetes, eine arterielle Hypertonie oder eine Fettleber entwickeln. Bei einem hohen Anteil an viszeralem Fettgewebe besteht die Gefahr der Entwicklung eines metabolischen Syndroms im Kindes- und Jugendalter mit arterieller Hypertension, Dyslipidämie und Insulinresistenz [Abrams *et al.* 2011]. Neben den physischen Folgen hat die kindliche Adipositas auch psychische Folgen. So konnte gezeigt werden, dass eine Adipositas das Risiko für die Entwicklung einer Depression erhöht. Letztere begünstigt wiederum die Entwicklung einer Adipositas [Luppino *et al.* 2010]. Darüber hinaus führt die kindliche Adipositas auch zu einer Reduktion der Selbstachtung und der Lebensqualität [Griffiths *et al.* 2010].

Die Ursachen einer kindlichen Adipositas sind komplex und ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren wie Eltern, Genetik, Umwelt oder Schule [Kumar *et al.* 2017]. Daher ist auch die Therapie der kindlichen Adipositas komplex und muss verschiedene beeinflussende Faktoren berücksichtigen [Kremer *et al.* 2000]. In der Behandlung von kindlicher Adipositas spielen die Eltern eine entscheidende Rolle, da sie durch ihr Essverhalten und andere entscheidende Faktoren wie körperliche Aktivität oder

Medienkonsum das Essverhalten und den Energiehaushalt der Kinder maßgeblich beeinflussen [Ash *et al.* 2017]. Es konnte gezeigt werden, dass es für die Gewichtsabnahme übergewichtiger oder adipöser Kinder hilfreich ist, wenn die Eltern ebenfalls an Gewicht verlieren und ein gesundes Essverhalten in der Familie implementiert wird [Xantopoulos *et al.* 2013]. Dies stellt jedoch die größte Schwierigkeit in der Behandlung der kindlichen Adipositas dar, weil es häufig zu mangelnder Einsicht und Kontrolle der Eltern bzgl. der Ernährung und Nahrungszufuhr des übergewichtigen oder adipösen Kindes kommt [Hoey 2014]. Neben der Familie nehmen auch andere Umweltfaktoren, wie die Schule einen großen Einfluss auf die Ernährung und Energiebilanz des Kindes, da es dort viel Zeit verbringt und unter anderem Mahlzeiten zu sich nimmt [Khambalia *et al.* 2012]. Infolgedessen wurden Therapieprogramme bzgl. der kindlichen Adipositas entwickelt, die in der Schule ansetzen und durchgeführt werden [Khambalia *et al.* 2012]. Diese Programme beinhalten z.B. eine Aufklärung über gesunde Ernährung und das Fördern von körperlicher Aktivität in der Schule [Llargues *et al.* 2011]. Aufgrund der wichtigen Rolle der Eltern bzgl. der Ernährung der Kinder gibt es neben den schulbezogenen Programmen auch familienbezogene Präventionsprogramme [Ash *et al.* 2017]. Hierbei spielen die Eltern eine zentrale Rolle, in dem sie Einflussgrößen auf die Energiebilanz des Kindes, z.B. Schlaf oder Ernährung, maßgeblich regulieren [Birch *et al.* 2001, Jago *et al.* 2013, Loprinzi *et al.* 2010]. Khambalia *et al.* verglichen in ihrem Review verschiedene Metaanalysen und Reviews, die sich mit schulbasierten Präventionsprogrammen der kindlichen Adipositas beschäftigt haben. Hierbei konnte herausgearbeitet werden, dass Programme zu einem signifikanten Gewichtsverlust bei den Kindern führten, wenn Ernährung und körperliche Aktivität zusammen berücksichtigt wurden, neben der Schule auch die Familie involviert war und sich die Programme über einen längeren Zeitraum erstreckten [Brown *et al.* 2009, Cook-Cottone *et al.* 2009, Gonzalez-Suarez *et al.* 2009, Katz *et al.* 2008]. Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass Jungen und Mädchen unterschiedlich auf die Interventionsprogramme ansprechen [Brown *et al.* 2009, Cook-Cottone *et al.* 2009, Kropski *et al.* 2008]. Mädchen sprechen besser auf Bildungsprogramme an, die auf soziales Lernen setzen, während Jungen auf Umweltveränderungen, die mit erhöhter körperlicher Aktivität einhergehen besser ansprechen [Kropski *et al.* 2008]. In einer Langzeit-Studie mit 42 adipösen Kindern und elf adipösen Jugendlichen sowie deren Familien, konnte gezeigt werden, dass die regelmäßige Teilnahme an Sportstunden und Ernährungskursen sowie der Kontakt zu Sozialarbeitern, helfen können, den BMI der Kinder und Jugendlichen zu senken und die Lebensqualität zu verbessern. Im

Gegensatz zum BMI, konnten andere Parameter wie Körperfettgehalt und Hüftumfang nicht vermindert werden [Bock *et al.* 2014]. In einer niederländischen Studie von van der Baan-Slootweg *et al.* wurde untersucht, ob bei adipösen Kindern und Jugendlichen mit bereits gesundheitlichen Einschränkungen ein stationäres oder ein ambulantes Setting im Rahmen der Hilfsprojekte effizienter ist, um langfristig Adipositas und Übergewicht zu reduzieren. Das ambulante Setting umfasste Vorstellungen im Krankenhaus an zwölf Tagen mit ansteigenden Intervallen über den Zeitraum von sechs Monaten, während das stationäre Setting einen jeweils stationären Aufenthalt an den Wochentagen über sechs Monate beinhaltete. In Rahmen beider Programme gab es Sporteinheiten, Ernährungskurse und Schulungen zum richtigen Essverhalten. Es konnte gezeigt werden, dass im Rahmen des stationären Settings bei den Kindern und Jugendlichen der BMI aber auch andere Faktoren, wie der körperliche Fettgehalt oder die Insulinsensitivität, positiv beeinflusst wurden [van der Baan-Slootweg *et al.* 2014]. Insgesamt konnten Khambalia *et al.* in ihrem Review zeigen, dass ein einzelnes Programm nicht auf alle Schulformen und Bevölkerungsgruppen anwendbar ist [Brown *et al.* 2009, Cook-Cottone *et al.* 2009]. Zur Weiterentwicklung verschiedener Präventionsprogramme der kindlichen Adipositas ist es essenziell, aus den vorherigen Programmen die wichtigsten Einflussgrößen herauszufiltern und so gut ausgearbeitete Evaluierungsprotokolle für die nächsten Programme zu entwerfen [Khambalia *et al.* 2012]. In den USA hat es zwischen 2000 und 2012 keinen Anstieg der übergewichtigen und adipösen Kinder gegeben [Ogden *et al.* 2014]. Auch in Deutschland zeigte sich im Rahmen der KIGGS- Studien kein Anstieg der Prävalenz übergewichtiger und adipöser Kinder und Jugendlicher zwischen 2003 und 2017. Jedoch blieb die Prävalenzrate in diesem Zeitraum auf hohem Niveau stabil [Schienkiewitz *et al.* 2018]. Weitere Studien zur Prävention der Adipositas sind angesichts der hohen Anzahl adipöser Kinder und Jugendlicher erforderlich.

1.1.3 Fruktosemetabolismus

Fruktose wird aus dem Darm hauptsächlich über den GLUT5- Transporter im Bürstensaum im Jejunum in das portalvenöse Blut aufgenommen und zur Leber transportiert [Havel *et al.* 2005].

Die Aufnahme von Fruktose aus dem Dünndarm über den GLUT5- Transporter ist abhängig von einem Konzentrationsgradienten über die apikale Membran [Pessin *et al.* 1992; Burant *et al.* 1992]. Der GLUT5- Transporter verfügt über eine hohe Kapazität, jedoch nur über eine geringe Affinität zu Fruktose [Jones *et al.* 2011]. Über den GLUT2-

Transporter in der basolateralen Membran kann Fruktose zusammen mit Glukose in das Blut aufgenommen werden [Kellett *et al.* 2005]. Es ließ sich belegen, dass eine hohe Zufuhr an Fruktose über die Ernährung die Expression der GLUT5-mRNA hochreguliert [Jiang *et al.* 2001, Crouzoulon G und Korieh A 1991]. Für den GLUT2-Transporter konnte ebenfalls eine Hochregulierung der GLUT2-mRNA nach einer hohen Zufuhr an Glukose und Fruktose gezeigt werden [Cui *et al.* 2003].

In nachfolgender Abbildung 4 wird zudem ein GLUT2-Transporter in der apikalen Membran abgebildet. In Studien mit „GLUT2-Knockout-Mäusen“ konnte unter einer kohlenhydratarmen Ernährung der GLUT5-Transporter als hauptverantwortlicher Transporter für die Fruktoseaufnahme aus dem Darm identifiziert werden [Gouyon *et al.* 2003]. Da gezeigt werden konnte, dass eine hohe Zufuhr an Fruktose über die Nahrung auch zu einer erhöhten Fruktoseaufnahme führt, wird angenommen, dass Fruktose hauptsächlich über den GLUT5-Transporter aufgenommen wird. Es kommt jedoch bei einer hohen Fruktosezufuhr zu einer zusätzlichen Aufnahme der Fruktose über den GLUT2-Transporter in der apikalen Membran [Gouyon *et al.* 2003]. Dabei wird vermutet, dass der GLUT2-Transporter in der apikalen Membran, ausgelöst durch eine erhöhte Glukosekonzentration im Darm, vorübergehend hochreguliert werden kann [Jones *et al.* 2011]. Darüber hinaus wurde der GLUT5-Transporter auch in der basolateralen Membran menschlicher Darmzellen entdeckt [Blakemore *et al.* 1995], wie die nachstehende Abbildung 4 verdeutlicht.

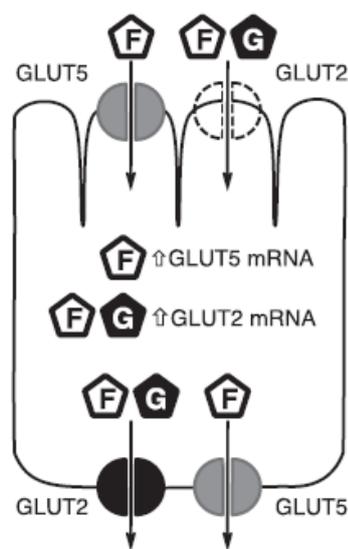


Abbildung 4 Fruktosetransport über das intestinale Epithelium [Jones *et al.* 2011]

Die Rolle des GLUT5- Transporters bzgl. der Fruktoseaufnahme im Darm wurde durch Tierstudien, insbesondere durch solche mit „GLUT5-Knockout-Mäusen“, untermauert. Die „GLUT5- Knockout- Mäuse“ zeigten im Vergleich zum „Wildtyp“ unter der fruktosereichen Ernährung eine verminderte Fruktoseaufnahme im Jejunum um 75 % und eine Abnahme der Fruktosekonzentration im Serum um 90 %. Darüber hinaus konnte bei den „GLUT5-Knockout-Mäusen“ im Anschluss an die fruktosereiche Ernährung eine vermehrte Gas- und Flüssigkeitsbildung im Dickdarm beobachtet werden. Somit zeigten die „GLUT5-Knockout-Mäuse“ die Symptome einer Fruktosemalabsorption [Barone *et al.* 2009].

Auch wenn andere Organe oder Gewebe wie die Niere oder das Fettgewebe geringe Mengen an Fruktose aufnehmen können, ist die Leber hauptsächlich für die Aufnahme aus dem portalvenösen Blut und die Metabolisierung von Fruktose verantwortlich [Mayes 1993]. Nur ein sehr geringer Anteil der konsumierten Fruktose gelangt in den Körperkreislauf [Havel *et al.* 2005].

Der Abbau von Fruktose und dessen Metabolismus unterscheiden sich grundsätzlich von demjenigen von Glukose [Havel *et al.* 2005]. Im Gegensatz zur Glukose, welche mit Hilfe der Phosphofruktokinase in vielen Schritten zu ihren Abbauprodukten umgewandelt wird, wird Fruktose mit Hilfe der Fruktokinase in einem Schritt zu Fruktose-1-Phosphat abgebaut [Rutledge und Adeli 2007]. Fruktose-1-Phosphat wird durch die Aldolase B in Glyceraldehyd und Dihydroxyacetonphosphat gespalten. Beide Spaltprodukte lassen sich in Glyceraldehyd- 3-Phosphat umwandeln. Diese können dann mittels Glykolyse zu Glukose, Glykogen, Laktat und Pyrovat abgebaut werden. Abbauprodukte des Fruktose-Stoffwechsels wie Glycerol-3- Phosphat und Acetyl-CoA dienen als Quelle für die hepatische Lipogenese, d.h. zur Herstellung von Triglyceriden und Lipoproteinen [Elliott *et al.* 2002]. Die Abbauege von Glukose und Fruktose werden in nachstehender Abbildung 5 von Havel *et al.* veranschaulicht.

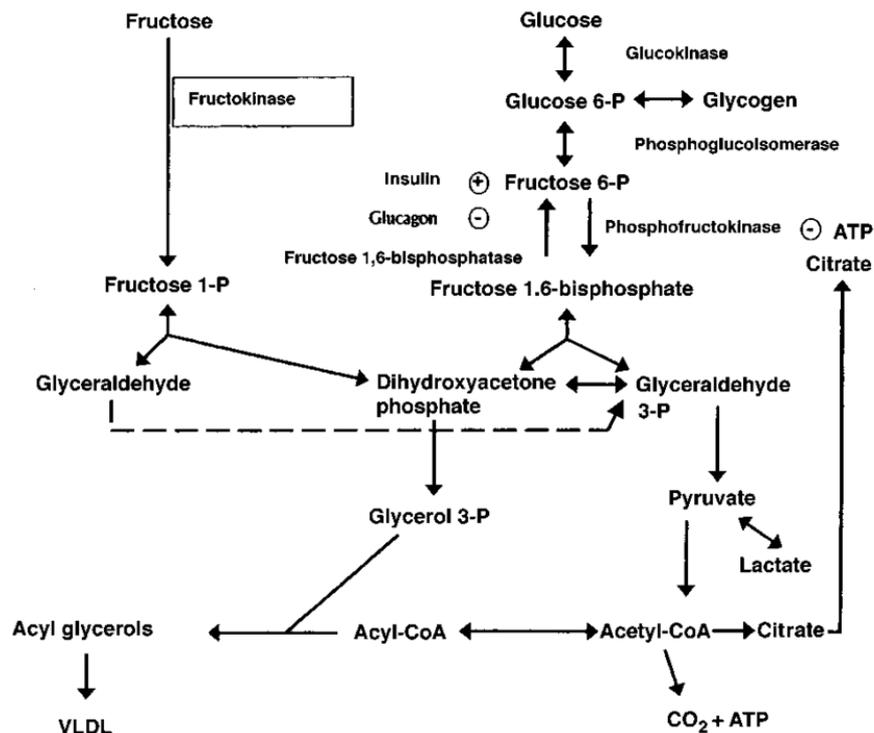


Abbildung 5 Fruktose- und Glukoseverwertung in der Leber [Havel et al. 2005]

Der Glukosestoffwechsel ist limitiert durch das geschwindigkeitsbestimmende Enzym Phosphofruktokinase und die Kapazität der Leber, Glukose als Glykogen zu speichern. Zudem wird die Phosphofruktokinase durch den Energiestatus, d.h. durch das Vorhandensein von ATP, gehemmt [Stanhope *et al.* 2009]. Durch diesen negativen Feedback-Mechanismus kann der Abbau von Glukose nicht unbegrenzt ablaufen [Havel *et al.* 2005]. Der Fruktoseabbau und das dafür verantwortlich Enzym Fruktokinase sind vom Energiestatus jedoch unabhängig [Stanhope *et al.* 2009]. Hierdurch kann Fruktose unbegrenzt als Fruktose-1-Phosphat und Dihydroxyacetonphosphat an diesem negativen Feedback-Mechanismus vorbei in die Glykolyse eingeschleust und zu Glycerol-3-Phosphat sowie Acetyl-CoA abgebaut werden. Dies erleichtert und erhöht die Produktion von Very-low-Density-Lipoproteinen (VLDL) und Triglyceriden in der Leber [Havel *et al.* 2005].

Darüber hinaus induziert Fruktose die Expression der Transkriptionsfaktoren SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein- 1c) und ChREBP (carbohydrate response element-binding protein). SREBP-1c fördert über eine Aktivierung von Rezeptoren die Speicherung von Kohlenhydraten in Form von Triglyceriden und begünstigt somit die De-novo-Lipogenese. ChREBP spielt eine wichtige Rolle bei der Aktivierung von

Kohlenhydrat-empfindlichen Regionen auf Promotoren von lipogenen Genen. Beide Transkriptionsfaktoren spielen somit eine wichtige Rolle in der Regulierung von Kohlenhydratspeicherung und der Aktivierung der De-novo-Lipogenese [Ruthledge und Adeli 2007].

Der Fruktosestoffwechsel hat neben den Folgen auf den Lipidsynthese auch Einfluss auf die Harnsäureproduktion. Infolge des vermehrten Abbaus von Fruktose in der Leber werden durch die Phosphorylierung von Fruktose zu Fruktose-1-Phosphat verstärkt ATP und Phosphat verbraucht. Hierdurch kommt es zu einem Anstieg von AMP und der Harnsäure-Synthese [Reiser *et al.* 1985].

Wie in der nachstehenden Abbildung ersichtlich ist, wird der Abbau von AMP durch ATP und anorganisches Phosphat reguliert. Fällt diese Regulierung weg, da durch den hohen Fruktosekonsum vermehrt ATP und Phosphat verbraucht werden, wird AMP ungehindert über Inosin zu Harnsäure abgebaut. Hierdurch steigt folglich die Harnsäureproduktion [Grunst *et al.* 1975].

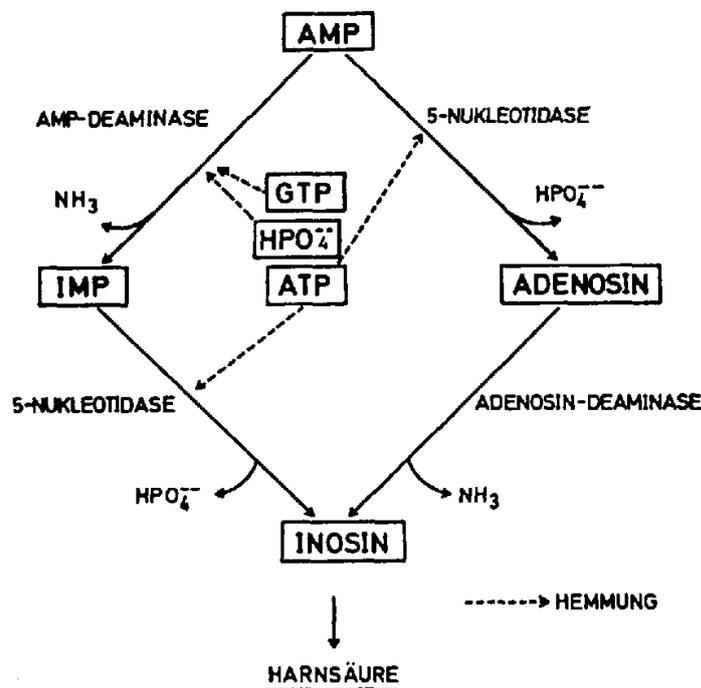


Abbildung 6 Stoffwechselschema des AMP-Abbaus. Kontrolle der am Abbau beteiligten Enzyme durch ATP, GTP und anorganisches Phosphat. Modifiziert nach Woods [Grunst *et al.* 1975].

1.1.4 Erhöhter Fruktosekonsum und das metabolische Syndrom

Der Fruktosekonsum scheint bei der Entwicklung der kindlichen Adipositas und des metabolischen Syndroms eine Rolle zu spielen, wenn der parallele Anstieg über die letzten drei Jahrzehnte betrachtet wird [Rutledge und Adeli 2007], denn der Fruktosekonsum hat - wie oben bereits beschrieben - vor allem durch den Genuss von HFCS-haltigen Softgetränken stark zugenommen [Havel *et al.* 2005]. Es wird angenommen, dass insbesondere der stark erhöhte Konsum von zugesetzten Zuckern wie HFCS als Süßungsmittel in Getränken und Speisen, der Hauptgrund für die Entwicklung von Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 darstellt [Johnson *et al.* 2009]. Man unterscheidet anhand der Definition der WHO/Food and Agriculture Organization of the United Nation (FAO), der EFSA und der Europäischen Kommission freie Zucker von zugesetzten Zuckern. Bei den freien Zuckern handelt es sich demnach um Mono- und Disaccharide, wie Fruktose, die zur Nahrung hinzugefügt werden, oder um Zucker, die von Natur aus in der Nahrung vorhanden sind, z.B. in Honig oder Fruchtsäften [WHO 2015]. Unter dem Begriff „zugesetzte Zucker“ versteht man laut EFSA neben Fruktose oder Saccharose auch Zuckerzubereitungen oder Sirup aus Fruktose oder Glukose [EFSA 2010]. Die Europäische Kommission zählt zu den „zugesetzten Zuckern“ auch Zucker in Fruchtsäften oder Honig [Europäische Kommission 2015]. Im Jahr 2015 gab die Weltgesundheitsorganisation (WHO) aufgrund dieses vermuteten Zusammenhangs Empfehlungen zum Konsum von freien Zuckern heraus. Hiernach sollte der Anteil der freien Zucker nicht mehr als 5 % der Energiezufuhr betragen [WHO 2015]. Darüber hinaus haben weitere Ernährungskomitees und -organisationen aufgrund dieser parallelen Entwicklung Empfehlungen zum Konsum von freien oder auch zugesetzten Zuckern wie HFCS herausgegeben. Genau wie die WHO empfiehlt The Scientific Advisory Committee of Nutrition in England (SACN), eine Zufuhr von freien Zuckern auf 5 % der zugeführten Kalorienzufuhr zu beschränken [SACN 2015]. The 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee (DGAC) wies daraufhin an, die Zufuhr an zugesetzten Zuckern zu begrenzen und The Food and Drug Administration in den USA legte eine Obergrenze von 10 % der zugeführten Kalorienzufuhr für zugesetzte Zucker fest [DGAC 2015 und Food labeling 2015]. Das ESPGAHN Komitee für Ernährung spricht darüber hinaus gezielt die Empfehlung für Kinder und Jugendliche im Alter von zwei bis 18 Jahren aus, die Zufuhr von freien Zuckern auf unter 5 % der Gesamtkalorien zu reduzieren. Bei Kindern unter 2 Jahren sollte der Anteil der freien Zucker laut ESPGAHN Komitee für Ernährung noch weit unter den 5 % liegen, da Ernährungsgewohnheiten und -vorlieben vor allem in der frühen Kindheit durch die

angebotene Nahrung und dessen Vielfalt beeinflusst werden können. Kinder haben eine angeborene Vorliebe für süße, salzige und geschmackvolle Nahrung sowie eine angeborene Abneigung in Bezug auf neue, saure und proteinreiche Speisen. Bekommen Kinder in der frühen Kindheit vor allem süße oder viele süße Getränke und Speisen angeboten wird die bereits angeborene Vorliebe für süße Nahrung noch unterstützt und weiter ausgebaut. Wird allerdings eine vielfältige abwechslungsreiche Ernährung angeboten, gewöhnen sich Kinder auch an andere Geschmacksrichtungen [Fidler Mis *et al.* 2017].

1.1.4.1 Fruktose und Adipositas

Studien mit Mäusen konnten einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Fruktosekonsum und Adipositas nachweisen. Jürgens *et al.* zeigten, dass ein uneingeschränkter Zugang zu fruktosehaltigem Wasser bei Mäusen zu einem signifikanten Anstieg der Adipositas führt, ohne jedoch die Nahrungsaufnahmen zu steigern [Jürgens *et al.* 2005]. In einer Studie von Kanarek und Orthen Gambill mit 35 Ratten führte eine zusätzliche Zufuhr von saccharose- oder fructosehaltigen Lösungen zur Nahrung zu einer signifikant erhöhten Kalorienzufuhr und zu einer Zunahme von Körpergewicht [Kanarek und Orthen- Gambill 1982].

Eine erhöhte Nahrungsaufnahme, bedingt durch Fruktose, zeigte auch eine Studie von Miller *et al.* aus dem Jahr 2002. Dort wurde Ratten Fruktose cerebroventriculär verabreicht. Anschließend stieg durch eine Reduktion des hypothalamischen Malonyl-CoA-Gehalts die Nahrungsaufnahme deutlich an. Ein ähnlicher Effekt nach Injektion von Glukose konnte nicht beobachtet werden [Miller *et al.* 2002]. Malonyl-CoA im Hypothalamus spielt eine wichtige Rolle in der Signalkaskade, welche die Energiebilanz und die Nahrungsaufnahme reguliert [Wolfgang *et al.* 2007]. Laut Cha *et al.* verbraucht Fruktose im Gegensatz zu Glukose durch seine anfangs schnellere Metabolisierung hypothalamisches ATP und erhöht somit die Phosphorylierung von hypothalamischem AMP. Dies wiederum führt, wie in Abbildung 7 abgebildet ist, zu einer Inaktivierung der Acetyl-CoA-Carboxylase und damit zu einer Reduktion des Malonyl-CoA. Die Abbildung 8 zeigt die gegensätzliche Wirkung von Glukose mit einer Erhöhung des Malonyl-CoAs [Cha *et al.* 2008].

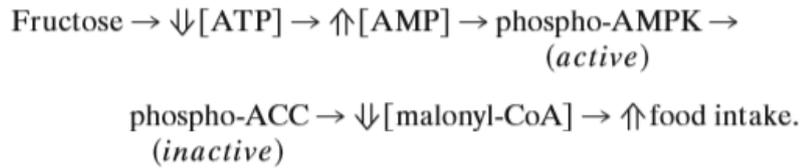


Abbildung 7 Wirkungsweise von Fruktose auf die Nahrungsaufnahme [Cha *et al.* 2008]

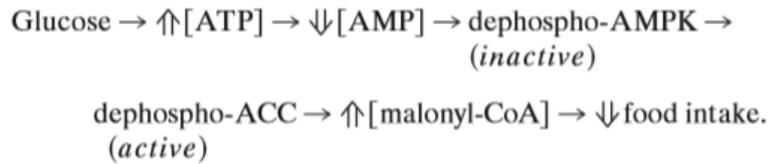


Abbildung 8 Wirkungsweise von Glukose auf die Nahrungsaufnahme [Cha *et al.* 2008]

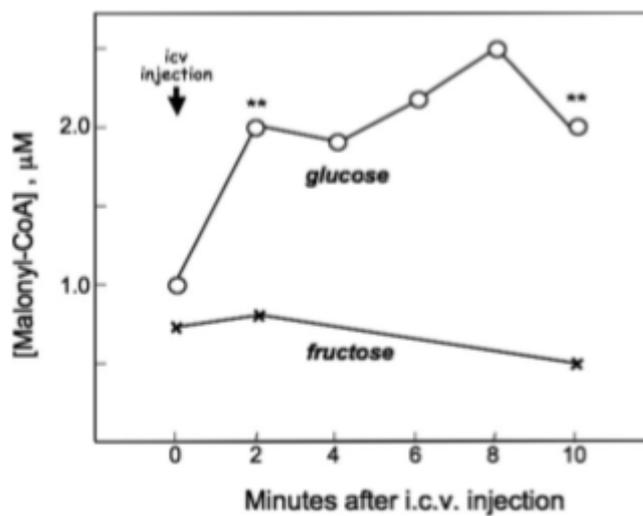


Abbildung 9 Anstieg von Malonyl-CoA nach intracerebroventrikulärer Injektion von Glukose [Cha *et al.* 2008]

In der obigen Abbildung 9 ist anhand der oberen Kurve der Anstieg von Malonyl-CoA nach intracerebroventrikulärer Injektion von Glukose, ausgelöst durch die oben beschriebene Kaskade, zu sehen. Die untere Kurve verdeutlicht im Gegensatz dazu den Abfall von Malonyl-CoA nach intracerebroventrikulärer Injektion von Fruktose [Cha *et al.* 2008]. Dies zeigt deutlich die unterschiedliche Wirkung von Glukose und Fruktose auf den Malonyl-CoA-Spiegel und somit auch, wie in Abbildung 7 und Abbildung 8 ersichtlich ist, die gegensätzliche Wirkung auf die Nahrungsaufnahme [Cha *et al.* 2008]. Dieses Resultat könnte die gesteigerte Nahrungsaufnahme nach Fruktosekonsum erklären.

Neben Studien mit Tieren belegten auch solche, die mit Menschen durchgeführt wurden, den Zusammenhang zwischen erhöhtem Fruktosekonsum und gesteigerter Nahrungsaufnahme bzw. Gewichtszunahme. Ludwig *et al.* ermittelten in einer Studie mit 500 Schulkindern, dass ein erhöhter Konsum von gesüßten Softgetränken über 15 Monate zu einer Zunahme des BMI von durchschnittlich $0,25 \text{ kg/m}^2$ führt. Auch ein grundsätzlicher Konsum von gesüßten Softgetränken wies in dieser Studie eine Steigerung des BMI um $0,18 \text{ kg/m}^2$ auf [Ludwig *et al.* 2001].

Die Auswirkungen von erhöhtem Fruktosekonsum auf die Nahrungsaufnahme und die Gewichtszunahme zeigten unter anderem auch Tordoff und Alleva. An 30 normalgewichtige Teilnehmer wurde in neun Wochen jeweils für drei Wochen Wasser mit HFCS gesüßt, Wasser mit Aspartam gesüßt oder kein experimentelles Getränk verabreicht. Jeder Teilnehmer war angehalten vier Flaschen des jeweiligen Getränkes, d.h. 1135 g Wasser, zu trinken. Nach dreiwöchigem Konsum von mit HFCS-gesüßtem Wasser kam es bei den Teilnehmern zu einem signifikanten Anstieg des Körpergewichtes und der Kalorienaufnahme, während nach dem Konsum von mit Aspartam gesüßtem Wasser das Körpergewicht leicht und die Kalorienaufnahme signifikant abnahm. Sowohl nach Konsum der mit HFCS- als auch nach demjenigen mit Aspartam gesüßten Getränke, wurde die Kalorienaufnahme durch die Getränke anhand einer reduzierten Nahrungsaufnahme kompensiert. Jedoch kam es nach mit HFCS-haltigen Getränken zu einem Anstieg des Körpergewichtes [Tordoff und Alleva 1990].

Malik *et al.* stellten den Zusammenhang zwischen gesüßten Softgetränken und Gewichtszunahme dar. Zu den gesüßten Softgetränken gehören Fruchtgetränke, Limonade, Cola und Eistee [Malik *et al.* 2006]. Hier haben die Fruchtgetränke, welche Fruktose enthalten, mit 13 kcal/Tag an dem Gesamtanstieg von 83 kcal/Tag über die letzten Jahrzehnte keinen unerheblichen Anteil [Popkin *et al.* 2003]. Softgetränke, vor allem Limonaden, werden in den USA meist mit HFCS gesüßt, was einem Anteil von $40\text{-}50 \text{ g}$ HFCS pro Limonade entspricht [Apovian 2004]. Besonders große Querschnittsstudien und aussagekräftige prospektive Kohortenstudien, die eine lange Laufzeit hatten, zeigten einen positiven Zusammenhang zwischen dem Konsum von gesüßten Softgetränken und einer Gewichtszunahme bzw. einer Adipositas. Eine große Querschnittsstudie ist die GUT-Studie mit >10.000 teilnehmenden Kindern und Erwachsenen. Diese Studie konnte zeigen, dass Mädchen, die gesüßte Softgetränke konsumierten, ein erhöhtes Körpergewicht bzw. einen signifikanten BMI-Anstieg um $0,06 \text{ kg/m}^2$ pro konsumiertem Getränk hatten [Berkey

et al. 2004]. Die NHANES III konnte nachweisen, dass der Konsum von Softgetränken bei übergewichtigen Personen einen höheren Anteil der zugeführten Energie darstellte als bei normalgewichtigen Personen [Troiano *et al.* 2000]. Liebman *et al.* konnten bei Erwachsenen, die mindestens ein gesüßtes Softgetränk pro Woche tranken, eine höhere Wahrscheinlichkeit für Adipositas belegen als bei denen, die weniger als ein Softgetränk pro Woche zu sich nahmen [Liebman *et al.* 2003]. Bei den prospektiven Kohortenstudien konnte mitunter über einen Zeitraum von drei Jahren mit 11 654 Kindern ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Konsum von gesüßten Softgetränken sowie der Gewichtszunahme bei Mädchen und Jungen nachgewiesen werden [Berkey *et al.* 2004]. In einer prospektiven Kohortenstudie von Ludwig *et al.* ließ sich zeigen, dass ein Grundkonsum von gesüßten Softgetränken sowie ein Wechsel des Konsums von Softgetränken zu einer Erhöhung des BMI führen [Ludwig *et al.* 2001]. Malik *et al.* schlussfolgerten aufgrund der Ergebnisse des Reviews, dass ein erhöhter Konsum von gesüßten Softgetränken, unter anderem von Fruchtgetränken und mit HFCS gesüßten Limonaden, zu einer Gewichtszunahme führt [Malik *et al.* 2006]. Sievenpiper *et al.* untersuchten in ihrer Metaanalyse von 41 Studien den Effekt von Fruktose auf das Körpergewicht. Hierbei zeigte sich, dass Fruktose, wenn es an Stelle von anderen Kohlenhydraten in gleicher Kalorienmenge in der Ernährung eingesetzt wurde, nicht zu einer Erhöhung des Körpergewichtes führt. Ist jedoch Fruktose in hoher Dosis in der Ernährung enthalten und übersteigt sie die Kalorienzufuhr der normalen Ernährung, kommt es zu einem Anstieg des Körpergewichtes. Dieses könnte jedoch auch auf die höhere Kalorienzufuhr durch den zusätzlichen Fruktosegehalt der Nahrung bedingt sein (Sievenpiper *et al.* 2012).

Der Anstieg des Körpergewichtes unter HFCS-haltigen Getränken kann unter anderem durch die Auswirkungen von Fruktose auf den Blutzuckerspiegel und die Insulinsekretion erklärt werden. Insulin wird in den β -Zellen des Pankreas aus den Vorstufen Preproinsulin und Proinsulin produziert. Letzteres wird in Insulin und C-Peptid konvertiert sowie in den sekretorischen Granula der β -Zellen gespeichert [Fu *et al.* 2013]. Ein wichtiger Indikator für die Freisetzung des Insulins aus den Sekretionsgranula ist der Plasmaglukosespiegel. Bei Änderungen des Plasmaglukosespiegels wird entsprechend Insulin freigesetzt, um den Stoffwechselbedarf zu decken [Schmitz *et al.* 2008]. Die Freisetzung von Insulin aus den Sekretionsgranula wird über eine Erhöhung des intrazellulären Kalziums gesteuert. Dieser Vorgang geschieht über Kalziumsensoren, die mitunter über cAMP reguliert werden [Schulla *et al.* 2003, Eliasson *et al.* 2003, Fujimoto *et al.* 2002]. Neben

Glukose führen auch verschiedene Hormone, wie das GLP-1, zu einer Freisetzung des Insulins [Fu *et al.* 2013]. GLP-1 wird aus den L-Zellen des Dünndarmes freigesetzt und ruft nach einer zugeführten Mahlzeit eine erhöhte Insulinsekretion hervor [Orskov 1992, Flint *et al.* 1998, Nauck *et al.* 1993]. Die Insulinfreisetzung durch GLP-1 erfolgt über eine cAMP-Erhöhung und ist von der extrazellulären Glukosekonzentration abhängig. Bei normalen Nüchternglukosespiegeln, wird GLP-1 nicht ausgeschüttet, um eine Hypoglykämie zu vermeiden [Ahren 2009, Doyle *et al.* 2007]. Ein weiteres Hormon, welches die Insulinsekretion beeinflusst, ist Leptin. Es wird aus Fett- und Leberzellen sezerniert und hemmt die Insulinsekretion, wahrscheinlich über eine Erniedrigung des cAMP [Zhang *et al.* 1994, Rossetti *et al.* 1997, Ahren *et al.* 1999]. Fruktose hat keinen Einfluss auf den Plasmaglukosespiegel [Mehnert 1976] und im Vergleich zu Glukose hat Fruktose allein keinen Effekt auf die Sekretion von Insulin [Curry 1989]. Ein Grund dafür könnte sein, dass der GLUT5- Fruktoserezeptor an den β -Zellen des Pankreas nicht exprimiert wird [Sato *et al.* 1996].

Insulin und Leptin sind zwei wichtige Botenstoffe zur Regulierung der Nahrungsaufnahme. Sie agieren beide über Rezeptoren im Gehirn und hemmen die Nahrungsaufnahme. Niedrige Spiegel von Insulin und Leptin fördern die Nahrungsaufnahme [Schwartz *et al.* 2000]. Insulin reguliert die Sekretion von Leptin indirekt über eine Senkung des Plasmaglukosespiegels, in dem Insulin die Aufnahme von Glukose in die Fettzellen fördert. Durch die Glukoseaufnahme der Fettzellen sowie ein Absinken des Plasmaglukosespiegels wird die Leptinsekretion stimuliert [Mueller *et al.* 1998]. Nach Fruktosehaltigen Mahlzeiten wird weniger Insulin ausgeschüttet; Insulin und Leptin-Spiegel sind niedrig und fördern somit eine erhöhte Nahrungsaufnahme [Bray *et al.* 2004].

Ein weiterer Grund für die Gewichtszunahme sowie die verstärkte Nahrungsaufnahme könnte eine mangelnde kompensatorische Kalorienreduktion in anderen Mahlzeiten nach Softgetränkekonsum sein. Di Meglio und Mattes beispielsweise untersuchten in ihrer Studie mit 15 Teilnehmern den Unterschied hinsichtlich der Nahrungsaufnahme nach flüssigen und festen Kohlenhydraten. Für jeweils vier Wochen mussten die Teilnehmer jeden Tag zusätzlich entweder gesüßtes Wasser oder Jelly Beans trinken bzw. essen. Während des Konsums von flüssigen Kohlenhydraten in Form von gesüßtem Wasser kam es zu keiner deutlichen Reduktion der übrigen Kalorienzufuhr. Folglich kam es zu einer positiven Energiebilanz und somit zu einem Anstieg des Gewichtes sowie des BMI. Während

des Konsums von Jelly Beans reduzierten die Teilnehmer die übrigen Kalorien und nahmen nicht an Gewicht zu [DiMiglio und Mattes 2000].

In den 90er Jahren wurde unter anderem eine fettarme Ernährung zum Schutz vor der Entwicklung einer Adipositas und kardiovaskulären Erkrankungen empfohlen [Kennedy *et al.* 1995, Krauss *et al.* 1996, Schaefer *et al.* 1995]. Laut den Empfehlungen der AHA von 1996 sollte eine ausgewogene und gesunde Ernährung vor allem fettarm sein mit vielen ungesättigten Fettsäuren. Ein weiterer wichtiger Punkt der Empfehlungen der AHA von 1996 stellte Obst und Gemüse dar. Laut den Empfehlungen von 1989 sollte die Ernährung zu 55-60 % aus Gemüse und Obst, welches Fruktose enthält, bestehen. Bezüglich der Zuckerzufuhr wurde 1989 dazu geraten, die Zufuhr von raffinierten Kohlenhydraten zu reduzieren, da sie einen hohen Energiegehalt hätten. Ein Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen wurde nicht gesehen [Krauss *et al.* 1996]. Zehn Jahre später wird in den Empfehlungen der AHA Zucker und zugesetzten Zuckern eine größere Bedeutung zugesprochen. Es wird dazu geraten die Zufuhr an Getränken und Nahrungsmitteln, die reich an hinzugefügten Zuckern wie Glukose, Fruktose oder Maltose sind, sowie Fruchtsäften einzuschränken. Im Gegensatz zu den Empfehlungen von 1996 wird jetzt nicht mehr vor allem der Fokus auf fettarme Ernährung gesetzt, sondern ein ausgeglichenes Lipidprofil, ein normaler Blutdruck und auch ein normwertiger Blutzuckerspiegel stehen hier im Vordergrund [Lichtenstein *et al.* 2006]. In Anlehnung an die Empfehlungen der AHA von 1996 konnte bei einer fettreduzierten Ernährung etwa in den USA ein weiterer Anstieg der Adipositas verzeichnet werden, solange die Zucker- und somit auch die Fruktosezufuhr nicht reduziert werden [Johnson *et al.* 2007]. Dies ist ein weiterer Beleg für die bedeutende Rolle der Kohlenhydrate in der Ätiologie der Adipositas.

1.1.4.2 Fruktose und der Lipidstoffwechsel

Neben der Adipositas gibt es weitere Folgen des erhöhten Fruktosekonsums. Stanhope *et al.* verglichen in ihrer Studie über zehn Wochen zwei Gruppen. Die eine Gruppe konsumierte fruktosehaltige Getränke, die andere glukosehaltige Getränke. In beiden Gruppen betrug der Anteil der Getränke 25 % des täglichen Energiebedarfes. Die Studie zeigte, dass sich in der Gruppe, in der fruktosehaltige Getränke konsumiert wurden, die hepatische De-novo-Lipogenese und die postprandialen Triglyceride erhöhten. Weitere Marker eines erhöhten Lipid-Stoffwechsels und Lipoproteinumbaus, wie Apoprotein B und LDL, zeigten sich nach Fruktosekonsum, nicht jedoch nach Glukosekonsum erhöht. Darüber hinaus erhöhten sich ausschließlich in der Gruppe mit fruktosehaltigen Getränken die

Nüchternblutzucker- sowie die Insulinwerte, während die Insulinsensitivität abnahm [Stanhope *et al.* 2009].

Andere Studien zeigten, dass sich Veränderungen auf den Lipidstoffwechsel schon nach wenigen Tagen mit hohem Fruktosekonsum einstellen. Nach sieben Tagen einer fruktosereichen Ernährung kam es in einer Studie von Lê *et al.* zu einem signifikanten Anstieg der Lipidablagerungen in der Leber und im Muskel sowie zu einem Anstieg der VLDL-Triglyceride und einer Abnahme der hepatischen Insulinsensitivität [Lê *et al.* 2009]. Besonders ein Anstieg der hepatischen De-novo-Lipogenese sowie eine Abnahme der Insulinsensitivität nach erhöhtem Fruktosekonsum konnten in weiteren Studien nachgewiesen werden [Faeh *et al.* 2005; Rutledge und Adeli 2007]. Elliott *et al.* resümierten in ihrem Review, dass in einer Vielzahl von Studien mit Nagetieren gezeigt werden konnte, dass eine fruktosehaltige Nahrung zu einer Hyperlipidämie führt und diesbezüglich zahlreiche Daten vorliegen. Hinsichtlich humaner Studien gibt es laut Elliott *et al.* mehrere Kurzzeitstudien, die zeigen, dass eine fruktosereiche Ernährung unter anderem zu der Entstehung eines ungünstigen Lipidprofils beiträgt, mit einer Erhöhung der Triglyceride im Serum, einer Steigerung der VLDL-Produktion und einer Erhöhung der Sekretion von Apoprotein B. Aufgrund von mangelnden humanen Langzeitstudien, sei die Persistenz dieser Folgen des hohen Fruktosekonsums jedoch unklar (Elliot *et al.* 2002).

Toop *et al.* konnten im Rattenmodell zeigen, dass bereits ein erhöhter HFCS-Konsum der Mutter während der Stillzeit und ein gesteigerter Saccharosekonsum während der Perinatal- und Stillzeit zu einem Anstieg des Leberfettgehaltes sowie zu einem ungünstigen hepatischen Lipidprofil beim drei Wochen alten Nachwuchs führen. Zwar konnten diese kurzzeitigen negativen Veränderungen durch eine ausgewogene Ernährung verbessert werden, eine Prädisposition für das metabolische Syndrom könnte für das Erwachsenenleben jedoch bestehen bleiben [Toop *et al.* 2017]. Männliche Nachkommen von Muttertieren, die während der Stillzeit mit einer 10 %igen Fruktoselösung versorgt wurden, entwickelten in einer weiteren Studie mit Ratten - mit einem Alter von 60 Tagen - eine zentrale neuroendokrine Stoffwechselstörung mit erhöhtem Körpergewicht, gesteigerter Nahrungsaufnahme und einer Verminderung der anorektischen Signale des Hypothalamus. Insgesamt konnten erhöhte Werte für Insulin und Leptin sowie ein Zuwachs des retroperitonealen Fettgewebes nachgewiesen werden. Die männlichen Nachkommen könnten aufgrund dessen eine erhöhte Anfälligkeit für die Entwicklung einer Adipositas im Erwachsenenalter haben [Alzamendi *et al.* 2010]. Verschiedene Studien belegten, dass die

Umgebung im Uterus während der Schwangerschaft maßgeblichen Einfluss auf die spätere Entwicklung und das Risiko eine Krankheit zu erwerben nimmt [Heerwagen *et al.* 2010, Tarry-Adkins *et al.* 2011]. Neben der pränatalen Umgebung ist ebenso der gesundheitliche Zustand nach der Geburt eine Einflussgröße in Bezug auf die spätere Gesundheit und könnte somit auch für die Anfälligkeit für Fruktose-bedingte Veränderungen im weiteren Verlauf des Lebens entscheidend sein [Jin *et al.* 2012, Regnault *et al.* 2013]. Humane Folgestudien mit längerfristigen Daten fehlen und werden angesichts der oben genannten möglichen langfristigen Folgen dringend benötigt.

Wie stark sich eine fruktosehaltige Ernährung auf den Triglyceridspiegel auswirkt, zeigten Bantle *et al.* in ihrer Studie. In dieser waren die 24-Stunden-Plasma-Triglyceridkonzentrationen bei den männlichen Teilnehmern um 32 % erhöht - im Vergleich zu glukosehaltiger Ernährung [Bantle *et al.* 2000]. In einer Studie mit Ratten, die mit fruktosehaltiger Nahrung gefüttert wurden, kam es zu einer makro- und mikrovesikulären Entwicklung von Fettablagerungen in der Leber mit einem Anstieg der hepatischen Triglyceride um 198 %, einer Erhöhung von hepatischem Cholesterin um 89 % und einem Anstieg der Hypertriglyceridämie auf 223 % [Ackerman *et al.* 2005].

1.1.4.3 Fruktose und Insulinresistenz

Eine weitere wichtige Folge des erhöhten Fruktosekonsums stellt - wie oben bereits beschrieben - die Zunahme der Insulinresistenz dar. Bezüglich des Entstehungsmechanismus gibt es verschiedene Hypothesen. Rutledge und Adeli vertreten die Meinung, dass bedingt durch den erhöhten Fruktosekonsum und die damit einhergehende vermehrte Lipogenese der Leber vermehrt Lipoproteine und somit freie Fettsäuren im Blut anfallen. Folglich kommt es zu einer vermehrten Aufnahme der Fettsäuren und Speicherung als Triglyceride im Fettgewebe [Rutledge und Adeli 2007]. Aufgrund des Überangebotes der freien Fettsäuren im Blut nehmen auch andere Gewebe Fettsäuren auf und speichern sie als Triglyceride, beispielsweise die Leber oder der Skelettmuskel. In diesen Geweben stören die vermehrt aufgenommenen Fettsäuren aber andere metabolische Abläufe und tragen unter anderem zur Insulinresistenz sowie zum metabolischen Syndrom bei [Hansen *et al.* 2006].

Seppälä-Lindroos *et al.* belegten, dass Menschen mit einem höheren Leberfettanteil Anzeichen einer Insulinresistenz, wie erhöhte Nüchterninsulin- und C-Peptid-Werte im

Gegensatz zu Menschen mit einem niedrigen Anteil an Leberfett aufweisen [Seppälä-Lindroos *et al.* 2002].

Eine wichtige Rolle hinsichtlich der Entwicklung einer Insulinresistenz spielt das viszerale bzw. abdominale Fett [Abate *et al.* 1992; Bjorntop 1992; Kissebah *et al.* 1982]. Erhöhter Fruktosekonsum führt zu einer Zunahme des viszeralen Fettgewebes. Die vermehrt anfallenden Triglyceride und Fettsäuren aus der hepatischen Lipogenese werden bevorzugt von abdominalen Fettzellen aufgenommen und gespeichert - im Gegensatz zu Fettzellen im Oberschenkelbereich [Romanski *et al.* 2000].

Mögliche Erklärungen für den Zusammenhang zwischen viszeralem Fett und Insulinresistenz fassten Stanhope und Havel in ihrem Review zusammen. Zum einen könnte die räumliche Nähe von viszeralen Fettzellen und Portalvene dazu führen, dass die aus dem viszeralen Fettgewebe freigesetzten Fettsäuren sofort der Portalvene zugeführt werden und in der Leber die metabolischen Abläufe sowie vor allem den Glukosestoffwechsel stören können [Stanhope und Havel 2008]. Freie Fettsäuren, die Insulin-bedingt aus den Fettzellen freigesetzt werden, spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation der Glukoseproduktion in der Leber. Durch eine viszerale Adipositas werden vermehrt Fettsäuren freigesetzt und zur Leber transportiert, wodurch der Glukosestoffwechsel sowie die Glukosefreisetzung gestört sind. Somit kommt es durch die viszerale Adipositas zu einer Insulinresistenz der Leber [Bergmann *et al.* 2001].

Ein weiterer Faktor bzgl. des Zusammenhangs zwischen Insulinresistenz und viszeralem Fettgewebe könnte die erhöhte Lipolyse des viszeralen Fettgewebes sein. Im Gegensatz zu subkutanem Fettgewebe ist das viszerale Fettgewebe weniger sensitiv für antilipolytische Effekte des Insulins und stärker sensitiv für die lipolytischen Effekte für beispielsweise Katecholamine [Engfeldt *et al.* 1988; Bolinder *et al.* 1983]. Daraus folgt, dass aus dem viszeralen Fettgewebe mehr freie Fettsäuren freigesetzt und zur Leber transportiert werden können. Viszerale Fettzellen vergrößern sich darüber hinaus, und je größer die Fettzellen sind, desto weniger sensitiv werden sie für die antilipolytischen Effekte des Insulins [Foley *et al.* 1980]. Ein erhöhter Fruktosekonsum fördert diese Effekte des viszeralen Fettgewebes und somit die Insulinresistenz, da ein erhöhter Konsum von Fruktose zu einer Zunahme von viszeralem Fettgewebe führt [Romanski *et al.* 2000].

1.1.4.4 Fruktose und Hyperurikämie

Ein gesteigerter Fruktosekonsum kann weitere Erkrankungen hervorrufen, die häufig mit Adipositas und dem metabolischen Syndrom assoziiert sind. Erhöhte Harnsäurespiegel im Blut stellen z.B. einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Gicht dar, steigern jedoch auch das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung sowie die Wahrscheinlichkeit, an dieser zu versterben [Stack *et al.* 2013]. Im 18. und 19. Jahrhundert führten Ärzte die steigende Anzahl an Gichterkrankungen, vor allem bei dem reichen Teil der Bevölkerung, auf den hohen Fleischkonsum zurück. Jedoch zeigt sich auch im 21. Jahrhundert, insbesondere in den westlichen Ländern, weiterhin ein Anstieg der Hyperurikämie in der Bevölkerung. In den nicht-westlichen Ländern sind die Hyperurikämie und Gicht in der Bevölkerung eher selten [Caliceti *et al.* 2017]. Eine Erklärung hierfür könnte der parallele Anstieg der Hyperurikämie und des Konsums von hinzugefügten Zuckern - vor allem in der Ernährung der westlichen Länder - sein [Nakagawa *et al.* 2006].

Choi und Curhan konnten in ihrer Studie zeigen, dass sowohl der Konsum von gesüßten Softgetränken als auch der von Früchten mit einem hohen Anteil an Fruktose, beispielsweise Orangen und Äpfel, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Gicht darstellen [Choi und Curhan 2008]. Ein erhöhter Spiegel an Harnsäure wurde ebenso in einer Studie von Choi JWJ *et al.* nachgewiesen, die mit Hilfe des dritten NANHES-Berichts durchgeführt wurde. Hierbei zeigte sich eine erhöhte Konzentration an Harnsäure im Blut nach Konsum von Fruktose- oder Saccharose-haltigen Softgetränken. Ein Anstieg der Harnsäure im Blut nach Konsum von Diät-Softgetränken (mit Süßungsmittel ohne Zucker) konnte nicht beobachtet werden [Choi JWJ *et al.* 2008]. Jamnik *et al.* verglichen in ihrer Metaanalyse zwei große prospektive Studien mit einer Teilnehmerzahl von insgesamt 125 299 Personen bzgl. der Fruktosezufuhr und der Entwicklung einer Gicht. Sie kamen zu dem Schluss, dass eine hohe Fruktosezufuhr mit der Nahrung zu einem bis zu 62 % erhöhten Gichtrisiko führt. Studien, die den Einfluss von Fruktose auf eine Hyperurikämie untersuchen, wurden in die Analyse nicht eingeschlossen [Jamnik *et al.* 2016]. Die Fruktosezufuhr als Risikofaktor für die Entwicklung einer Gicht bestätigen auch Singh *et al.* in seinem Review, welches insgesamt 53 Studien umfasst [Singh *et al.* 2011].

1.1.4.5 Fruktose und arterielle Hypertension

Mit der erhöhten Fruktosezufuhr einhergehend kommt es auch zu einer Hypertriglyceridämie und einer hepatischen Insulinresistenz. Alle diese Faktoren begünstigen die Entwicklung eines Bluthochdrucks [Tappy und Lê 2010]. Besonders die Insulinresistenz

sowie die daraus folgende Hyperinsulinämie spielen eine besondere Rolle bei der Entwicklung einer Hypertension. Während des Fastens sind die Glukose- und Insulinspiegel im Blut niedrig. Durch den niedrigen Glukosespiegel im Blut wird ein Hemmstoff zwischen Hypothalamus und Hirnstamm ausgeschüttet, der die Sympathikusaktivität unterdrückt. Im Falle einer Insulinresistenz sind die Insulin- und Glukosespiegel im Plasma erhöht. Somit fällt die Hemmung des Hypothalamus und des Hirnstammes weg, der Sympathikus wird aktiviert und über eine Tonuserhöhung kommt es zu einer Erhöhung des Blutdrucks [Reaven *et al.* 1996].

Studien an Ratten, die mit einer fruktosereichen Ernährung gefüttert wurden, belegten einen Anstieg des Blutdrucks [Hwang *et al.* 1987]. Auch beim Menschen zeigte sich nach Konsum von mit Fruktose gesüßten Softgetränken ein Anstieg des Blutdrucks, nach Glukose gesüßten Softgetränken hingegen war keine Veränderung des Blutdrucks zu verzeichnen [Brown *et al.* 2008]. Insgesamt stellt erhöhter Fruktosekonsum in Form von Saccharose oder HFCS einen Risikofaktor in der Ernährung hinsichtlich Adipositas und für alle Komponenten des metabolischen Syndroms dar [Stanhope *et al.* 2009]. In der Metaanalyse von Toop und Gentili, die 26 Studien mit Ratten umfasst, war ein Zusammenhang zwischen dem Konsum von Fruktose-haltigen Getränken und der Entwicklung von erhöhtem Körpergewicht, gesteigertem systolischen Blutdruck sowie erhöhten Blutglukose-, Insulin- und Triglyzeridkonzentrationen nachweisbar [Toop und Gentili 2016].

Kelishadi *et al.* hoben in ihrer Metaanalyse jedoch hervor, dass vor allem Fruktose, welche in industrialisierten Lebensmitteln, wie gesüßten Softgetränken, vorkommt, das Risiko ein metabolisches Syndrom zu entwickeln, erhöht. Natürlich vorkommende Fruktose, z.B. in Obst, kann sich sogar positiv auf Komponenten des metabolischen Syndroms wie den Blutdruck oder die Blutfette auswirken [Kelishadi *et al.* 2014]. In Zeiten ansteigender Adipositasraten der Bevölkerung ist es besonders wichtig, mögliche Mechanismen und Schutzfaktoren vor erhöhter Fruktosezufuhr zu ermitteln.

1.1.5 Fruktosemalabsorption (FMA)

Bei der FMA kommt es aufgrund einer Überschreitung der Aufnahmekapazität des Darms in letzterem zu einer unvollständigen Fruktoseabsorption [Latulippe und Skoog *et al.* 2011]. Hiervon abzugrenzen ist die hereditäre Fruktoseintoleranz. Dabei handelt es sich um einen angeborenen Enzymdefekt, bei welchem die Aktivität der Aldolase B vermindert ist [Wong 2005]. Ingestion von Fruktose (auch in Form von Saccharose oder

Sorbitol) führt bei Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz zu Lebersversagen, Hypoglykämie und metabolischer Azidose [Odievre *et al.* 1978].

Wenn die konsumierte Fruktose nicht komplett absorbiert werden kann, z.B. im Rahmen einer FMA, oder falls die Kapazität des Transporters überschritten ist, gelangt die nicht absorbierte Fruktose in den Dickdarm. Dort kommt es durch Bakterien zu einer Fermentation der Fruktose und es entstehen Gase, wie Methan, die zu Blähungen führen können [Stone-Dorshow und Levitt 1987].

Nicht absorbierte Fruktosemoleküle im Dickdarm haben darüber hinaus einen osmotischen Effekt und ziehen Wasser in das Darmlumen [Gibson *et al.* 2007]. Dies äußert sich in einer erhöhten Darmmotilität und Diarrhoe [Rumessen *et al.* 1992].

In einer Studie mit 15 gesunden Erwachsenen ließ sich belegen, dass > 50 % der Teilnehmer eine Lösung mit 25 g Fruktose nicht über den Darm aufnehmen konnten. Dabei zeigten sich die typischen Symptome der FMA mit Bauchschmerzen, Blähungen und Durchfall [Beyer *et al.* 2005]. Auch bei Kindern ist die FMA keine Seltenheit. Zwei von drei Kleinkindern in Europa und Nordamerika leiden unter einer FMA, d. h. es treten Symptome nach einer Zufuhr von 25 g Fruktose auf [Schäfer *et al.* 2010]. In einer Studie von Gomara *et al.* bei Kindern mit abdominellen Beschwerden wurden die Häufigkeit einer FMA und das Verschwinden der Symptome nach Reduktion der Fruktosezufuhr untersucht. Nach Konsum einer fruktosehaltigen Lösung traten bei elf von 32 Kindern Symptome einer FMA auf, bei neun von elf Kindern verbesserte sich die Symptomatik nach Einschränkung der Fruktosezufuhr [Gomara *et al.* 2008]. Jones *et al.* konnten in ihrer Analyse verschiedener Studien mit gesunden Erwachsenen zeigen, dass es auch bei gesunden Individuen eine beschränkte Aufnahmekapazität besonders bei hohen Dosen von Fruktose im Darm gibt. Somit wäre eine FMA laut Jones *et al.* abhängig von der Dosis der zugeführten Fruktose [Jones *et al.* 2011]. Eine Dosis an Fruktose, die von gesunden Individuen noch vertragen wird, wurde anhand verschiedener Studien mit ca. 25 g Fruktose festgelegt. Diese Dosis wird mitunter auch zur Verwendung des Hydrogenatemtests zur Diagnostik der FMA empfohlen [Rao *et al.* 2007, Rumessen *et al.* 1986].

Zudem konnte in mehreren Studien mit Kindern gezeigt werden, dass sich die Kapazität der Fruktoseaufnahme und somit auch die FMA mit dem Alter ändern. Das Alter scheint besonders im Rahmen der Hydrogenatemtests zur Feststellung einer FMA eine große Rolle zu spielen. Es wird deutlich, dass sich die Wahrscheinlichkeit eines positiven

Ergebnisses im Hydrogenatemtest von der Kindheit bis zu einem Alter von 15 Jahren um den Faktor 0,82 pro Jahr reduziert. Dies spräche für eine Regulierung der Transportprozesse für Fruktose mit zunehmendem Alter [Jones *et al.* 2011].

Parallel zum ansteigenden Fruktosekonsum in den letzten Jahrzehnten spielt die FMA als Ursache für diverse abdominelle Beschwerden mittlerweile besonders bei Kindern mit Bauchschmerzsymptomatik eine immer wichtigere Rolle [Gibson *et al.* 2007].

Insgesamt bedarf es weiterer Untersuchungen bzgl. der Ursachen der negativen Folgen eines hohen Fruktosekonsums. Einerseits könnte der Fruktosemetabolismus an sich mit seinem fehlenden negativen Feedbackmechanismus und folglich bei gesteigertem Konsum hoher Lipidproduktion [Havel *et al.* 2005] und erhöhter Harnsäuresynthese [Grunst *et al.* 1975] eine große Rolle spielen. Auch der mangelnde Einfluss von Fruktose auf die Hormone Leptin und Insulin zur Regulierung der Nahrungsaufnahme könnten mitunter ursächlich zur Entstehung einer Adipositas beitragen [Bray *et al.* 2004]. Andererseits warfen Studien mit Menschen die Frage auf, ob die Gewichtszunahme in den Studien durch Fruktose an sich oder vielmehr durch die zusätzliche Kalorienzufuhr durch die zugesetzten Zucker bedingt ist [Sievenpiper *et al.* 2012]. Ein wichtiger Faktor bzgl. der Entwicklung der negativen Folgen ist hier wahrscheinlich auch die Höhe des Fruktosekonsums. Jamnik *et al.* konnten z. B. in ihrer Metaanalyse zeigen, dass bei hoher Fruktosezufuhr mit der Nahrung das Risiko für eine Gicht erhöht ist [Jamnik *et al.* 2016]. Auch die Form von Fruktose scheint eine Rolle zu spielen, da die Entwicklung eines metabolischen Syndroms vor allem bei Fruktose in industriell hergestellten Lebensmitteln entsteht, natürlich vorkommender Fruktose scheint sogar positive Effekte auf die Faktoren des metabolischen Syndroms zu haben [Kelishadi *et al.* 2014].

1.2 Problem- und Fragestellung

In verschiedenen Studien wurde die Korrelation zwischen hohem Fruktosekonsum und Adipositas analysiert [Bray *et al.* 2004]. Ein möglicher Zusammenhang zwischen einer verminderten Aufnahme von Fruktose - beispielsweise durch FMA - und Adipositas wurde allerdings noch nicht untersucht.

Die vorliegende Studie ist die erste, die eine primäre FMA als einen möglichen Schutzfaktor vor Adipositas und somit den Zusammenhang zwischen einer FMA und einer Adipositas darlegt. Falls eine verminderte Fruktoseaufnahme vor kindlicher Adipositas

schützt, würde eine FMA aufgrund der verminderten Fruktoseaufnahme einen Schutzfaktor hinsichtlich der kindlichen Adipositas darstellen.

Die zentrale Fragestellung lautet folgendermaßen: Gibt es einen Zusammenhang zwischen FMA und kindlicher Adipositas?

- Unterscheidet sich der Anteil adipöser Patienten zwischen jenen mit bzw. ohne FMA?
- Gibt es Altersgruppen, in denen der Effekt besonders ausgeprägt ist?
- Gibt es Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts?
- Gilt der derselbe Effekt auch für Laktoseintoleranz und Adipositas?
- Sind Patienten mit FMA häufiger untergewichtig?

Gibt es einen Zusammenhang zwischen Untergewicht und Laktoseintoleranz?

1.3 Organisatorische Voraussetzungen

Die retrospektive Datenanalyse erfolgte aus den Patientenakten der Archive des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, an den Standorten Gießen und Marburg sowie aus dem Archiv der Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden. Die Befunde des jeweiligen Patienten wurden auf der Tagesstation der jeweiligen Klinik erhoben, auf welcher der Patient für diesen Tag ambulant aufgenommen wurde.

Die Aufnahme auf die Tagesstation gehört zum gängigen Procedere für Patienten mit Bauchschmerzen und unklarer Lebensmittelunverträglichkeit. Sie beinhaltet darüber hinaus die Dokumentation der Krankengeschichte, wobei auch ein Fragebogen hinsichtlich des Essverhaltens ausgefüllt wird.

Die Größe und das Gewicht der Patienten wurden in leichter Kleidung sowie ohne Schuhe erhoben. Das Körpergewicht wurde auf 100 g genau ermittelt - mittels der SECA-Körperskala mit der Seriennummer 702 aus Hamburg, Deutschland. Die Größe der Patienten wurde mit einer Näherung von 0,1 cm mit dem Ulm-Stadiometer aus Busse, Deutschland, bestimmt. Die Blutproben wurden nach einer Nüchternzeit von 12 Stunden entnommen und beinhalten den Wert für Blutglukose, Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, Albumin und LDH, Amylase und Lipase, CRP, Kreatinkinase, Eisen sowie die Serologie für Zöliakie-Antikörper.

Die Blutdruckwerte wurden von erfahrenen Schwestern mittels eines geprüften Vitalparameter-Monitors (Carescape v100, GE Healthcare, Wisconsin, USA) erhoben. Parasitäre

und bakterielle Erkrankungen wurden durch eine Stuhlprobe ausgeschlossen. Letztere wurde zudem auf Calprotectin und reduzierende Substanzen untersucht. Zusätzlich wurde eine Urinprobe entnommen, um Infektionen im Urogenitaltrakt auszuschließen. Bei Calprotectin handelt es sich um ein Protein, welches im Rahmen von Entzündungsprozessen im Darm von Neutrophilen freigesetzt wird. Es ist bis zu sieben Tage im Stuhl nachweisbar [Waugh *et al.* 2013].

Falls erforderlich, wurde auch ein Ultraschall des Abdomens durchgeführt. Im Rahmen der Abklärung erfolgte ein Termin bei einem psychosomatischen Experten. Dadurch konnten eventuell vorliegende Depressionen, interfamiliäre Konflikte, Anorexie oder andere psychosomatische Störungen ermittelt werden, die mit Bauchschmerzen einhergehen. Bei begründetem Verdacht auf eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, durch blutigen Durchfall, positive Laborparameter oder eine Dystrophie, wurde der Patient stationär zur Endoskopie und zu weiteren Untersuchungen aufgenommen. Die Patienten sind an die kindergastroenterologische Sprechstunde der verschiedenen Kliniken angebunden, so dass der Verlauf über einen längeren Zeitraum beobachtet und ggf. eine wiederholte Untersuchung durchgeführt werden kann. Für die vorliegende Analyse wurde sichergestellt, dass für alle eingeschlossenen Patienten vollständige Krankenakten dokumentiert und alle geplanten Untersuchungen abgeschlossen waren.

Das Studienprotokoll wurde überprüft und genehmigt von der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen.

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive multizentrische Studie, bei welcher bereits vorhandene Daten im Rahmen einer Sekundärdatenanalyse in Studienzentren aus drei verschiedenen hessischen Kinderkliniken erhoben sowie ausgewertet wurden.

2.2 Begründung der Methode

Bei dieser Studie wurde ein möglichst großes Kollektiv mit einer hohen Fallzahl angestrebt. Deshalb wurde hier die rein retrospektive Datenanalyse aus Archivakten gewählt.

Die Fragestellung sollte an einem Kollektiv von Patienten durchgeführt werden, bei welchen wegen entsprechender Symptomatik der Verdacht auf eine FMA bestand und infolgedessen ein Fruktoseatemtest durchgeführt wurde. Die FMA wird aufgrund des Ergebnisses des Atemtests und der dabei auftretenden Symptome diagnostiziert. Als Kontrollgruppe in der Studie wurden Patienten mit negativem Testergebnis nach Fruktosebelastung verwendet. Die Diagnose „FMA“ basiert auf einem Mindestanstieg um 20 ppm der H₂-Konzentration in der Ausatemluft nach dem Konsum einer standardisierten Fruktosemahlzeit (1g/kg Körpergewicht, Maximum 25 g Fruktose) [Zimmer 2007]. Anhand des Ergebnisses wurden die Patienten der Gruppe mit FMA und der Gruppe ohne FMA zugeteilt.

Zusätzlich zum H₂-Atemtest gibt es im Rahmen der FMA-Diagnostik einen Test, in dem der Methangehalt in der Ausatemluft gemessen wird. Dieser Test kann durchgeführt werden, um H₂-Nonproducer auszuschliessen. Letztere sind Patienten mit einer FMA, bei denen bei der Fermentation von Fruktose im Darm vor allem Methan anfällt, der Wasserstoffgehalt in der Ausatemluft jedoch nicht erhöht ist [Litschauer-Poursadrollah *et al.* 2012]. In den drei Zentren der vorliegenden Studie wurde zusätzlich zum H₂-Atemtest kein Atemtest auf Methan durchgeführt, so dass die H₂-Nonproducer in dieser Studie nicht berücksichtigt werden konnten.

Als Parameter für die Untersuchung der Adipositas wurden die BMI-Perzentilen nach Kromeyer-Hauschild gewählt. Eine Adipositas bezeichnet ein starkes Übergewicht, bei welchem der Körperfettanteil in Bezug auf die Körpermasse zu hoch ist [Lehrke und Laessele 2009]. Wie Studien belegen, sind die Parameter Körpergröße und Körpergewicht sowie der daraus berechnete Body-Mass-Index [BMI= Körpergewicht/ Körpergröße² (kg/m²)] als Maß zur Beurteilung des Körperfettanteils geeignet [Micozzi *et al.* 1986, Daniels *et al.* 1997]. Zusätzlich zur BMI-Perzentile wurde der Standard Deviation Score berechnet. Da sich der Körperfettanteil im Kindes- und Jugendalter physiologischerweise mit dem Alter ändert, muss dieser bei der Beurteilung hinsichtlich des möglichen Vorliegens einer Adipositas berücksichtigt werden, ebenso das Geschlecht der Patienten [Zwiauwer und Wabitsch 1997]. Entsprechende alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte wurden von Kromeyer-Hauschild *et al.* verfasst. Hierzu wurden 17 bereits durchgeführte Untersuchungen aus ganz Deutschland herangezogen sowie BMI-Perzentilen für Kinder und Jugendliche erstellt [Kromeyer-Hauschild *et al.* 2001]. Laut den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft „Adipositas im Kindes- und Jugendalter“ (AGA)

werden die 90. Perzentile zur Definition für Übergewicht und die 97. Perzentile zur Definition für Adipositas empfohlen [Wabitsch und Kunze 2015].

2.3 Kollektiv

In die Auswertung aufgenommen wurden 645 Patienten, bei denen im Zeitraum von Januar 2005 bis März 2010 in der Gießener Kinderklinik ein Fruktoseatemtest durchgeführt wurde. Zur Erweiterung des Kollektivs wurden zusätzlich die Patienten, bei denen im Zeitraum von Januar 2007 bis April 2010 ein Fruktoseatemtest in der Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden vorgenommen wurde, und die Patienten, bei denen im Zeitraum von Januar 2008 bis April 2010 ein Atemtest in der Marburger Kinderklinik durchgeführt wurde, ausgewertet.

Alle Patienten hatten sich in den ambulanten Sprechstunden der beteiligten Kliniken aufgrund lang andauernder Lebensmittelunverträglichkeiten, Durchfall oder Bauchschmerzen im oben beschriebenen Zeitraum vorgestellt.

Einschlusskriterien für die Patienten in die Studie waren die Dokumentation eines Atemtests nach Belastung mit Fruktose und/ -oder Laktose, die anthropometrischen Daten der Patienten mit Körpergewicht und Größe sowie das Alter bei der Durchführung des Atemtests zwischen 0 und 18 Jahren.

Das Ausschlusskriterium für diese Studie stellte eine gastrointestinale Erkrankung dar, welche potentiell zu einer sekundären FMA führen könnte, z. B. eine gesicherte chronisch-entzündliche Darmerkrankung oder Zöliakie [Datta und Ledochowski 2010]. Um diese Patienten zu identifizieren, wurden die vorliegenden Laborwerte für die Zöliakie-Antikörper, den Calprotectinwert im Stuhl sowie die vorliegenden Arztbriefe mit bereits bekannten/gesicherten Diagnosen und mit höchster Priorität die Ergebnisse in der Endoskopie verwendet.

2.4 Studienverlauf

Die Vorbereitungsphase der Studie verlief von April 2009 bis September 2009, in welcher die genaue Fragestellung sowie die Methodik der Studie erarbeitet wurden. Die Erhebung der Daten erstreckte sich von September 2009 bis Juli 2010. In der ersten Phase der Datenerhebung wurden alle Daten der Patienten aus Gießen erfasst. Im April 2010 wurden die Daten der Patienten aus Marburg erhoben, von Mai bis Juli 2010 wurden die Daten der Wiesbadener Patienten erfasst. Die Ermittlung des BMIs, die Zuteilung

anhand des Fruktosetestergebnisses in die Gruppe mit FMA und die Gruppe ohne FMA sowie die statistische Auswertung erfolgten im Zeitraum von September 2010 bis Februar 2011.

2.5 Unabhängige und abhängige Variable, weitere Einflussgrößen

Die unabhängige Variable in dieser Studie stellt die FMA dar. Die Letztere wird diagnostiziert durch einen Anstieg des H₂-Wertes in der Ausatemluft nach standardisierter Fruktosebelastung (> 20 ppm oder < 20ppm). Die abhängige Variable ist in der vorliegenden Studie die kindliche Adipositas, welche durch den Perzentilenbereich des BMI (> 97. Perzentile oder < 97. Perzentile) festgelegt wird. Anhand der beiden Variablen wurden die Patienten in die Gruppe mit FMA und die ohne FMA eingeteilt sowie anschließend auf ihren Anteil an adipösen Patienten untersucht.

Die Einflussgrößen sind die Faktoren, welche die Fruktoseaufnahme im Darm beeinträchtigen können. Wie bereits in Kapitel 2.3 beschrieben, kann es durch eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung oder eine Zöliakie zu einer sekundären FMA kommen, wodurch die Fruktoseabsorption im Darm beeinträchtigt wird [Datta und Ledochowski 2010].

Jones *et al.* zeigten in ihrer Studie eine Abhängigkeit des Alters bei der FMA, so dass auch das Alter der Patienten eine Einflussgröße darstellt und in die Studie aufgenommen wurde [Jones *et al.* 2011]. In der Studie von Szilagyi *et al.* zeigten signifikant mehr weibliche Teilnehmer ein positives Ergebnis im Fruktoseatemtest und/-oder Symptome [Szilagyi *et al.* 2007]. Aufgrund dieses möglichen Einflusses des Geschlechtes auf die Fruktoseaufnahme im Darm wurde auch das Geschlecht in der Studie als möglicher Einflussfaktor untersucht.

Die Studien von Almon *et al.* und Corella *et al.* belegten einen negativen Zusammenhang zwischen Adipositas und einer Laktoseintoleranz, d. h., dass Menschen mit einer Laktoseintoleranz weniger zu einer Adipositas neigen. Daher wurde die Laktoseintoleranz (im weiteren Verlauf als LMA bezeichnet) als Negativkontrolle in die Studie mit aufgenommen [Almon *et al.* 2010, Corella *et al.* 2011].

Des Weiteren wurde das gleichzeitige Auftreten von LMA und FMA als möglichen Einflussfaktor in die Studie inkludiert. Es konnte gezeigt werden, dass auch bei Probanden ohne gastrointestinale Beschwerden, unter den Bedingungen einer FMA und einer LMA,

es zu Symptomen eines Reizdarmes kommen kann [Mishkin *et al.* 1997]. Darüber hinaus fanden sich bei der Datenerhebung der Patienten als häufige Komorbiditäten eine Nahrungsmittelallergie, ein Asthma bronchiale, eine Gastritis und eine Neurodermitis. Diese vier Komorbiditäten wurden anschließend in die Studie mit aufgenommen, um die Häufigkeit in beiden Gruppen sowie einen möglichen Zusammenhang mit FMA zu untersuchen.

2.6 Datenerhebung

Für die Studie wurden Daten der Patienten hinsichtlich der Krankengeschichte, der anthropometrischen Daten, des Ergebnisses im H₂-Atemtest, der Laboruntersuchungen, der oben beschriebenen Komorbiditäten, der Endoskopie und des Blutdruckes verwendet. Die Daten wurden durch Vergabe zufälliger Nummern pseudoanonymisiert. Die Datenerhebung erfolgte von September 2009 bis Juli 2010 mit einer Nachbeobachtungszeit, die innerhalb der verschiedenen Zentren stark variierte. In Gießen wurden 87 Patienten in die Studie eingeschlossen. Dort lag die Nachbeobachtungszeit bei zwei Wochen bis vier Jahre und neun Monaten. In Marburg, wo Daten von 200 Patienten für die Studie verwendet wurden, betrug die Nachbeobachtungszeit zwei Wochen bis zwei Jahre und drei Monate. In Wiesbaden lag die Nachbeobachtungszeit bei den Daten von 341 Patienten bei einem Monat bis zu drei Jahren und drei Monaten. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug somit 3,4 Jahre. In dieser Zeit konnten zunächst noch nicht vorliegende Ergebnisse von Laboruntersuchungen und Endoskopien eingesehen sowie in der Studie berücksichtigt werden.

17 Patienten mussten nach Ende der Datenerhebung von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden, da sie nicht nüchtern zum H₂-Atemtest erschienen waren, eine bekannte gastrointestinale Erkrankung in der Krankengeschichte oder eine durch Laboruntersuchungen und Endoskopie neu diagnostizierte Erkrankung vorlag.

Die komplette Datenbank enthielt nach Ausschluss dieser Patienten, Daten von n = 628 Patienten.

2.7 Statistik

Es wurde eine explorative Datenanalyse durchgeführt. Für Fruktosemalabsorption und Adipositas wurden dichotome Variablen verwendet. Die Dichotomisierung wurde durch die Diagnose Fruktosemalabsorption (ja/nein) sowie durch die Definition der kindlichen Adipositas (ja/nein) festgelegt. Für die kategorialen Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Da die kontinuierlichen Variablen nicht normalverteilt waren, wurde die Verteilung durch Median und Interquartilbereich dargestellt. Zudem wurden Mittelwerte und Standardabweichungen ermittelt. Ferner wurden die beiden Gruppen mit bzw. ohne Fruktosemalabsorption mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen.

Anhand bivariater Analysen wurde zunächst ein möglicher Zusammenhang zwischen Fruktosemalabsorption und Adipositas untersucht (siehe Punkt 3.2.1). Ebenso erfolgten bivariate Analysen zwischen Fruktosemalabsorption und Untergewicht bzw. zwischen Laktoseintoleranz und Untergewicht. Zunächst erstellten wir Vierfeldertafeln mit den entsprechenden Variablen (z.B. FMA und Adipositas) sowie den zwei Merkmalsausprägungen (ja/nein). Mit Hilfe von Vierfeldertafeln wurde die Odds Ratio berechnet.

Logistische Regressionsanalyse bzgl. eines möglichen Einflusses von Fruktosemalabsorption auf das Vorliegen von Adipositas wurde durchgeführt. Als Kovariaten wurden Alter, Geschlecht, Laktoseintoleranz sowie ein Interaktionsterm zwischen Laktoseintoleranz und Fruktosemalabsorption mitberücksichtigt.

Der im Rahmen der Regressionsanalyse ermittelte Regressionskoeffizient wird auch „Logit-Koeffizient“ genannt und spiegelt die Stärke des Einflusses der unabhängigen Variablen auf die Wahrscheinlichkeit des Eintretens des Ereignisses $y = 1$ wider [Backhaus *et al.* 2011, S. 255]. Der Regressionskoeffizient und vor allem sein Vorzeichen sagen etwas über die Tendenz für die Wahrscheinlichkeit des Eintretens des Ereignisses $y = 1$ aus. Mit Hilfe der Odds Ratio kann eine Aussage über die Effektstärke getätigt werden [Backhaus *et al.* 2011, S.265]. Im Rahmen der logistischen Regressionsanalyse zeigt das 95 % Konfidenzintervall den Bereich auf, in dem sich mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % die Werte der Odds Ratios tatsächlich befinden [Backhaus *et al.* 2011, S. 292]. Der p-Wert gibt hierbei die Signifikanz des Testergebnisses bzw. das Signifikanzniveau entsprechend dem 95 % Konfidenzintervall mit $< 0,05$ an [Backhaus *et al.* 2011, S. 78]. Die statistische Analyse erfolgte mit IBM PASW Statistics, Version 18.0.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristiken der Gruppen mit und ohne Fruktosemalabsorption

Das für die endgültige Auswertung zugrunde gelegte Studienkollektiv bestand aus 628 Patienten, wovon bei 302 Patienten (48,1 %) eine FMA festgestellt und bei 326 Patienten (51,9 %) keine FMA festgestellt wurde. Das gesamte Kollektiv bestand aus 345 Mädchen (54,9 %) und 283 Jungen (45,1 %). Die Geschlechtsverteilung auf die beiden Gruppen war sehr einheitlich. So lag der Anteil der Mädchen in der Gruppe mit FMA bei 49,6 %, in der ohne FMA bei 50,4 % (siehe Tabelle 1, n. s., $p = 0,41$).

Im Kollektiv betrug das Alter der Patienten zwischen 6 Monaten und 17,8 (17 8/10) Jahren. In der Gruppe der Patienten mit FMA lag das mittlere Alter bei 8,92 Jahren (SD $\pm 3,6$); der Median befand sich bei 8,8 Jahren (IQR 5,6). Die Patienten ohne FMA waren mit durchschnittlich 9,7 Jahren (SD $\pm 4,3$) und einem Median von 10,3 Jahren (IQR 6,7) im Median 1,5 Jahre älter.

Die mittlere Körpergröße befand sich in der Gruppe mit FMA bei 133,3 cm (SD $\pm 21,1$) mit einem Median bei 134,0 cm (IQR 31,8). Die Patienten ohne FMA mit einer mittleren Körpergröße von 137,2 cm (SD $\pm 26,6$) und einem Median von 143,2 cm (IQR 38,8) waren im Median 9,2 cm größer als diejenigen mit FMA.

Das mittlere Körpergewicht betrug in der Gruppe mit FMA 32,02 kg (SD $\pm 14,9$), der Median lag bei 28,4 kg (IQR 18,3). In der Gruppe der Patienten ohne FMA betrug das mittlere Körpergewicht 37,0 kg (SD $\pm 19,6$). Der Median für das Körpergewicht in dieser Gruppe lag bei 34,4 kg (IQR 28,0) und betrug damit 6 kg mehr als in der Gruppe derjenigen mit FMA.

Insgesamt weisen Körpergewicht und -größe im Mann-Whitney-U-Test mit einem p-Wert von 0,006 und mit einem p-Wert von 0,005 deutlich signifikante Unterschiede hinsichtlich der FMA- und Nicht-FMA-Gruppe auf.

Der mittlere BMI betrug in der Gruppe mit FMA 17,0 kg/m² (SD $\pm 3,2$) mit einem Median bei 16,2 kg/m² (IQR 3,4). In der Gruppe ohne FMA lag der mittlere BMI-Wert bei 18,1 kg/m² (SD $\pm 4,2$) und der Median bei 16,8 kg/m² (IQR 5,0). Auch hier zeigt sich im Median ein höherer BMI-Wert in der Gruppe ohne FMA (0,6 kg/m). Im Mann-Whitney-U-

Test unterscheidet sich der BMI in beiden Gruppen mit einer Signifikanz von $p = 0,007$ deutlich.

	FMA (n= 302)	Keine FMA (n= 326)	p-Wert
Geschlecht			0.41
Jungen	131 (46.3 %)*	152 (53.7 %)	
Mädchen	171 (49.6 %)*	174 (50.4 %)	
Alter (Jahren)	8.8, IQR 5,6* 8.9±3.6	10.3, IQR 6.7 9.7±4.3	0.009
Körpergewicht (kg)	28.4, IQR 18.3* 32.0±14.9	34.4, IQR 28.0 37.0±19.6	0.006
Körpergröße (cm)	134.0, IQR 31.8* 133.3± 21.1	143.2, IQR 38.8 137.2± 26.6	0.005
Body-Mass-Index (kg/m²)	16.2,IQR 3.4* 17.0± 3.2	16.8, IQR 5.0 18.1± 4.2	0.007

Tabelle 1 Klinische Charakteristiken der FMA und Nicht-FMA Patienten [Disse *et al.* 2013]

*Für kontinuierliche Variablen sind der Median und der Interquartilbereich in der ersten Zeile angegeben; der Mittelwert und die Standardabweichung werden in der zweiten Zeile aufgeführt. Für kategoriale Variablen sind absolute und relative Häufigkeiten und Prozente (in Klammern) angegeben.

Bezüglich des Geschlechts gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen der FMA- und der Nicht-FMA-Gruppe ($p = 0.41$). Auch hinsichtlich der Komorbiditäten Laktoseintoleranz, Untergewicht, Asthma, Gastritis und Nahrungsmittelallergie existierten in den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 2).

Bezüglich des Alters gibt es einen signifikanten Unterschied ($p = 0,009$) zwischen Patienten mit und solchen ohne FMA. In der Gruppe mit FMA ist der Altersdurchschnitt bei 8,8 Jahren, in derjenigen ohne FMA sind die Kinder durchschnittlich 10,3 Jahre alt. Dadurch, dass es einen Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen gibt und der BMI altersabhängig ist, kommt es folglich zu dem Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des BMIs. Um dennoch eine Vergleichbarkeit zwischen den beiden Gruppen sicherzustellen, lag das Augenmerk in den folgenden Analysen auf dem Anteil der adipösen Kinder in beiden Gruppen. In der Definition der Adipositas ist eine Alterskorrektur

bereits enthalten, da der Körperfettanteil der Gesamtkörpermasse immer auch in Bezug auf das Alter betrachtet wird, und dann entschieden wird, ob der Fettanteil zu hoch ist [Wabitsch und Kunze 2015].

Komorbiditäten	FMA	Keine FMA	p- Wert
Laktosemalabsorption	48 (15.9 %)*	39 (12.0 %)*	0.15
Untergewicht	18 (6.0 %)*	20 (6.1 %)*	0.93
Asthma	15 (5.0 %)*	24 (7.4 %)*	0.21
Gastritis	6 (2.0 %)*	6 (1.8 %)*	0.89
Nahrungsmittelallergie	5 (1.7 %)*	6 (1.8 %)*	0.86
Neurodermitis	8 (2.6 %)*	7(2.1 %)*	0.68

Tabelle 2 Komorbiditäten der FMA- und Nicht- FMA Patienten [Disse *et al.* 2013]

**Für kategorische Variablen werden Häufigkeiten und Prozente (in Klammern) angegeben.*

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit LMA gab es in der Gruppe mit FMA (15,9 %) und der ohne FMA (12,0 %) keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,15$). Darüber hinaus gab es in der Gruppe mit FMA (6,0 %) und der ohne FMA (6,1 %) keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl an untergewichtigen Patienten. Patienten mit einer FMA litten zudem nicht häufiger an einem Asthma, einer Gastritis, einer Nahrungsmittelallergie oder einer Neurodermitis im Vergleich zu denjenigen ohne FMA (siehe Tabelle 2). Insgesamt hatten 453 Patienten keine Nebendiagnosen, davon entfielen 216 (71,5 %) auf die Patienten mit FMA und 237 (72,7 %) auf die ohne FMA. Da einige Patienten auch mehrere Nebendiagnosen haben, ergibt die Summe der Patienten mit und ohne Nebendiagnosen in den beiden Gruppen mehr als 100 %.

3.2 Bivariate Analysen

Mit Hilfe der bivariaten Analysen konnten die Zusammenhänge zwischen der Variable „Adipositas“ sowie den Variablen „FMA“ und „LMA“ untersucht werden. Zudem wurde die Korrelation von FMA und Adipositas in den verschiedenen Altersgruppen analysiert. Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zwischen „Untergewicht“ als Variable sowie „FMA“ und „LMA“ als Variable untersucht. Anhand von Kreuztabellen konnte die Odds

Ratio - und somit das Chancenverhältnis - aufgezeigt und mit Hilfe der jeweiligen Signifikanztests konnte die Signifikanz des jeweiligen Ergebnisses untersucht werden.

3.2.1 Zusammenhang zwischen Fruktosemalabsorption und Adipositas

In dem gesamten Kollektiv von 628 Patienten, lag der Anteil adipöser Patienten (BMI > 97. Perzentile) bei 27 Personen (4,29 %). In Tabelle 3 wird der Anteil der adipösen Personen in der Gruppe mit FMA und in der ohne FMA als Kreuztabelle dargestellt. Dabei entfielen auf die Gruppe mit FMA sieben Personen mit Adipositas (2,3 %). Die Gruppe ohne FMA zeigte einen deutlich höheren Anteil adipöser Patienten mit einer Anzahl von 20 Personen (6,1 %). Die berechnete Odds Ratio liegt bei 0,36 mit einem 95 % Konfidenzintervall von 0,15-0,87. Somit beträgt die Odds Ratio unter 1 und verdeutlicht den Unterschied der beiden Gruppen hinsichtlich des Vorhandens

		FMA		
		ja	nein	Gesamt
BMI, adipös	ja	7 (1,12 %)	20 (3,18 %)	27 (4,3 %)
	nein	295 (46,97 %)	306 (48,73 %)	601 (95,70 %)
	Gesamt	302 (48,09 %)	326 (51,91 %)	628 (100 %)

einer Adipositas.

Tabelle 3 Anteil adipöser Personen (BMI>97. Perzentile) in Gruppe mit FMA und ohne FMA

Zur Prüfung der Unabhängigkeit der Variablen Fruktosemalabsorption und Adipositas wurde ein Chi²- Unabhängigkeitstest durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass die Nullhypothese („FMA und Adipositas sind unabhängig“) verworfen werden muss, d. h., dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen beiden Variablen angenommen werden muss. Der p-Wert liegt bei 0,018 und ist somit signifikant, da $p < 0,05$ ist. Bei der Kontinuitätskorrektur und im exakten Test nach Fisher notiert der p-Wert unter 0,05.

3.2.2 Zusammenhang zwischen Fruktosemalabsorption und Adipositas in Altersgruppen

In der ersten Altersgruppe lag das Alter zwischen null und fünf Jahren bei insgesamt 149 Personen (23,7 % des Gesamtkollektivs). Davon entfielen 76 Personen auf die Gruppe mit FMA und 73 Personen auf die ohne FMA. In der Gruppe mit FMA waren zwei

Personen adipös. In der Gruppe ohne FMA gab es keine Person, die unter die Kategorie Adipositas fällt. Daher war eine Berechnung der Odds Ratio nicht möglich.

		FMA		
		ja	nein	Gesamt
BMI, adipös	ja	2 (1,34 %)	0	2 (1,34 %)
	nein	74 (49,66 %)	73 (48,99 %)	147 (98,66 %)
	Gesamt	76 (51,01 %)	73 (48,99 %)	149 (100 %)

Tabelle 4 Anteil adipöser Personen in Gruppe mit FMA und Gruppe ohne FMA in Altersgruppe I (0-5 Jahre)

In der zweiten Altersgruppe befanden sich Personen zwischen sechs und elf Jahren mit insgesamt 306 Personen (48,7 % des Gesamtkollektivs). Dies ist die größte Gruppe, in welcher 161 Personen zur Gruppe mit FMA und 145 Personen zur Gruppe ohne FMA gehören. Hier zeigte sich der Anteil der adipösen Personen zwischen den beiden Gruppen am deutlichsten. In der Gruppe mit FMA befanden sich lediglich zwei Personen (1,3 %) in der ohne FMA jedoch neun Personen (6,6 %) mit Adipositas. Dieser deutliche Unterschied wird durch eine Odds Ratio von 0,19 und mit einem 95 % Konfidenzintervall von 0,09; 0,89 belegt.

		FMA		
		ja	nein	Gesamt
BMI, adipös	ja	2 (0,65 %)	9 (2,94 %)	11 (3,59 %)
	nein	159 (51,96 %)	136 (44,45 %)	295 (96,41 %)
	Gesamt	161 (52,61 %)	145 (47,39 %)	306 (100 %)

Tabelle 5 Anteil adipöser Personen in Gruppe mit FMA und Gruppe ohne FMA in Altersgruppe II (6-11 Jahre)

In der dritten Altersgruppe von 12 bis 17 Jahren befanden sich insgesamt 173 Personen (27,5 % des Gesamtkollektivs). Auf die Gruppe mit FMA entfallen insgesamt 65 Personen, auf die ohne FMA 108 Personen. Auch hier liegt der Anteil der adipösen Personen in der Gruppe mit FMA (4 %) deutlich niedriger als in der Gruppe ohne FMA (11 %). Die Odds Ratio liegt bei 0,43 bei einem 95 % Konfidenzintervall von 0,11; 1,49.

		FMA		
		ja	nein	Gesamt
BMI, adipös	ja	3 (1,73 %)	11 (6,36 %)	14 (8,09 %)
	nein	62 (35,84 %)	97 (56,07 %)	159 (91,91 %)
	Gesamt	65 (37,57 %)	108 (62,43 %)	173 (100 %)

Tabelle 6 Anteil adipöser Personen in Gruppe mit FMA und Gruppe ohne FMA in Altersgruppe III (12-17 Jahre)

Insgesamt war der Anteil an adipösen Patienten in zwei von drei Altersgruppen bei der Gruppe ohne FMA höher als in der mit FMA. Am stärksten war der Effekt in der mittleren Altersgruppe zwischen sechs und elf Jahren sichtbar.

3.2.3 Zusammenhang zwischen Laktosemalabsorption und Adipositas

		LMA		
		ja	nein	Gesamt
BMI, adipös	ja	4 (0,64 %)	23 (3,66 %)	27 (4,3 %)
	nein	83 (13,22 %)	518 (82,48 %)	601 (95,70 %)
	Gesamt	87 (13,86 %)	541 (86,14 %)	628 (100%)

Tabelle 7 Zusammenhang zwischen Adipositas und LMA

Die Tabelle 7 zeigt den Anteil der adipösen Personen mit LMA bzw. ohne LMA. In der Gruppe mit LMA mit insgesamt 87 Personen lag der Anteil der Adipösen bei vier Personen (4,59 %). In der Gruppe ohne LMA mit insgesamt 541 Personen betrug der Anteil der Adipösen 23 Personen (4,25 %). Wird aus der Kreuztabelle die Odds Ratio errechnet, um die Stärke des Zusammenhangs der zwei Merkmale LMA und Adipositas darzustellen, so ergibt sich ein Wert von 1,09 [95 % KI: 0,37; 3,22]. Der Wert ist kaum größer als 1 und zeigt, dass es keinen Unterschied zwischen den beiden Odds und somit keinen Unterschied zwischen der Gruppe mit LMA sowie der ohne LMA hinsichtlich der Adipositas gibt. Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz dieses Ergebnisses führten wir den

exakten Test nach Fisher durch. Der Chi²- Test konnte hier nicht angewendet werden, da nicht alle Zellen eine Häufigkeit größer 5 hatten. Im exakten Test nach Fisher ergibt sich eine exakte Signifikanz mit einem p- Wert von 0,78 (einseitig) bzw. einem solchen von 0,529 (zweiseitig). Da der p-Wert somit größer als 0,05 ist, wird ersichtlich, dass sich die Gruppe mit LMA von der ohne LMA hinsichtlich der adipösen Personen nicht signifikant unterscheidet.

3.2.4 Zusammenhang zwischen Fruktosemalabsorption und Untergewicht

Des Weiteren wurde untersucht, ob Patienten mit FMA im Umkehrschluss häufiger untergewichtig sind als solche ohne FMA. Im gesamten Kollektiv sind 38 Personen (6,0 %) untergewichtig, in der Gruppe der Personen mit FMA sind es 6,3 %, in der Gruppe ohne FMA 6,5 %. Auch die Odds Ratio von 0,97 [95 % KI: 0,5; 1,87] zeigt, dass die Patienten mit FMA nicht häufiger untergewichtig sind, als die ohne FMA (siehe Tabelle 8).

		FMA		
		ja	nein	Gesamt
BMI, unterg.	ja	20 (3,18 %)	18 (2,87 %)	38 (6,05 %)
	nein	306 (48,73 %)	284 (45,22 %)	590 (93,95 %)
	Gesamt	326 (51,91 %)	302 (48,09 %)	628 (100 %)

Tabelle 8 Zusammenhang zwischen FMA und Untergewicht

3.2.5 Zusammenhang zwischen Laktosemalabsorption und Untergewicht

Zur Komplettierung der Ergebnisse wurde darüber hinaus der Anteil der untergewichtigen Personen in der Gruppe mit und in der ohne LMA ermittelt. Tabelle 9 zeigt jeweils den Anteil der untergewichtigen Personen in der Gruppe mit LMA und in der Gruppe ohne LMA. In der Gruppe mit LMA sind drei Personen untergewichtig (3,5 %), in der ohne LMA betrifft es 26 Personen (5%). Auch wenn die Odds Ratio 0,71 beträgt, verdeutlicht das große Konfidenzintervall [95 % KI:0,21; 2,34], dass sehr wahrscheinlich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen LMA und Untergewicht besteht.

		LMA		
		ja	nein	Gesamt
BMI, unterg.	ja	3 (0,48%)	26 (4,14%)	29 (4,62%)
	nein	84 (13,38%)	515 (82,01%)	599 (95,38%)
	Gesamt	87 (13,85%)	541 (86,15%)	628 (100%)

Tabelle 9 Zusammenhang LMA und Untergewicht

Da ein Unterschied zwischen der Gruppe mit LMA und der ohne LMA vermutet werden konnte, wurde im Anschluss die Signifikanz dieses Ergebnisses untersucht. Weil nicht alle Zellen eine Häufigkeit größer als 5 aufwiesen, konnte der Chi²-Test nicht verwendet werden. Stattdessen wurde der exakte Test nach Fisher durchgeführt. In diesem Test zeigte sich eine exakte Signifikanz mit einem p-Wert von 0,785 (zweiseitig) bzw. einem solchen von 0,411 (einseitig). Beide p-Werte sind deutlich größer als 0,05 und zeigen somit, dass sich die beiden Gruppen nicht statistisch signifikant bzgl. des Untergewichtes unterscheiden.

3.3 Multivariate Analyse

Mit Hilfe der multivariaten logistischen Regressionsanalyse wurde anschließend der Einfluss einer FMA sowie Geschlecht, Alter, LMA und das gleichzeitige Auftreten von FMA und LMA als unabhängige Variablen bzw. Kovariaten auf die Entwicklung einer Adipositas als abhängige Variable untersucht. In Tabelle 10 sind einerseits die unabhängigen Variablen aufgeführt, andererseits finden sich dort die Parameter der logistischen Regressionsanalyse: der Regressionskoeffizient, der p-Wert, die Odds Ratio und das 95 % Konfidenzintervall.

Variable	Regressionskoeffizient	p-Wert (zweiseitig)	Odds Ratio	95 % KI
Alter (kategorisch)	-1.340	0.005	0.262	0.103;0.662
FMA	-1.044	0.044	0.352	0.128;0.971
Geschlecht	+0,285	0.476	1.329	0.608;2.908
LMA	-0.326	0.672	0.722	0.159;3.273
FMA* LMA	+0.968	0.402	2.632	0.274;25.271

Tabelle 10 Logistische Regression für Adipositas bei FMA-Patienten [Disse *et al.* 2013]

Wie in Tabelle 10 ersichtlich ist, weisen gleichermaßen Alter (als kategorische Variable) und FMA sowie LMA einen negativen Regressionskoeffizienten auf. Das bedeutet, dass das Risiko für die Entwicklung einer Adipositas im Fall einer FMA, einer LMA oder im Alter von unter zehn Jahren erniedrigt ist. Der p-Wert von 0,044 beweist die Signifikanz dieses Ergebnisses ($P < 0,05$). Im Fall einer LMA ist der Regressionskoeffizient zwar negativ, was auf ein niedrigeres Risiko hinsichtlich der Adipositas hindeuten könnte, das Ergebnis ist jedoch mit einem p-Wert von 0,722 nicht statistisch signifikant. Das Geschlecht sowie das gleichzeitige Auftreten einer FMA und einer LMA haben als unabhängige Variable keinen Einfluss auf die abhängige Variable der Adipositas. Ihre Regressionskoeffizienten weisen ein positives Vorzeichen auf. Darüber hinaus sind die Ergebnisse nicht statistisch signifikant - mit einem p-Wert von 0,476 im Falle des Geschlechtes und einem solchen von 0,402 im Falle einer FMA sowie einer LMA. Somit wird deutlich, dass Patienten mit einer FMA ein niedrigeres Risiko haben, eine Adipositas zu entwickeln. Eine LMA, das Geschlecht sowie das gleichzeitige Auftreten einer LMA und einer FMA zeigen keine Assoziation mit einer Adipositas.

Diskussion

Mittels dieser Studie wurde der Zusammenhang zwischen FMA und Adipositas im Kindesalter untersucht. Wenn ein erhöhter Fruktosekonsum zu einer Gewichtszunahme und einer Adipositas führt, müsste eine verminderte Fruktosezufuhr einen Schutzfaktor hinsichtlich der Adipositas darstellen. Bei einer FMA kommt es zu einer verminderten Aufnahme von Fruktose im Darm. Daraus folgt der Hypothese dieser Arbeit nach, dass Kinder mit einer FMA weniger adipös sind, als solche ohne eine FMA.

3.4 Diskussion der Ergebnisse

3.4.1 Schutz vor Adipositas durch Malabsorption und Untergewicht?

In der vorliegenden Studie zeigten Patienten mit einer FMA ein deutlich geringeres Risiko für eine Adipositas als solche ohne eine FMA. In der Gruppe mit einer FMA lag der Anteil adipöser Patienten (BMI > 97. Perzentile) bei 2,3 %, in der Gruppe ohne eine FMA war die Zahl der adipösen Patienten um ca. das Dreifache höher (6,1 %). Im Vergleich hierzu besteht ein ganz ähnlicher Wert bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung mit einer Prävalenz für Adipositas bei Kindern von 5,9% [Schienkiewitz *et al.* 2018]. Um auszuschließen, dass dieser Effekt allein auf eine Malabsorptionssymptomatik zurückzuführen ist, wurde auch der Zusammenhang zwischen einer LMA und einer Adipositas untersucht. Im Rahmen einer Laktosemalabsorption kommt es wegen der verbleibenden Laktose im Darmlumen durch die Aktivität von Dickdarmbakterien ebenfalls zu einer Malabsorptionssymptomatik mit Meteorismus und osmotischer Diarrhö [Zimmer 2007]. Bei Patienten mit einer LMA zeigte sich in dieser Studie jedoch kein protektiver Effekt für die Entwicklung einer Adipositas. Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Anteils der adipösen Patienten in der Gruppe mit einer LMA (4,59 %) und in der ohne eine LMA (4,25 %). Auch das gleichzeitige Auftreten einer FMA und einer LMA zeigte kein geringeres Risiko für eine Adipositas. Somit kann der Unterschied in den beiden Gruppen hinsichtlich des BMIs nicht auf die Malabsorptionssymptomatik zurückgeführt werden. Des Weiteren lässt sich argumentieren, dass die Patienten mit einer FMA aufgrund der Malabsorptionssymptomatik überdurchschnittlich untergewichtig waren. Daher wurden beide Patientengruppen auf den Faktor Untergewicht untersucht. Der Anteil der Patienten mit Untergewicht in der Gruppe mit einer FMA und in der Gruppe ohne eine FMA ergab keinen signifikanten Unterschied.

3.4.2 FMA als Schutz vor metabolischen Folgen der Fruktose?

Die Patienten mit einer FMA sind laut der vorliegenden Studie weniger adipös. Dies könnte unter anderem auf den Metabolismus von Fruktose sowie seine Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel und die Insulinausschüttung zurückgeführt werden. Wie bereits beschrieben, wird Fruktose in der Leber mit Hilfe der Fruktokinase an der Phosphofruktokinase und somit an der negativen Feedback-Kontrolle vorbei zu seinen Metaboliten Acetyl-CoA und Glycerol-3-Phosphat abgebaut. Diese stehen kontinuierlich für die hepatische De-Novo-Lipogenese zur Verfügung [Ruthledge und Adeli 2007, Elliott *et al.* 2002]. Ein erhöhter Fruktosekonsum steigert somit die hepatische De-Novo-Lipogenese

und führt über die Hypertriglyceridämie unter anderem zu einer Insulinresistenz [Ruthledge und Adeli 2007]. Durch die gesteigerte hepatische De-Novo-Lipogenese stehen der Leber mehr Fettsäuren zur Verfügung [Stanhope *et al.* 2009]. Zudem kommt es zu einer erhöhten Verfügbarkeit der Fettsäuren aus dem Kreislauf, da ein gesteigerter Leberfettgehalt unter anderem zu einer erhöhten VLDL-Synthese und -Sekretion führt [McGarry 1995, Adiels *et al.* 2006]. Die erhöhte VLDL-Synthese und -Sekretion sowie eine Reduktion des Triglycerideabbaus im Kreislauf rufen eine postprandiale Hypertriglyceridämie hervor [Stanhope *et al.* 2009]. Beide Mechanismen führen über eine Verminderung der Phosphorylierung des Insulinrezeptors zu einer gesteigerten hepatischen Glukoseproduktion, zu einer gestörten Glukosetoleranz sowie zu erhöhten Nüchternglukose und Nüchterninsulinspiegeln und somit zu einer Insulinresistenz [Stanhope *et al.* 2009, Samuel *et al.* 2007]. Insulinresistenz und Adipositas sind im Rahmen der Pathologien des metabolischen Syndroms eng miteinander verknüpft [Basciano *et al.* 2005]. Neben der gesteigerten Lipogenese konnte zudem in verschiedenen Studien belegt werden, dass ein hoher Fruktosekonsum das Risiko für die Entwicklung einer nicht alkoholischen Fettleber oder einer nicht alkoholischen Steatohepatitis erhöht [Choi *et al.* 2017, Ouyang *et al.* 2008]. Bei Probanden, die über einen Zeitraum von sechs Monaten Softgetränke mit hohem Fruktosegehalt konsumierten, zeigte sich nach den sechs Monaten eine Erhöhung des Fettgehaltes in der Leber [Jensen *et al.* 2018]. Infolge der erhöhten Lipogenese - bedingt durch den hohen Fruktosekonsum - kommt es zu einer verminderten Lipidoxidation und somit zu einer Anreicherung der Lipide in der Leber [Choi *et al.* 2017]. Die Entwicklung einer hepatischen Steatose stellt somit den „first hit“ dar [Duvnjak *et al.* 2007]. Durch die Entwicklung der hepatischen Steatose wird die Leber empfänglich für oxidativen Stress und die systemische Inflammationsreaktion – dies ist der „second hit“, welcher dann zur erhöhten Apoptose der Hepatozyten im Rahmen der nicht alkoholischen Fettleber-Erkrankung führt [Buzzetti *et al.* 2016]. Bei Patienten mit FMA verbleibt jedoch Fruktose im Darm und fehlt als Substrat für die Lipogenese. Somit wird der Kreislauf aus gesteigerter Lipogenese, Hypertriglyceridämie und Insulinresistenz durchbrochen sowie die Entwicklung einer Adipositas und einer Fettleber verhindert. Patienten mit FMA hätten somit infolge der mangelnden Absorption von Fruktose einen Schutzfaktor vor den metabolischen Auswirkungen des Fruktosekonsums und dadurch auch vor der Entwicklung einer Adipositas.

3.4.3 Eingeschränkte Kalorien- und Fruktosezufuhr durch FMA- Symptomatik?

Des Weiteren können auch die Symptome einer FMA mit Blähungen, Bauchschmerzen und Durchfall [Gibson *et al.* 2007] dazu geführt haben, dass die Patienten mit einer FMA im Vergleich zu denen ohne eine FMA weniger adipös waren. Durch die gastrointestinalen Beschwerden, ausgelöst durch den Fruktosekonsum, wurden möglicherweise ebenso der Konsum anderer Lebensmittel und folglich die Energiezufuhr eingeschränkt [Stanhope *et al.* 2012]. Dagegen spricht, dass in der Gruppe der Patienten mit einer LMA, die auch häufiger unter Beschwerden wie Bauchschmerzen, Durchfall und Blähungen leiden, im Vergleich zu Patienten ohne eine LMA nicht weniger adipös waren. Somit können die Malabsorptionssymptome sowie die eventuell daraus folgende reduzierte Kalorienzufuhr kein Grund für die niedrigere Adipositasrate bei den Patienten mit FMA sein, vorausgesetzt, die Patienten mit einer LMA haben auf ähnliche Nahrungsmittel mit ähnlichem Nährstoffgehalt verzichtet. Zu Malabsorptionssymptomen kommt es jedoch nicht nur bei FMA-Patienten, sondern auch bei gesunden Menschen, wenn Fruktose in hohen Mengen konsumiert wird [Gibson *et al.* 2007]. Die Absorptionskapazität von Fruktose im Darm ist limitiert, wie Beyer *et al.* in ihrer Studie mit gesunden Probanden zeigen konnten, da ab einer Fruktoselösung mit 25 g Fruktose über 50 % der Probanden eine Malabsorptionssymptomatik mit Bauchschmerzen, Durchfall und Blähungen entwickelten [Beyer *et al.* 2005]. In Anwesenheit von Glukose oder wenn Fruktose in der Nahrung zusammen mit Glukose in Form von Saccharose auftritt, wird die Fruktoseaufnahme im Darm erleichtert [Truswell *et al.* 1988]. Dies geschieht über einen weiteren Transporter im Darm, der neben Glukose auch andere Hexosen, wie Fruktose und Galaktose, transportiert [Helliwell *et al.* 2000(1), Helliwell *et al.* 2000(2)]. Fruktose wird gegenwärtig vor allem in Form von HFCS konsumiert, welcher mit 40-60 % bis max 90 % einen hohen Anteil an Fruktose im Gegensatz zu Glukose hat [Glinsman *et al.* 1986]. HFCS wird vor allem als Süßungsmittel in Softdrinks eingenommen [Hanover and White 1993]. In den USA sind der Konsum dieser Softgetränke und damit der Fruktosekonsum so hoch, dass es hier auch beim Gesunden zu Malabsorptionssymptomen kommen kann [Gibson *et al.* 2007]. Es konnte zudem gezeigt werden, dass auch der Konsum von Fruktose-haltigen Sportgetränken im Gegensatz zu Wasser eher zu gastrointestinalen Beschwerden wie Reflux oder Blähungen führt [van Nieuwenhoven *et al.* 2005]. Es ist möglich, dass die durch Fruktose ausgelösten Symptome bewirkt haben, dass die Patienten mit einer FMA von sich aus die Zufuhr von Fruktose - ob bewusst oder unbewusst - reduziert haben und es dadurch nicht

zu einer Zunahme des Gewichtes kam. Diese Hypothese kann durch die vorliegende Studie allerdings nicht untersucht werden, da diese Studie keine Fragebögen zur Nahrungszufuhr beinhaltet. Durch Reduktion des Fruktoseanteils in der Nahrung kommt es zu einer Gewichtsreduktion, wie das Ergebnis der Studie von Maier *et al.* zeigt. Im Rahmen ihrer Studie kam es durch eine Reduktion des Fruktoseanteils in der Ernährung von übergewichtigen und adipösen Kindern über zwölf Wochen zu einer Verminderung des BMI um $0,68 \text{ kg/m}^2$ [Maier *et al.* 2011].

3.4.4 FMA und Erhöhung der Darmmotilität

Ein weiterer Grund für den niedrigeren BMI bei den Patienten mit einer FMA könnte die durch erhöhte Darmmotilität verkürzte Transitzeit sein [Madsen *et al.* 2006; Cherbut *et al.* 1997]. Madsen *et al.* untersuchten in ihrer Studie mit elf gesunden Probanden, ob und warum sich die Transitzeit nach Ingestion einer fruktosehaltigen Lösung verkürzt. Bei allen Probanden zeigten sich eine Malabsorption von kleinen Mengen des Fruktose-Sorbitol-Gemisches sowie eine verkürzte Transitzeit zwischen Mund und Zökum nach Ingestion eines Fruktose-Sorbitol-Gemisch im Gegensatz zu einer glukosehaltigen Lösung [Madsen *et al.* 2006].

Darüber hinaus konnten Madsen *et al.* in ihrer Studie demonstrieren, dass die Transitzeit nicht durch eine schnellere Magenentleerung, sondern am ehesten durch eine Akkumulation der nicht resorbierten Zuckerbestandteile im Dünndarm verkürzt wird [Madsen *et al.* 2006]. Infolge der verkürzten Transitzeit hat der Darm folglich weniger Zeit zur Resorption der Nahrungsbestandteile - und die Kalorienaufnahme ist eingeschränkt [Ladas *et al.* 1995]. Fruktose kann bei mangelnder Resorption durch Verbleib im Dünndarlumen und Transport in das Kolon die osmotische Last erhöhen sowie durch das Zurückhalten von Wasser im Darmlumen eine Erhöhung der Darmmotilität und somit eine abführende Wirkung haben [Gibson *et al.* 2007].

3.4.5 Reduktion der Fruktosezufuhr führt zu Reduktion der Gesamt-Energiezufuhr?

Bei Patienten in dieser Studie mit einer FMA könnte darüber hinaus eine reduzierte Fruktoseresorption zu einer Reduktion der gesamten Kalorienzufuhr geführt haben, da Fruktose im Laufe der letzten Jahrzehnte besonders durch den Anstieg des HFCS-Konsums in Softgetränken und Süßigkeiten einen immer größeren Anteil an der Energiezufuhr hat. Es wird geschätzt, dass der Anteil an Fruktose bei den hinzugefügten

Süßungsmitteln ca. 7-8 % beträgt [Havel *et al.* 2005]. Dadurch, dass Patienten mit einer FMA auf fruktosehaltige Nahrungsmittel und somit auch auf viele Süßungsmittel und Süßigkeiten verzichten bzw. die Zufuhr einschränken, verzichten sie auf bzw. reduzieren sie einen erheblichen Anteil an zugeführten Kalorien oder Energie. Dieser Umstand könnte den geringeren Anteil an nicht adipösen Patienten in der Gruppe mit FMA erklären. Es existieren jedoch keine Zahlen über den genauen Anteil von Fruktose, der bei einer FMA nicht resorbiert werden kann. Bei Patienten mit einer FMA kann die Resorption von Fruktose im Dünndarm nicht oder nur begrenzt möglich sein [Ledochowski *et al.* 2000].

3.4.6 Fruktose als Präbiotikum

Schließlich könnte Fruktose in ihrer Rolle als Präbiotikum einen bedeutenden Einfluss auf das Ergebnis dieser Studie haben. Präbiotika stimulieren selektiv über ihre Fermentation durch die intestinale Mikrobiota das Wachstum und die Aktivität von nützlichen intestinalen Bakterien wie Laktobazillen und Bifidobakterien. Bei Inulin und Oligosacchariden konnten präbiotische Effekte bereits in Studien nachgewiesen werden [Gibson *et al.* 2004; Bosscher *et al.* 2006]. Zudem werden Präbiotika auch positive Effekte hinsichtlich des Lipid- und Glukosestoffwechsels nachgesagt [Gibson *et al.* 2007].

Eine präbiotische Wirkung von Fruktose ist noch nicht hinreichend geklärt. In der Studie von Hopkins *et al.*, in welcher Bifidobakterien auf verschiedenen Kohlenhydratquellen kultiviert sowie hinsichtlich der bakteriellen Wachstumsrate und des Wachstums der Zellmasse untersucht wurden, zeigte sich auch ein Effekt von Fruktose auf das Wachstum einzelner Bifidobakterien. Der Effekt war allerdings insgesamt stärker ausgeprägt bei den Oligosacchariden (z.B. Fructooligosaccharide) als bei den Monosacchariden [Hopkins *et al.* 1998]. Es konnte zudem belegt werden, dass einige Bakterien Fruktose zur Herstellung bakterieller Adhärenzfaktoren nutzen [Gibson *et al.* 2007]. Die nicht resorbierbaren Substrate von Fruktose und anderen seltenen Zuckern gelangen in den Dickdarm, um dort für die Darmflora als fermentierbares Substrat zur Verfügung zu stehen [Oku und Nakamura 2002, Iida *et al.* 2010]. Vor allem Fruktose ist ein ab einer Menge von 50 g für die meisten Menschen sehr schlecht resorbierbares Kohlenhydrat, so dass besonders viel Fruktose als Substrat zur Fermentation und somit für den Stoffwechsel der Bakterien der Darmflora des Dickdarms zur Verfügung steht [Gibson *et al.* 2007, Beyer *et al.* 2005]. Fruktose wird durch die Bakterien der Darmflora zu kurzkettigen Fettsäuren (SCFA) abgebaut. Diese binden an Rezeptoren der intestinalen Darmmukosa, wodurch die Leptinsekretion

aktiviert und die Kolontransitzeit verlängert wird. Hierdurch können mehr unverdaute Kohlenhydrate resorbiert werden; gleichzeitig werden durch die verlängerte Kolontransitzeit der Stoffwechsel der Darmflora sowie die Leptinsekretion weiter gefördert [Payne *et al.* 2012]. Wenn davon ausgegangen wird, dass Fruktose präbiotisch wirkt, kommt es bei Patienten mit einer FMA sowie die vermehrt im Darmlumen anfallende Fruktose zu einer Aktivierung der intestinalen Bakterien und dem Wachstum der Mikrobiota im Darm. Durch eine gesteigerte bakterielle Fermentation im Kolon wird vor allem die Vermehrung der gesundheitsfördernden Bakterien mit Überwiegen der metabolisch günstigen SCFA, z. B. Propionat im Gegensatz zu Acetat gefördert. Hierdurch wird unter anderem der Cholesterinmetabolismus günstig beeinflusst und die hepatische Lipogenese vermindert oder gehemmt [Weghuber 2019]. Studien konnten belegen, dass die intestinale Mikrobiota eine bedeutende Rolle bei der Aufnahme und dem Stoffwechsel von Nahrungsbestandteilen hat und sich somit entscheidend auf die Energiebilanz auswirkt [Turnbaugh *et al.* 2006; Turnbaugh *et al.* 2009]. Präbiotika, wie Inulin oder Glukomanan stimulieren die intestinale Mikrobiota SCFA, z. B. Propionat, als Fermentationsprodukte herzustellen, welche im Tiermodell über eine Aktivierung von G- Protein-Rezeptoren einen positiven Einfluss auf die Energiebilanz und die Glukosetoleranz hatten. Andere SCFA, wie Acetat, dienen als Signalmoleküle im Rahmen von anabolen Prozessen, z. B. der Glukoneogenese oder der Cholesterinsynthese. Kommt es im Rahmen einer gestörten intestinalen Mikrobiota zu einer erhöhten Produktion der SCFA, wird in der Folge die Nährstoffresorption gesteigert und es kommt zu Lipogenese und Adipositas [Murugesan *et al.* 2018]. Der Einfluss der intestinalen Mikrobiota auf die Nahrungsaufnahme sowie die Energiebilanz zeigte sich unter anderem im Tierversuch. Hierbei wurde keimfreien Mäusen intestinale Mikrobiota von adipösen Mäusen und von schlanken Mäusen verabreicht. Die Mäuse denen die „adipöse Mikrobiota“ verabreicht worden war, nahmen unter der gleichen Ernährung deutlich mehr an Gewicht zu als die Mäuse, denen „schlanke Mikrobiota“ gegeben worden war [Turnbaugh *et al.* 2006]. Dieses Resultat stützt die Annahme, dass die intestinale Mikrobiota von adipösen Menschen insofern Einfluss auf die Nahrungsaufnahme und Energiebilanz nimmt, als sie effektiver arbeitet und der Nahrung mehr Nährstoffe entzieht als die intestinale Mikrobiota von schlanken Menschen [Backhed *et al.* 2004, Backhed *et al.* 2005].

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass bei adipösen Menschen im Gegensatz zu schlanken Menschen die Mikrobiota nicht so vielfältig ist [Turnbaugh *et al.* 2009]. Um

die Vielfalt verschiedener Systeme, z. B. Mikrobiome, miteinander zu vergleichen, kann der Shannon-Index verwendet werden. Dieser ist ein Biodiversitätsindex, welcher die Anzahl der verschiedenen Arten sowie die relative Häufigkeit jeder Art in einem System berücksichtigt [Kröncke M o.J.]. Turnbaugh *et al.* konnten in ihren Untersuchungen zeigen, dass vor allem Mikrobiome, welche eine hohe relative Häufigkeit von Bacteroidetes enthielten, eine höhere Vielfalt zeigten als Mikrobiome, die mit Firmicutes und Actinobakterien angereichert waren [Turnbaugh *et al.* 2009]. Mikrobiota, die reich an Actinobakterien war, wurde vor allem bei adipösen Menschen gefunden, wohingegen die Mikrobiota von schlanken Menschen viel Bacteroidetes enthielt und somit eine höhere Vielfalt zeigte [Turnbaugh *et al.* 2009]. Auch Bervoets *et al.* konnten in ihrer Studie zeigen, dass das Verhältnis von Firmicutes zu Bacteroidetes bei adipöser Mikrobiota im Gegensatz zu schlanker Mikrobiota erhöht ist. In der Mikrobiota von adipösen Kindern wurden darüber hinaus Laktobazillen und Staphylokokken gefunden, welche für erhöhte Entzündungswerte (CRP) sorgten. Gewisse Bakterienarten scheinen zudem Einfluss auf die Nahrungsaufnahme zu haben. So konnte gezeigt werden, dass *Staphylococcus* spp. im Stuhl positiv mit der Nahrungsaufnahme assoziiert sind. Diese Bakterienarten könnten somit effizienter in der Energiegewinnung aus der Nahrung sein [Bervoets *et al.* 2013]. Die Vielfalt der Mikrobiota sowie ein ausgewogenes Verhältnis der verschiedenen Bakterienstämme scheinen nicht nur bzgl. Nährstoffaufnahme und Energiebilanz eine wichtige Rolle zu spielen, sondern auch im Rahmen von entzündlichen Prozessen im Darm. So ist die Diversität des Mikrobioms bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie bei der Colitis Ulcerosa oder M. Crohn deutlich vermindert [Schwerd und Koletzko 2019]. Es kommt zur Dysbiose, d. h. zu einem Überwiegen potenziell schädlicher Mikroorganismen in der Mikrobiota [Ni *et al.* 2017]. Folglich könnte Fruktose als Präbiotikum eine wichtige Rolle spielen, weil Präbiotika die Vermehrung gesundheitsförderlicher Bakterien unterstützen und somit für ein ausgewogenes Verhältnis der Bakterien der Darmflora sowie deren Vielfalt sorgen [Weghuber 2019].

Insgesamt kann festgehalten werden, dass bei Patienten mit einer FMA eine eingeschränkte Resorption von Fruktose, eine verminderte Kalorienzufuhr und eine verminderte Kalorienresorption zu einem Schutzfaktor vor Adipositas führen können.

3.5 Stärken und Schwächen der Studie

Die Studie ist die erste an Kindern und Jugendlichen, die eine FMA als möglichen Schutzfaktor bzgl. der Entwicklung einer Adipositas untersucht. Mit 625 Patienten hat diese Studie durch die hohe Fallzahl eine hohe statistische Aussagekraft. Die Daten wiesen zudem eine hohe Vollständigkeit und interne Konsistenz auf hinsichtlich Alter, Geschlecht, biometrischer Daten, Ergebnis des Atemtests oder Diagnosejahr der FMA auf. Da es sich um eine retrospektive Datenanalyse handelt, kann der beschriebene Zusammenhang aufgezeigt, jedoch nicht kausal bewiesen werden [Sessler und Imrey 2015 (1) und (2)].

Des Weiteren konnten falsch positive Resultate infolge einer sekundären FMA im Rahmen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen oder einer Zöliakie durch Ausschluss der betroffenen Patienten vermieden werden. Durch eine Malabsorptions symptomatik verursachte falsch positive Ergebnisse konnten anhand der Kontrollgruppe mit Patienten mit einer LMA ausgeschlossen werden. Da es sich bei dieser Studie um eine rein retrospektive Studie aus bereits vorhandenen Patientendaten handelt, waren der Kosten- und Materialaufwand für diese Studie gering. Darüber hinaus wurden Faktoren, die das Ergebnis fälschlich beeinflussen könnten, in der Studie berücksichtigt. Patienten mit einer FMA (6 %) sind z. B. nicht häufiger untergewichtig als solche ohne eine FMA (6,1 %).

Wie oben bereits beschrieben, liegen aufgrund der bereits vorhandenen Daten, die für die Studie verwendet wurden, keine Informationen zu Ernährungsgewohnheiten, Kalorienzufuhr, körperlicher Aktivität und Fruktosekonsum vor. Diese Faktoren haben auf die Gewichtsentwicklung einen erheblichen Einfluss.

Als weiterer Faktor, der in dieser Studie nicht berücksichtigt werden konnte, sind die H₂-Nonproducer zu nennen. Hierbei handelt es sich um Patienten mit einer FMA, bei denen bei der Fermentation von Fruktose im Darm vor allem Methan anfällt. Um ein falsch-negatives Ergebnis in einem H₂-Atemtest zu vermeiden, können auch Atemtests durchgeführt werden, die den Methangehalt in der Ausatemluft bestimmen [Litschauer-Poursadrollah *et al.* 2012]. Da aber nur der H₂- und nicht zusätzlich noch ein Methan-Atemtest in den drei Zentren dieser Studie routinemäßig durchgeführt wird, konnten in dieser Studie die H₂-Nonproducer nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Aktuell gibt es keinen Nachweis darüber, ob die H₂-Nonproducer mehr zu einer Adipositas neigen als Patienten mit einer FMA, die keine H₂-Nonproducer sind. Wie bereits oben

erwähnt, sind H₂-Nonproducer Patienten mit einer FMA, die bei der Fermentation keinen Wasserstoff produzieren [Litschauer- Poursadrollah *et al.* 2012]. Folglich müssten diese Patienten laut der Hypothese dieser Arbeit auch weniger zu einer Adipositas neigen als solche, die Fruktose problemlos absorbieren. Dies bedeutet, dass die berechnete Odds Ratio von 0,36 bzgl. der verminderten Anzahl adipöser Patienten in der Gruppe mit einer FMA noch zu niedrig geschätzt wäre.

Insgesamt ist der Unterschied in der Gruppe mit einer FMA und in der ohne eine FMA hinsichtlich des BMI statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0,018. Im Median ist der BMI in der Gruppe mit FMA um 0,6kg/m² niedriger als in der ohne FMA; bezogen auf den Durchschnitt ist der BMI in der Gruppe mit FMA um 1,1kg/m² niedriger in der ohne FMA. Der Median ist in Bezug auf Extremwerte aussagekräftiger als der arithmetische Mittelwert.

Somit ist der protektive Effekt der FMA besonders in extrem hohen Bereichen der Perzentilen, d. h. im Bereich der adipösen Patienten, gegeben. Bereits im Bereich der übergewichtigen Patienten war kein protektiver Effekt der FMA mehr nachzuweisen. Darüber hinaus spielt das Alter eine wichtige Rolle, da in den verschiedenen Altersgruppen der Schutzfaktor der FMA bzgl. der Adipositas unterschiedlich groß war. Am größten war der Effekt in der Gruppe zwischen sechs und elf Jahren mit einer Odds Ratio von 0,19 sowie einem Konfidenzintervall von 0,09 und 0,89. In der Gruppe ohne FMA waren die Patienten im Median 1,5 Jahre älter, wodurch der Effekt abgeschwächt wurde.

In den meisten Studien, die einen Zusammenhang zwischen Fruktose und Adipositas untersuchten, wurden höhere Dosen Fruktose, z. B. 50-60 g Fruktose, angewandt [Tordoff *et al.* 1990; Anderson *et al.* 1989]. Aufgrund der begrenzten Aufnahmekapazität für Fruktose selbst bei gesunden Menschen [Beyer *et al.* 2005] ist die angemessene Dosis für den Fruktoseatemtest weiterhin umstritten. In einer Studie von Truswell *et al.* zeigten 58 % der 102 Teilnehmer nach der Einnahme von 50 g Fruktose einen positiven Atemtest mit einem Anstieg über 20 ppm. Bei 21 Teilnehmern mit einem positiven Ergebnis im Atemtest, wurde der Test mit einer reduzierten Dosis auf 25 g wiederholt. Hierbei zeigten nur 11 % der Teilnehmer abdominelle Symptome und nur ein Teilnehmer hatte einen positiven Atemtest [Truswell *et al.* 1988]. Rao *et al.* führten in ihrer Studie die Fruktoseatemtests unter anderem mit 15g Fruktose durch. Dabei kam es bei keinem der Teilnehmer zu einem positiven Testergebnis im Atemtest. Erst ab einer Dosis von 25g Fruktose

hatten zwei der Teilnehmer einen positiven Atemtest. Nach der Einnahme von 50 g Fruktose stieg der Anteil der erzielten positiven Atemtests auf 80 %, 55 % der Teilnehmer zeigten darüber hinaus Symptome [Rao *et al.* 2007]. Bezüglich der richtigen Dosierung für den Fruktoseatemtest bei Kindern führten Kneepkens *et al.* eine Studie mit 31 Kindern durch. Hierbei zeigten 71 % der Kinder nach der Einnahme von 2 g Fruktose/ kg KG einen Anstieg im Fruktoseatemtest über 10 ppm [Kneepkens *et al.* 1984].

Insgesamt übersteigt eine Dosis von 50 g Fruktose beim Erwachsenen und von 2 g Fruktose/ kg Körpergewicht bei Kindern die Aufnahmekapazität von Fruktose im Darm und führt somit auch beim ansonsten gesunden Erwachsenen oder Kind zu einem positiven Atemtest. Um falsch-positive Atemtests zu vermeiden, scheint eine Dosis von 25 g Fruktose beim Erwachsenen oder von 1 g Fruktose/ kg KG beim Kind als eine angemessene Dosierung für die Diagnostik einer FMA zu sein [Ebert und Witt 2016].

3.6 Die Ergebnisse im Kontext anderer Studien

Studien, die sich mit einer reduzierten Fruktosezufuhr als Schutzfaktor bzgl. einer Adipositas beschäftigen gibt es bisher wenige. In einer Studie von Maier *et al.* mit 15 übergewichtigen und adipösen Kindern zeigte sich nach 12 Wochen reduzierter Fruktoseaufnahme eine Abnahme des BMI um 0,68 kg/m². Darüber hinaus kam es zu einer signifikanten Abnahme der zugeführten Energie, Saccharose und Glukose [Maier *et al.* 2011]. Die Ergebnisse dieser Publikation stützen die Hypothese, dass eine verminderte Fruktosezufuhr vor der Entwicklung einer Adipositas schützt.

Die Folgen des übermäßigen Fruktosekonsums, z. B. der Entwicklung einer Adipositas [Jürgens *et al.* 2005; Kanarek *et al.* 1982], einer Insulinresistenz und einer Hyperlipidämie [Elliott *et al.* 2002; Johnson *et al.* 2009], konnten in Tierstudien nachgewiesen werden. Darüber hinaus konnte auch in humanen Studien, beispielsweise bei Tordoff und Alleva, ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Fruktosekonsum und einer Gewichtszunahme hergestellt werden [Tordoff und Alleva 1990]. Der Einfluss eines erhöhten Fruktosekonsums - insbesondere in Form von HFCS - auf die Gewichtszunahme bzw. Adipositas bei Kindern wird jedoch kontrovers diskutiert. Insgesamt wird kritisiert, dass in den Studien, in denen ein Zusammenhang von Fruktose und Adipositas bzw. dem metabolischen Syndrom hergestellt und nachgewiesen wird, hohe Mengen an purer Fruktose verwendet wurden, welche nicht repräsentativ für die allgemeine Ernährung sind [White 2008]. Einige Autoren sind der Meinung, dass hinzugefügte Zucker wie Fruktose, wenn

sie in einem normalen Maß konsumiert (≤ 50 g/Tag) oder kompensiert werden, nicht zu einer Gewichtszunahme bzw. zu den oben genannten Aspekten des metabolischen Syndroms führen [Rizkalla 2010; Rippe und Angelopoulos 2016; Sievenpiper *et al.* 2012]. In der Metaanalyse von Livesey und Taylor wurden 60 Studien bzgl. des Einflusses des Fruktosekonsums auf den Nüchternplasma- Triglyzeridspiegel und 25 Studien hinsichtlich des Einflusses des Fruktosekonsums auf den postprandialen Plasmatriglyzeridspiegel beim Menschen untersucht. In beiden Fällen war bei einem Fruktosekonsum von unter 50 g/Tag kein Einfluss auf den postprandialen Triglyzeridspiegel erkennbar. Bei einem Fruktosekonsum von unter 100 g/Tag zeigte sich ein Anstieg beim postprandialen Plasmatriglyzeridspiegel nicht jedoch beim Nüchternwert [Livesey und Taylor 2008]. In vielen Studien zu den gesundheitlichen Auswirkungen des Fruktosekonsums wurden teilweise bis zu 3,5 g/kg/Tag angewendet [Lê *et al.* 2009]. Das bedeutet bei einem Körpergewicht von 70 kg eine Fruktosezufuhr von 245 g/Tag. Zudem wird kritisiert, dass in den meisten humanen Studien die Gewichtszunahme nicht direkt auf die erhöhte Fruktosezufuhr zurückzuführen ist, da in diesen Studien durch die erhöhte Zufuhr an HFCS-haltigen Softgetränken auch die Kalorienzufuhr erhöht ist - im Gegensatz zur Vergleichsgruppe [Rizkalla 2010]. In der Studie von Tordoff und Alleva werden keine Softgetränke, sondern Wasser mit HFCS gesüßt verwendet [Tordoff und Alleva 1990]. Jedoch erhält die Vergleichsgruppe mit Aspartam gesüßtes Wasser, welches weniger Kalorien hat als das mit HFCS gesüßte Wasser. Demzufolge kann auch bei dieser Studie die Gewichtszunahme in der Gruppe mit HFCS gesüßten Wasser nicht auf die Wirkung von Fruktose allein zurückgeführt werden. Eine Vergleichsgruppe mit durch Glukose gesüßtem Wasser wäre aussagekräftiger hinsichtlich der Auswirkung von Fruktose auf die Gewichtszunahme gewesen. In der Studie von Stanhope *et al.* wurde der Gruppe mit fruktosehaltigen Getränken eine Gruppe mit glukosehaltigen Getränken gegenübergestellt und bzgl. ihres Gewichtsverlaufes kontrolliert. Hierbei war die Gewichtszunahme in beiden Gruppen gleich, jedoch hatte Fruktose im Vergleich zu Glukose vor allem einen Einfluss auf das viszerale Fettgewebe sowie die hepatischen De- Novo-Lipogenese, da sich in der Gruppe mit den fruktosehaltigen Getränken zusätzlich noch ein Anstieg in diesen beiden Bereichen zeigte [Stanhope *et al.* 2009]. Darüber hinaus wird postuliert, dass das Problem der kindlichen Adipositas sowie dessen Anstieg in den letzten Jahren vielschichtig sind, somit viele Ursachen haben und nicht nur auf einen Faktor, wie den Konsum von HFCS, zurückgeführt werden können. So spielen z. B. die insgesamt zugeführte Kalorienzufuhr und die körperliche Aktivität eine wichtige Rolle in der Entstehung der Adipositas

[Morgan *et al.* 2013]. Allerdings gibt es trotz dieser Kritik Empfehlungen zur Einschränkung zum Konsum von freien Zuckern [WHO 2015; SACN 2015; DGAC 2015 und Food Labeling 2015]. Darüber hinaus sprach die American Heart Association kürzlich Empfehlungen zur Reduktion des täglichen Konsums von zugesetzten Zuckern aus. Demnach sollte die tägliche Zufuhr an zugesetzten Zuckern bei Erwachsenen 100 Kilokalorien bei Frauen und 150 Kilokalorien bei Männern nicht überschreiten [Lowndes *et al.* 2012]. Eine Coca-Cola hat z.B. 10,6 g Zucker pro 100 ml. Dies entspricht 42 kcal pro 100 ml, d. h. ein Glas mit 250 ml enthält 105 kcal und übersteigt somit knapp die maximal empfohlene Zufuhr an zugesetzten Zuckern bei Frauen [https://fddb.info/db/de/lebensmittel/coca-cola_coca-cola_classic/index.html]. Ein weiterer Punkt, welcher diskutiert wird, ist der Einfluss von Fruktose auf die Nahrungsaufnahme über eine Erhöhung des hypothalamischen Malonyl-CoA Gehalts. Wie unter Kapitel 1.1.3.1 beschrieben wurde, vermindert intracerebroventrikulär verabreichte Fruktose den Gehalt an hypothalamischen Malonyl-CoA und erhöht hierüber die Nahrungsaufnahme im Gegensatz zur Glukose [Miller *et al.* 2002]. Fraglich ist, ob der Effekt auch bei peripher injizierter Fruktose besteht, da nahezu die gesamte Menge an resorbierte Fruktose von der Leber aufgenommen sowie metabolisiert wird und nur ein geringer Anteil in den Körperkreislauf gelangt [Havel 2005].

Stanhope weist darauf hin, dass weitere Studien, welche insbesondere die Auswirkungen einer normal zugeführten Menge an hinzugefügten Zuckern in der Ernährung hinsichtlich der Entwicklung einer Adipositas sowie des metabolischen Syndroms untersuchen und somit repräsentativer sind, benötigt werden, um den Einfluss der freien bzw. zugesetzten Zucker auf die Entwicklung einer Adipositas hinreichend zu klären [Stanhope 2016].

3.7 Bedeutung der Studie

Die vorliegende Studie zeigt, dass Kinder mit einer FMA um ein Drittel weniger adipös sind als solche ohne FMA. Übergewicht und Adipositas bei Kindern spielten in den letzten Jahren eine immer größere Rolle [Wang und Lobstein 2006]. Die Folgen einer Adipositas im Kindesalter können kurzfristig sein, z. B. die Entwicklung von Schlafstörungen bis zur Schlafapnoe [Mallory *et al.* 1989], die Ausbildung von Gallensteinen durch eine erhöhte Cholesterinsekretion [Shaffer *et al.* 1977] oder die Ausprägung einer Epiphyseolysis capitis femoris [Kelsey *et al.* 1972]. Zu den langfristigen Folgen einer kindlichen Adipositas zählen unter anderem kardiovaskuläre Erkrankungen. In einer Studie mit fünf- bis elfjährigen Schulkindern konnte gezeigt werden, dass der systolische und

der diastolische Blutdruckwert bei adipösen Kindern im Vergleich zu nicht adipösen Kindern signifikant erhöht waren [Figuera- Colon *et al.* 1997].

In diesem Zusammenhang ist die Suche nach neuen Therapiemöglichkeiten besonders wichtig. Neben sportlicher Aktivität sowie einer reduzierten Kalorienzufuhr könnte die verminderte Fruktosezufuhr eine weitere Therapieoption bei adipösen und übergewichtigen Kindern darstellen.

Der Rolle der Fruktosereduktion im Rahmen der Ernährung nimmt hinsichtlich der Prävention der kindlichen Adipositas einen immer wichtigeren Stellenwert ein. Bis der Einfluss von HFCS-haltigen Softgetränken hinreichend geklärt ist, sollte unter anderem vor allem bei Kindern mit wenig sportlicher Betätigung und Neigung zur Adipositas auf eine geringe Zufuhr von Softgetränken geachtet werden [Morgan *et al.* 2013], denn besonders die flüssige Zufuhr von Kalorien in Form von hinzugefügten Zuckern wird unterschätzt und weniger kompensiert als von festen Kalorien [DiMeglio und Mattes 2000].

Seit ein Zusammenhang zwischen dem hohen HFCS-Konsum bzw. Fruktosekonsum und der steigenden Adipositasrate in der Bevölkerung sowie dem dazugehörigen Gesundheitsrisiko gesehen und thematisiert wird, steigt der Konsum von Wasser und kalorienreduzierten Getränken sowie Speisen; der HFCS-Konsum zeigte sich in den letzten zehn Jahren erstmals rückläufig [White *et al.* 2015]. Dies könnte ein erster richtiger Ansatz sein, um die Zufuhr von Fruktose und hinzugefügten Zuckern zu vermindern. Das Ergebnis dieser Studie hilft den Fokus auf die wichtige Rolle der Fruktosereduktion in der Ernährung zu legen und diesen Faktor im Rahmen der Prävention einer kindlichen Adipositas nicht zu unterschätzen.

3.8 Weiterführende Fragestellungen

Wie oben bereits beschrieben wurde, konnten in dieser Studie H₂-Nonproducer nicht berücksichtigt werden. Da auch diese Patienten Fruktose nicht oder nur teilweise absorbieren können, müssten auch diese laut der Hypothese weniger zu einer Adipositas neigen als Patienten ohne FMA. Bisher gibt es allerdings noch keine Studien, die den Zusammenhang zwischen H₂-Nonproduzern und einer Adipositas untersucht haben. Somit ist unklar, ob diese Patienten aufgrund ihrer FMA vor einer Adipositas geschützt sind. Zur Einschätzung des Gewichtes und der Größe der Patienten wurde als Maß, wie von der European Childhood Obesity Group empfohlen, der BMI verwendet [Zwiauer und Wabitsch 1997]. Aufgrund des oben bereits beschriebenen Einflusses von erhöhtem

Fruktosekonsum auf die Zunahme des viszeralen Fettgewebes und den Anstieg der Lipogenese [Stanhope *et al.* 2009] wären der Taillenumfang sowie der Triglyceridspiegel im Serum weitere wichtige zu analysierende Faktoren. Ein interessanter Aspekt wäre, ob bei einer FMA nicht nur der BMI im Durchschnitt niedriger, sondern ebenso der Taillenumfang reduziert wäre. Somit hätte die FMA auch einen Einfluss auf das viszerale Fettgewebe.

Da in Studien gezeigt werden konnte, dass bereits ein Großteil der übergewichtigen und adipösen Kinder erhöhte Blutdruckwerte aufweist [Figuera-Colon *et al.* 1997], gilt es in der Zukunft zu untersuchen, ob Patienten mit einer FMA niedrigere Blutdruckwerte aufweisen als solche ohne eine FMA. Folglich würde eine FMA nicht nur vor einer Adipositas, sondern auch vor einer arteriellen Hypertension schützen. Weitere Studien und Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Adipositas werden zeigen, ob die Ergebnisse dieser Studie auf Erwachsene übertragbar sind und eine FMA auch bei dieser Personengruppe vor einer Adipositas schützen kann. Diesen Aspekt gilt es in künftigen Studien und Forschungsarbeiten zu überprüfen.

Schlussfolgerung und Perspektiven

Insgesamt konnte in der vorliegenden Studie anhand eines Vergleiches des BMI zwischen Patienten mit einer FMA und ohne eine FMA gezeigt werden, dass die Patienten mit FMA um zwei Drittel weniger adipös sind als diejenigen ohne FMA. Wenn eine erhöhte Fruktosezufuhr zu einer gesteigerten Lipogenese [Ruthledge und Adeli 2007] und einer erhöhten Insulinresistenz führt [Stanhope *et al.* 2009], werden somit im Umkehrschluss, durch eine verminderte Fruktosezufuhr die oben beschriebenen metabolischen Auswirkungen gemindert. Demzufolge kommt es nicht zu einer Gewichtszunahme. Somit scheint der Menge der zugeführten Fruktose eine bedeutende Rolle in der Regulierung des Energiehaushaltes und der Energiebilanz zu zukommen.

Durch einen weiteren BMI-Vergleich von Patienten mit einer LMA konnte die Malabsorptionssymptomatik als Ursache für den verminderten BMI bei FMA-Patienten ausgeschlossen werden. Weitere Faktoren, welche auf das Ergebnis der vorliegenden Studie Einfluss genommen haben könnten, sind die eingeschränkte Kalorien- und Fruktosezufuhr durch die FMA-Symptomatik bei den FMA-Patienten sowie die Erhöhung der Darmmotilität durch die FMA. Um die Rolle dieser Faktoren im Hinblick auf den Schutz vor Übergewicht im Rahmen der FMA zu klären, bedarf es weiterer Studien, die unter

anderem die Ernährung der FMA-Patienten in den Fokus rücken und diese mit der Kontrollgruppe in Bezug auf das Körpergewicht vergleichen.

Ein anderer Faktor, welcher großen Einfluss auf dieses Ergebnis genommen haben könnte, ist die Rolle der Fruktose als Präbiotikum. Der intestinalen Mikroflora kommt eine bedeutende Rolle im Hinblick auf die Aufnahme und Verstoffwechslung von Nahrungsbestandteilen und somit in Bezug auf die Energiebilanz zu [Turnbaugh *et al.* 2006; Turnbaugh *et al.* 2009], so dass es sich hierbei um einen weiteren therapeutischen Ansatz bzgl. der Adipositas handeln könnte.

Darüber hinaus könnten sich zukünftige Studien mit den Ursachen der FMA und einer möglichen Genexpression auseinandersetzen, so dass sich auch in diesem Bereich Möglichkeiten finden lassen werden, um eine FMA z. B. pharmakologisch herbeizuführen und therapeutisch zu nutzen.

Die Reduktion der Fruktosezufuhr könnte insgesamt eine bedeutende Präventivmaßnahme in der gesamten Bevölkerung darstellen, um einen erneuten Anstieg der Adipositas in der Gesellschaft zu verhindern. Weitere Forschungsarbeiten sind notwendig, um zusätzliche Auswirkungen des erhöhten Fruktosekonsums, wie eine arterielle Hypertonie oder eine Hypertriglyceridämie, zu untersuchen und somit neue Therapieansätze zu schaffen. Darüber hinaus werden zukünftige Studien zeigen, ob das Ergebnis dieser Studie auch auf Erwachsene übertragbar ist

4 Zusammenfassung

Die Ursachen der kindlichen Adipositas sind vielschichtig und noch nicht vollständig untersucht. Autoren neuerer Studien machen vor allem den ansteigenden Fruktosekonsum durch vermehrten Softgetränkekonsum für den Anstieg der Adipositas bei Kindern verantwortlich. Nur wenige Studien haben bisher den Einfluss einer Reduktion der Fruktosezufuhr auf das Körpergewicht untersucht. Im Rahmen einer FMA kommt es durch die Malabsorption zu einer chronisch reduzierten Fruktoseaufnahme. Die Hypothese dieser Arbeit lautet, dass eine FMA aufgrund der fehlenden oder reduzierten intestinalen Fruktoseaufnahme einen Schutzfaktor hinsichtlich der Entwicklung einer Adipositas darstellen könnte.

In dieser Studie wurden 645 pädiatrische Patienten der Kliniken Gießen, Marburg und Wiesbaden aufgenommen, die sich im Zeitraum von Januar 2005 bis April 2010 in den Tageskliniken der jeweiligen Kliniken aufgrund abdomineller Symptomatik wie Bauchschmerzen, Diarrhoe oder Nahrungsmittelunverträglichkeiten vorgestellt hatten. 17 Patienten wurden aufgrund einer gastrointestinalen Erkrankung, wie zum Beispiel eine chronisch entzündliche Darmerkrankung oder eine Zöliakie, die zu einer sekundären FMA führen können, ausgeschlossen. Aufgrund des Ergebnisses des bei allen Patienten durchgeführten Fruktoseatemtests wurden die Patienten in Gruppen aufgeteilt und hinsichtlich ihres BMI verglichen.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass Kinder mit einer FMA zu zwei Drittel weniger adipös sind, als Kinder ohne eine FMA. In der Gruppe mit FMA erfüllten sieben Patienten die Kriterien einer Adipositas (2,3%), während in der Gruppe ohne FMA 20 Kinder als adipös galten (6,1%). Um zu vermeiden, dass dieser Effekt aufgrund der Malabsorptionssymptomatik besteht, wurde darüber hinaus der Zusammenhang zwischen einer LMA und der Entwicklung einer Adipositas untersucht. Kinder mit einer LMA waren nicht weniger adipös (4,6%) als Kinder ohne eine LMA (4,1%).

Eine FMA und somit eine Reduktion der Fruktosezufuhr könnten eine wichtige Rolle in der Prävention und der Therapie kindlicher Adipositas spielen und helfen eine weitere Zunahme der kindlichen Adipositas zu verhindern.

5 Summary

The causes of childhood obesity are complex and not yet fully investigated. Authors of recent studies blame above all the rising fructose consumption through increased soft drink consumption for the increase in obesity in children. So far only a few studies have investigated the effect of a reduction of the fructose feed to body weight. As part of an FMA it comes through the malabsorption to a chronically reduced fructose intake. The hypothesis of this work is that a fructose malabsorption due to the lack or reduced intestinal fructose intake could be a protective factor in the development of obesity.

In this study, 645 pediatric patients of the hospitals in Gießen, Marburg and Wiesbaden were included who had presented for the period from January 2005 to April 2010 with abdominal symptoms such as abdominal pain, diarrhea or food intolerances. 17 patients were excluded due to gastrointestinal disease, such as inflammatory bowel disease or celiac disease, which can lead to a secondary fructose malabsorption. Based on the result of the fructose breath test, patients were divided into groups and compared according to their BMI.

In the present study it was shown that children are to two-thirds less obese with FMA, as children without FMA. In the group with FM seven patients met the criteria for obesity (2.3%), while in the group without FM 20 children were considered obese (6.1%). In order to avoid that this effect is due to the malabsorption, the relationship between a lactose malabsorption and the development of an obesity was examined. Children with lactose malabsorption were no less obese (4.6%) than children without a lactose malabsorption (4.1%).

A fructose malabsorption and thus a reduction in fructose intake could play an important role in the prevention and treatment of childhood obesity and could help to prevent a further increase in childhood obesity.

6 Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association (Amerikanischer Herz Verband)
COSI	WHO Europe Childhood Obesity Surveillance Initiative (Europäische Überwachungsinitiative der kindlichen Adipositas der WHO)
DGAC	The 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee (Der beratende Ausschuss für Ernährungsrichtlinien 2015)
EFSA	European Food Safety Authority (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit)
FMA	Fruktosemalabsorption
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nation (Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen)
GLP-1	Glucagon like peptide 1
GUT	Growing Up Today study (Aufwachsen heute Studie)
HFCS	High fructose corn syrup (Maissirup mit hohem Fruchtzuckeranteil)
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LMA	Laktosemalabsorption
NHANES III	National Health and Nutrition Examination Surveys (Die dritte nationale Umfrage zu Gesundheits- und Ernährungsprüfung)
SACN	The Scientific Advisory Committee of Nutrition in England (Der wissenschaftliche Beirat für Ernährung in England)
SCFA	Short- chain fatty acids (Kurzkettenige Fettsäuren)

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 Chemische Struktur von Saccharose, Dextrose und Fruktose sowie Isomerisierung [Hannover und White 1993].....	2
Abbildung 2 Saccharose (Sucrose) und HFCS Konsum in den USA [Tappy und Lê 2010]	3
Abbildung 3 Verlauf der Adipositasrate in den USA 1960-2000 [eigene Darstellung in Anlehnung an Flegal <i>et al.</i> 2002]	4
Abbildung 4 Fruktosetransport über das intestinale Epithelium [Jones et al. 2011].....	11
Abbildung 5 Fruktose- und Glukoseverwertung in der Leber [Havel et al. 2005]	13
Abbildung 6 Stoffwechselschema des AMP-Abbaus. Kontrolle der am Abbau beteiligten Enzyme durch ATP, GTP und durch anorganisches Phosphat. Modifiziert nach Woods [Grunst et al. 1975].....	14
Abbildung 7 Wirkungsweise von Fruktose auf die Nahrungsaufnahme [Cha <i>et al.</i> 2008]	17
Abbildung 8 Wirkungsweise von Glukose auf die Nahrungsaufnahme [Cha <i>et al.</i> 2008]	17
Abbildung 9 Anstieg von Malonyl- CoA nach intracerebroventrikulärer Injektion von Glukose [Cha <i>et al.</i> 2008]	17

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Klinische Charakteristiken der FMA und Nicht-FMA Patienten [Disse <i>et al.</i> 2013]	37
Tabelle 2 Komorbiditäten der FMA- und Nicht- FMA Patienten [Disse <i>et al.</i> 2013]	38
Tabelle 3 Anteil adipöser Personen (BMI>97. Perzentile) in Gruppe mit FMA und ohne FMA	39
Tabelle 4 Anteil adipöser Personen in Gruppe mit FMA und ohne FMA in Altersgruppe I (0-5 Jahre)	40
Tabelle 5 Anteil adipöser Personen in Gruppe mit FMA und ohne FMA in Altersgruppe II (6-11 Jahre)	40
Tabelle 6 Anteil adipöser Personen in Gruppe mit FMA und ohne FMA in Altersgruppe III(12-17 Jahre)	41
Tabelle 7 Zusammenhang zwischen Adipositas und LMA	41
Tabelle 8 Zusammenhang zwischen FMA und Untergewicht	42
Tabelle 9 Zusammenhang LMA und Untergewicht	43
Tabelle 10 Logistische Regression für Adipositas bei FMA- Patienten [Disse <i>et al.</i> 2013]	44

9 Literaturverzeichnis

Wissenschaftliche Veröffentlichungen

Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray- Gundersen J, Grundy SM 1992. Relationships of Generalized and Regional Adiposity to Insulin Sensitivity in Men. *The Journal of Clinical Investigation*, 96(1): 88-98.

Abrams P, Levitt Katz LE 2011. Metabolic effects of obesity causing disease in childhood. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 18(1):23-27.

Ackerman Z, Oron- Herman M, Grozovski M, Rosenthal T, Pappo O, Link G, Sela BA 2005. Fructose- Induced Fatty Liver Disease: Hepatic Effects of Blood Pressure and Plasma Triglyceride Reduction. *Hypertension*, 45(5):1012-1018.

Adiels M, Taskinen MR, Packard C, Caslake MJ, Soro- Paavonen A, Westerbacka J, Vehkavaara S, Häkkinen A, Olofsson SO, Yki-Järvinen H, Borén J 2006. Overproduction of large VLDL is driven by increased liver fat content in man. *Diabetologia*, 49: 755-765.

Aggarwal B, Jain V 2018. Obesity in Children: Definition, Etiology and Approach. *Indian Journal of Pediatrics*, 85(6): 463-471.

Ahren B 2009. Islet G protein-coupled receptors as potential targets for treatment of type 2 diabetes. *Nature Reviews Drug Discovery*, 8(5):369–385.

Ahren B, Havel PJ 1999. Leptin inhibits insulin secretion induced by cellular cAMP in a pancreatic B cell line (INS-1 cells). *American Journal of Physiology*, 277(4 Pt 2):R959–966.

Ahrens W, Pigeot I, Pohlagen H, De Henauw S, Lissner L, Molnár D, Moreno LA, Tornaritis M, Siani A, IDEFICS- Konsortium 2014. Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei europäischen Kindern unter 10 Jahren. *International Journal of Obesity*, 38 Suppl 2:99-107.

Almon R, Alvarez- Leon EE, Engfeldt P, Serra- Majem L, Magnuson A, Nilsson TK 2010. Associations between lactase persistence and the metabolic syndrome in a cross-sectional study in the Canary Islands. *European Journal of Nutrition*, 49(3): 141-146.

Alzamendi A, Castrogiovanni D, Gaillard RC, Spinedi E, Giovambattista A 2010. Increased male offspring's risk of metabolic–neuroendocrine dysfunction and overweight after fructose-rich diet intake by the lactating mother. *Endocrinology*, 151:4214–4223.

Anderson JW, Story LJ, Zettwoch NC, Gustafson NJ, Jefferson BS 1989. Metabolic effects of fructose supplementation in diabetic individuals. *Diabetes Care*, 12(5): 337-344.

Apovian CM 2004. Sugar- sweetened soft drink, obesity, and type 2 diabetes. *Journal of the American Medical Association*, 292(8):978-979.

Ash T, Agaranov A, Young T, Aftosmes-Tobio A, Davison K 2017. Family- based childhood obesity prevention interventions: a systematic review and quantitative content analysis. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 14: 113. doi: 10.1186/s12966-017-0571-2.

Backhed, F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Sementowich CF, Gordon JI 2004. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 101: 15718–15723.

Backhed, F, Ley, RE, Sonnenburg, JL, Peterson, DA, Gordon, JI 2005. Host–bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, 307:1915–1920.

Bantle JP, Ratz SK, Thomas W, Georgopoulos A 2000. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(5):1128-1134.

Barone S, Fussell SL, Singh AK, Lucas F, Xu J, Kim C, Wu X, Yu Y, Amlal H, Seidler U, Zuo J, Soleimani M 2009. Slc2a5(Glut5) Is Essential for the Absorption of Fructose in The Intestine and Generation of Fructose- Induced Hypertension. *The journal of biological chemistry*, 284(8):5056-5066.

Basciano H, Federico L, Adeli Khosrow 2005. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutrition & Metabolism*, 2:5. Doi:10.1186/1743-7075-2-5.

Bergmann RN, Van Citters GW, Mittelman SD, Dea MK, Hamilton- Wessler M, Kim SP, Ellmerer M 2001. Central role of the adipocyte in the metabolic syndrome. *Journal of Investigative Medicine*, 49(1):119-126.

Berkey CS, Rockett HR, Field AE, Gilman MW, Colditz GA 2004. Sugar- added beverages and adolescent weight change. *Obesity Reviews*, 12:778-788.

Bervoets L, Van Hoorenbeeck K, Kortleven I, Van Noten C, Hens N, Vael C, Goossens H, Desager KN, Vankerckhoven V 2013. Differences in gut microbiota composition between obese and lean Children: a cross-sectional study. *Gut Pathogens*, 5:1-10.

Beyer PL, Caviar EM, McCallum RW 2005. Fructose Intake at Current Levels in the United States May Cause Gastrointestinal Distress in Normal Adults. *Journal of the American Dietetic Association*, 105(10):1559-1566.

Birch LL, Davison KK 2001. Family environmental factors influencing the developing behavioral controls of food intake and childhood obesity. *Pediatric clinics of North America*, 48 (4): 893-907.

Bjorntop P 1992. Regional fat distribution: implications for type II diabetes. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 16:S19-S27.

Blakemore SJ, Aledo JC, James J, Campbell FC, Lucocq JM, Hundal HS 1995. The GLUT5 hexose transporter is also localized to the basolateral membrane of the human jejunum. *Biochemical Journal* 309: 7-12.

Bock DE, Robinson T, Seabrook JA, Rombeek M, Norozi K, Filler G, Rauch R, Clarson CL 2014. The Health Initiative Program for Kids (HIP Kids): effects of a 1-year multidisciplinary lifestyle intervention on adiposity and quality of life in obese children and adolescents - a longitudinal pilot intervention study. *BMC pediatrics*, 14: 296. doi: 10.1186/s12887-014-0296-1.

Bolinder J, Kager L, Ostman J, Arner P 1983. Differences at the receptor and postreceptor levels between human omental and subcutaneous adipose tissue in the action of insulin on lipolysis. *Diabetes*, 32(2):117-123.

Bosscher D, Loo JV, Franck A 2006. Inulin and oligofructose as prebiotics in the prevention of intestinal infections and diseases. *Nutrition Research Reviews*, 19(2): 216-226.

Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM 2004. Consumption of high- fructose corn syrup may play a role in the epidemic of obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(4):537-43.

Bray GA 2010. Soft drink consumption and obesity: it is all about fructose. *Current Opinion in Lipidology*, 21: 51-57.

Brettschneider AK, Schaffrath Rosario A, Kuhnert R, Schmidt S, Wiegand S, Ellert U, Kurth BM 2015. Updated prevalence rates of overweight and obesity in 11-to 17-year-old adolescents in Germany. Results from the telephone-based KiGGS Wave 1 after correction for bias in self-reports. *BMC Public Health* 15:1101. doi: 10.1186/s12889-015-2467-x.

Brown CM, Dulloo AG, Yepuri G, Montani JP 2008. Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 294(3):R730-737.

Brown T, Summerbell C 2009. Systematic review of school-based interventions that focus on changing dietary intake and physical activity levels to prevent childhood obesity: an update to the obesity guidance produced by the National Institute for Health and Clinical Excellence. *Obesity Review*, 10: 110–141.

Bundred P, Kitchiner D, Buchan I 2001. Prevalence of overweight and obese children between 1989 and 1998: population based series of cross sectional studies. *British Medical Journal*, 322(7282):326-328.

Burant CF, Takeda J, Brot-Laroche E, Bell GI, Davidson NO 1992. Fructose transporter in human spermatozoa and small intestine is GLUT5. *The Journal of Biological Chemistry*, 267(21):14523-14526.

Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA 2016. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*, 65:1038–1048.

Cali AMG, Caprio S 2008. Obesity in Children and Adolescents. *The Journal of Endocrinology and Metabolism*, 93(11): S31-S36.

Caliceti C, Calabria D, Roda A, Cicero AFG 2017. Fructose Intake, Serum Uric Acid, and Cardiometabolic Disorders: A Critical Review. *Nutrients*, 9, 395:1-15.

Cha SH, Wolfgang M, Tokutake Y, Chohnan S, Lane MD 2008. Differential effects of central fructose and glucose on hypothalamic malonyl-CoA and food intake.

Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America, 105(44): 16871-16875.

Cherbut C, Aubé AC, Blottière HM, Galmiche JP 1997. Effects of short- chain fatty acids on gastrointestinal motility. *Scandinavian Journal of Gastroenterology. Supplement*, 222:58-61.

Chinn S, Rona RJ 2001. Prevalence and trends in overweight and obesity in three cross sectional studies of British children, 1974-94. *British Medical Journal*, 322(7277):24-26.

Choi HK, Curhan G 2008. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *British Medical Journal*, 336(7639):309-312.

Choi JWJ, Ford ES, Gao X, Choi HK 2008. Sugar- Sweetened Soft Drinks, Diet Soft Drinks, and Serum Uric Acid Level: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*, 59(1):109-116.

Choi Y, Abdelmegeed MA, Song BJ 2017. Diet high in fructose promotes liver steatosis and hepatocyte apoptosis in C57BL/6J female mice: role of disturbed lipid homeostasis and increased oxidative stress. *Food and Chemical Toxicology*, 103:111–121.

Cook-Cottone C, Casey CM, Feeley TH 2009. A meta-analytic review of obesity prevention in the schools: 1997–2008. *Psychology in the Schools*, 46: 695–719.

Corella D, Arregui M, Coltell O, Portolés O, Guillem- Sáiz P, Carrasco P, Sorlí JV, Ortega- Azorín C, González JI, Ordovás JM 2011. Association of the LCT-13910C>T Polymorphism with Obesity and Its Modulation by Dairy Products in a Mediterranean Population. *Obesity*, 19(8):1707-1714.

Crouzoulon G, Korieh A 1991. Fructose transport by rat intestinal brushborder membrane vesicles. Effect of high fructose diet followed by return to standard diet. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A* 100: 175–182.

Cui XL, Jiang L, Ferraris RP 2003. Regulation of rat intestinal GLUT2 mRNA abundance by luminal and systemic factors. *Biochimica et Biophysica Acta* 1612: 178-185.

Curry DL 1989. Effects of Mannose and Fructose on the Synthesis and Secretion of Insulin. *Pancreas*, 4(1):2-9.

Daniels SR, Khoury PR, Morrison JA 1997. The Utility of Body Mass Index as a Measure of Body Fatness in Children and Adolescents: Differences by Race and Gender. *Pediatrics*, 99(6):804-807.

DGAC (Dietary Guidelines Advisory Committee) 2015. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee: Advisory Report to the Secretary of Health and Human Services and the Secretary of Agriculture. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Washington, DC, USA, 1-436.

DiMeglio DP, Mattes RD 2000. Liquid versus solid carbohydrate: effects on food intake and body weight. *International Journal of Obesity and related metabolic disorders*, 24(6): 794-800.

Doyle ME, Egan JM 2007. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacology & Therapeutics*, 113(3):546–593.

Duvnjak M, Lerotic I, Barsic N, Tomasic V, Virovic Jukic L, Velagic V 2007. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 13:4539–4550.

Ebert K, Witt H 2016. Fructose malabsorption. *Molecular and cellular pediatrics*, Dec;3(1):10.

EFSA (European Food Safety Authority) 2010. Scientific opinion on dietary reference values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA Journal* 8, 1462.

European Commission 2015. EU Framework for National Initiatives on Selected Nutrients - Annex II: Added Sugars.

Eliasson L, Ma X, Renstrom E, Barg S, Berggren PO, Galvanovskis J, Gromada J, Jing X, Lundquist I, Salehi A, Sewing S, Rorsman P 2003. SUR1 regulates PKA-independent cAMP-induced granule priming in mouse pancreatic B-cells. *Journal of General Physiology*, 121(3):181–197.

Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ 2002. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76(5): 911-922.

Engfeldt P, Arner P 1988. Lipolysis in human adipocytes, effects of cell size, age and of regional differences. *Hormone and metabolic research. Supplement series*,19:26-29.

Faeh D, Minehira K, Schwarz JM, Periasami R, Seongsu P, Tappy L 2005. Effect of Fructose Overfeeding and Fish Oil Administration on Hepatic De Novo Lipogenesis and Insulin Sensitivity in Healthy Men. *Diabetes*, 54(7):1907-1913.

Fidler Mis N, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton ND, Hajsak I, Hulst J, Indrio F, Lapillonne Mihatsch W, Molgaard C, Vora R, Fewtrell M, ESPGAHN Committee of Nutrition 2017. Sugar in Infants, Children and Adolescents: A Position Paper of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 65(6): 681-696.

Figuera- Colon R, Franklin FA, Lee JY, Aldridge R, Alexander L 1997. Prevalence of obesity with increased blood pressure in elementary school- aged children. *Southern Medical Journal*,90(8):806-813.

Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL 2002. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. *JAMA*, 288:1723–1727.

Flegal KM, Troiano RP 2000. Changes in the distribution of body mass index of adults and children in the US population. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 24(7):807-818.

Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ 1998. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *Journal of Clinical Investigation*, 101(3):515–520.

Foley JE, Laursen AL, Sonne O, Gliemann J 1980. Insulin Binding and Hexose Transport in Rat Adipocytes. Relation to Cell Size. *Diabetologia*, 19(3):234-241.

Food Labeling: Revision of the Nutrition and Supplement Facts Labels; supplemental proposed rule to solicit comment on limited additional provisions. A proposed rule by the food and drug administration 2015. *Federal Register* 80 (143): 44303-44312.

Freedman DS, Srinivasan SR, Valdez RA, Williamson DF, Berenson GS 1997. Secular Increases in Relative Weight and Adiposity Among Children Over Two Decades: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*, 99(3): 420-426.

Fu Z, Gilbert ER, Liu D 2013. Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta- Cell Dysfunction in Diabetes. *Current Diabetes Reviews* 9(1):25-53.

Fujimoto K, Shibasaki T, Yokoi N, Kashima Y, Matsumoto M, Sasaki T, Tajima N, Iwanaga T, Seino S 2002. Piccolo, a Ca²⁺ sensor in pancreatic beta-cells. Involvement of cAMP-GEFII.Rim2. Piccolo complex in cAMP-dependent exocytosis. *Journal of Biological Chemistry*, 277(52):50497–50502.

Gaby AR 2005. Adverse Effects of Dietary Fructose. *Alternative Medicine Review*,10(4): 294-306.

Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB 2004. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutrition Research Reviews*, 17(2): 259-75.

Gibson PR, Newnham E, Barrett JS, Shepherd SJ, Muir JG 2007. Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 25(4):349-363.

Glinsmann WH, Irausquin H, Park YK 1986. Evaluation of health aspects of sugar contained carbohydrate sweeteners. Report of Sugars Taskforce. *The journal of nutrition*,116(11 Suppl):S1-S216.

Gomara RE, Halata MS, Newman LJ, Bostwick HE, Berezin SH, Cukaj L, See MC, Medow MS 2008. Fructose intolerance in children presenting with abdominal pain. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 47(3):303-308.

Gonzalez-Suarez C, Worley A, Grimmer-Somers K, Dones V 2009. School-based interventions on childhood obesity: a meta-analysis. *American Journal of Preventive Medicine*, 37: 418–427.

Gouyon F, Caillaud L, Carriere V, Klein C, Dalet V, Citadelle D, Kellett GL, Thorens B, Leturque A, Brot- Laroche E 2003. Simple – sugar meals target GLUT2 at enterocyte apical membranes to improve sugar absorption: a study in GLUT2- null mice. *The Journal of Physiology*, 552: 823- 832.

Griffiths LJ, Parsons TJ, Hill AJ 2010. Self- esteem and quality of life in obese children and adolescents: a systematic review. *International Journal of pediatric obesity*, Aug; 5(4):282-304.

Grunst J, Dietze G, Wicklmayr M, Hoppe F und Mehnert H 1975. Einfluss parenteraler Fruktose- bzw. Glukosezufuhr auf die Harnsäurebildung und Phosphataufnahme der menschlichen Leber. *Zeitschrift Ernährungswissenschaften*, 14:259-267.

Hanover LM, White JS 1993. Manufacturing, composition and applications of fructose. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 58(5):724-732.

Hansen E, Hajri T, Abumrad NN 2006. Is all fat the same? The role of fat in the pathogenesis of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Surgery*, 139(6):711-716.

Havel PJ 2005. Dietary Fructose: Implications for Dysregulation of Energy Homeostasis and Lipid/Carbohydrate Metabolism. *Nutrition Reviews*, 63(5):133-157.

Heerwagen MJ, Miller MR, Barbour LA, Friedman JE 2010. Maternal obesity and fetal metabolic programming: A fertile epigenetic soil. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 299: R711–722.

Helliwell PA, Richardson M, Affleck J, Kellett GI 2000 (1). Regulation of GLUT5, GLUT2 and intestinal brush-border fructose absorption by the extracellular signal-regulated kinase, p38 mitogen- activated kinase and phosphatidylinositol 3- kinase intracellular signalling pathways: implications for adaptation to diabetes. *Biochemical Journal*, 250:163-169.

Helliwell PA, Richardson M, Affleck J, Kellett GI 2000 (2). Stimulation of fructose transport across the intestinal brushborder membrane by PMA is mediated by GLUT2 and dynamically regulated by protein kinase C. *Biochemical Journal*, 350:149-154.

Hoey H 2014. Management of obesity in children differs from that of adults. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 73 (4):519-525.

Hopkins MJ, Cummings JH, Macfarlane GT 1998. Inter- species differences in maximum specific growth rates and cells yields of bifidobacteria cultured on oligosaccharides and other simple carbohydrate sources. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Journal of Applied Microbiology*, 85(2): 381-386.

Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM 1987. Fructose- Induced Insulin Resistance Hypertension in Rats. *Hypertension*, 10(5): 512-516.

Iida T, Hayashi N, Yamada T, Yoshikawa Y, Miyazato S, Kishimoto Y, Okuma K, Tokuda M, Izumori K 2010. Failure of d-psicose absorbed in the small intestine to metabolize into energy and its low large intestinal fermentability in humans. *Metabolism*, 59: 206–214.

Jago R, Edward MJ, Urbanski CR, Sebire SJ 2013. General and Specific Approaches to Media Parenting: A Systematic Review of Current Measures, Associations with Screen Viewing, and Measurement Implications. *Childhood Obesity*, 9(Suppl 1): S51-S72.

Jamnik J, Rehman S, Blanco Mejia S, de Souza RJ, Khan TA, Leiter LA, Wolever TMS, Kendall CWC, Jenkins DJA, Sievenpiper JL 2016. Fructose intake and risk of gout and hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *British Medical Journal Open*, 6: e013191. doi:10.1136/bmjopen-2016-013191.

Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, Nadeau KJ, Green M, Roncal C, Nakagawa T, Kuwabara M, Sato Y, Kang DH, Tolan DR, Sanchez- Lozada LG, Rosen HR, Lanaspa MA, Diehl AM, Johnson RJ 2018. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 68(5):1063–1075.

Jiang L, David ES, Espina N, Ferraris RP 2001. GLUT-5 expression in neonatal rats: crypt- villus location and age- dependent regulation. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 281:G666-674.

Jin R, Le NA, Liu S, Farkar Epperson M, Ziegler TR, Welsh JA, Jones DP, McClain CJ, Vos MB 2012. Children with NAFLD are more sensitive to the adverse metabolic effects of fructose beverages than children without NAFLD. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 97: E1088–1098.

Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang DH, Gersch MS, Benner S, Sánchez-Lozada LG 2007. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86(4): 899-906.

Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sanchez-Lozada LG, Feig DI, Shafiq M, Segal M, Glassock RJ, Shimada M, Roncal C, Nakagawa T 2009. Hypothesis: Could Excessive Fructose Intake and Uric Acid Cause Type 2 Diabetes? *Endocrine Reviews*, 30(1):96-116.

Johnson RJ, Murray R 2010. Fructose, Exercise, and Health. *Current Sports Medicine Report* 2010;9:253-258.

Johnson RK, Appel LJ, Brands M, Howard BV, Lefevre M, Lustig RH, et al. 2009. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 120:1011–1120.

Jones HF, Burt E, Dowling K, Davidson G, Brooks DA, Butler RN 2011. Effect of Age on Fructose Malabsorption in Children Presenting With Gastrointestinal Symptoms. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 52(5):581-584.

Jones RE, Jewell J, Saksena R, Ramos Salas X., Breda J 2017. Overweight and Obesity in Children under 5 Years: Surveillance Opportunities and Challenges for the WHO European Region. *Frontiers in Public Health*, 13,5:58:1-12.

Jürgens H, Haass W, Castañeda TR, Schürmann A, Koebnick C, Dombrowski F, Otto B, Nawrocki AR, Scherer PE, Spranger J, Ristow M, Joost H.-G., Havel PJ, Tschöp MH 2005. Consuming Fructose-sweetened Beverages Increases Body Adiposity in Mice. *Obesity Research*, 13(7):1146-11456.

Kanarek RB, Orthen- Gambill 1982. Differential Effects of Sucrose, Fructose and Glucose on Carbohydrate-Induced Obesity in Rats. *Journal of Nutrition*, 112(8):1546-1554.

Katz D, O'Connell M, Njike VY, Yeh M-C, Nawaz H 2008. Strategies for the prevention and control of obesity in the school setting: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Obesity*, 32: 1780– 1789.

Kelishadi R, Mansourian M, Heidari- Beni M 2014. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*, 30(5): 503-510.

Kellett GL, Brot- Laroche E 2005. Apical GLUT2: a major pathway of intestinal sugar absorption. *Diabetes*, 54(10):3056-3062.

Kelsey JL, Acheson RM, Keggi KJ 1972. The body builds of patients with slipped capital femoral epiphysis. *The American Journal of Diseases of Children*, 124(2): 276-281.

Kennedy E, Meyers L, Layden W 1995. The 1995 Dietary Guidelines for Americans. *Journal of the American Dietetic Association*, 96(3):234-237.

Khambalia AZ, Dickinson S, Hardy LL, Gill T, Baur LA 2012. A synthesis of existing systematic reviews and meta- analyses of school- based behavioural interventions for controlling and preventing obesity. *Obesity Reviews*, 13: 214-233.

Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW 1982. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 54(2):254-260.

Kneepkens CMF, Vonk RJ, Fernandes J 1984. Incomplete intestinal absorption of fructose. *Archives of Disease in Childhood*, 59: 735-738.

Konstabel K, Veidebaum T, Verberstel V, Moreno LA, Bammann K, Tornaritis M et al 2014. Objectively measured physical activity in European children: the IDEFICS study. *International Journal of Obesity*, 38 (Suppl 2):135-143.

Krauss RM, Deckelbaum RJ, Ernst N, Fisher E, Howard BV, Knopp RH, Kotchen T, Lichtenstein AH, McGill HC, Pearson TA, Prewitt TE, Stone NJ, Horn LV, Weinberg R 1996. Dietary guidelines for healthy American Adults. A statement for health professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*,94(7):1795-1800.

Kremer S, de Bruijn GJ, Visscher T, et al 2000. Environmental influences on energy balance-related behaviour: a pragmatic approach to Explain and Influence Health Behaviours at the population level. *Preventive Medicine (Baltim)*,30:146-154.

Kromeyer- Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, Von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann- Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen HU, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J 2001. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 149(8):807-818.

Kropski J, Keckley PH, Jensen GL 2008. School-based obesity prevention programs: an evidence-based review. *Obesity Reviews*, 16: 1009–1018.

Kumar S, Kelly AS 2017. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(2): 251-265.

Kurth BM, Schaffrath Rosario A 2007. Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 50 (5-6):736-743.

Ladas SD, Haritos DN, Raptis SA 1995. Honey may have a laxative effect on normal subjects because of incomplete fructose absorption. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 62(6): 1212-1215.

Latulippe ME, Skoog SM 2011. Fructose Malabsorption and Intolerance: Effects of Fructose with and without Simultaneous Glucose Ingestion, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 51:7, 583-592.

Lê KA, Ith M, Kreis R, Faeh D, Bortolotti M, Tran C, Boesch C, Tappy L 2009. Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(6):1760-1765.

Ledochowski M, Widner B, Fuchs D 2000. Fruktosemalabsorption. *Journal für Ernährungsmedizin*, 2(3):10-14.

Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J 2006. Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations revision 2006. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(10): 2186-2191.

Liebman M, Pelican S, Moore SA, Holmes B, Wardlaw MK, Melcher LM, Liddell AC, Paul LC, Dunnagan T, Haynes GW, 2003. Dietary intake, eating behaviour, and physical activity- related determinants of high body mass index in rural communities in Wyoming, Montana, and Idaho. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 27(6):684-692.

Lissner L, Lanfer A, Gwozdz W, Olafsdottir S, Eiben G, Moreno LA et al 2012. Television habits in relation to overweight, diet and taste preferences in European children: the IDEFICS study. *European Journal of Epidemiology*, 27:705-715.

Litschauer- Poursadrollah M, El-Sayad S, Wantke F, Fellingner C, Jarisch R 2012. Bauchschmerzen, Blähbauch, Diarrhoe: Fruktosemalabsorption, Laktoseintoleranz oder Reizdarmsyndrom? *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 162:506-512.

Livesey G, Taylor R 2008. Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, 88:1419-1437.

Llargues E, Franco R, Recasens A, Nadal A, Vila M, Pérez MJ, Manresa JM, Recasens I, Salvador G, Serra J, Roure E, Castells C 2011. Assessment of a school- based intervention in eating habits and physical activity in school children: the AVall study. *Journal of epidemiology and community health*, 65(10): 896-901.

Lobstein T., Baur L, Uauy R, IASO International Obesity Task Force 2004. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity Reviews*, 5(Suppl 1):4-85.

Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, Hall KD, Gortmaker SL, Swinburn BA, James WPT, Wang Y, McPherson K 2015. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet*, 385(9986):2510–2520.

Loprinzi PD, Trost SG 2010. Parenteral influences on physical activity behavior in pre-school children. *Preventive medicine*, 50(3):129-133.

Lowndes J, Kawiecki D, Pardo S, Nguyen V, Melanson KJ, Yu Z, Rippe JM 2012. The effects of four hypocaloric diets containing different levels of sucrose or high fructose corn syrup on weight loss and related parameters. *Nutrition Journal*, 11:55. Doi:10.1186/1475-2891-11-55.

Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SI 2001. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *The Lancet*, 357 (9255):505-508.

Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BWJH, Zitman FG 2010. Overweight, Obesity, and Depression. A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies. *Archives of General Psychiatry*, 67 (3): 220-229.

Madsen JL, Linnet J, Rumessen JJ 2006. Effect of Nonabsorbed Amounts of a Fructose- Sorbitol Mixture on Small Intestinal Transit in Healthy Volunteers. *Digestive Diseases and Sciences*, 51(1):147-153.

Maier IB, Stricker L, Özel Y, Wagnerberger S, Bischoff SC, Bergheim I 2011. A low fructose diet in the treatment of pediatric obesity: A pilot study. *Pediatrics International*, 53(3):303-308.

Malik VS, Schulze MB, Hu FB 2006. Intake of sugar- sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84(2): 274-288.

Mallory GB, Fiser DH, Jackson R 1989. Sleep- associated breathing disorders in morbidly obese children and adolescents. *Journal of Pediatrics*, 115(6):892-897.

Marriott BP, Cole N, Lee E 2009. National Estimates of Dietary Fructose Intake Increased from 1977 to 2004 in The United States. *The Journal of Nutrition*, 139(6):1228-1235.

Mayes PA 1993. Intermediary metabolism of fructose. *American Journal of Clinical Nutrition*, 58(suppl 5):754–765.

McGarry JD 1995. Malonyl- CoA and carnitine palmitoyltransferase 1: an expanding partnership. *Biochemical Society Transactions*, 23:481-485.

Mehnert 1976. Sugar substitutes in the diabetic diet. *Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung Beiheft*, 15: 295-324.

Melanson KJ, Angelopoulos TJ, Nguyen V, Zukley L, Lowndes J, Rippe JM 2008. High- fructose corn syrup, energy intake, and appetite regulation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88(6):1738S-1744S.

Micozzi MS, Albanes D, Jones DY, Chumlea WC 1986. Correlations of body mass indices with weight, stature, and body composition in men and woman in NHANES I and II. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 44(6):725-731.

Miller CC, Martin RJ, Whitney ML, Edwards GL 2002. Intracerebroventricular injection of fructose stimulates feeding in rats. *Nutritional Neuroscience*, 5(5):359-362.

Mishkin D, Sablauskas L, Yalovsky M, Mishkin S 1997. Fructose and sorbitol malabsorption in ambulatory patients with functional dyspepsia: comparison with lactose maldigestion/malabsorption. *Digestive Diseases and Sciences*, 42(12):2591-2598.

Morgan RE 2013. Does consumption of high-fructose corn syrup beverages cause obesity in children? *Pediatric Obesity*, 8(4):249-254.

Morton JF, Guthrie JF 1998. Changes in Children's Total Fat Intakes and Their Food Group Sources of Fat, 1989-91 versus 1994-95: Implications for Diet Quality. *Family Economics and Nutrition Review*, 11(3):44-57.

Mueller WM, Gregoire FM, Stanhope KL, Mobbs CV, Mizuno TM, Warden CH, Stern JS, Havel PJ 1998. Evidence That Glucose Metabolism Regulates Leptin Secretion from Cultured Rat Adipocytes. *Endocrinology*, 139(2): 551-558.

Murugesan S, Nirmalkar K, Hoyo- Vadillo C, García- Espitia M, Ramírez- Sánchez D, García- Mena J 2018. Gut microbiome production of short- chain fatty acids and obesity in children. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 37(4):621-625.

Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, Ouyang X, Feig DI, Block ER, Herrera-Acosta J, Patel JM, Johnson RJ 2006. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 290, F625–F631.

Nauck MA, Bartels E, Orskov C, Ebert R, Creutzfeldt W 1993. Additive insulino-tropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7–36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. *Journal of Clinical and Endocrinology Metabolism*, 76(4):912–917.

Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT 2017. Gut microbiota and IBD: Causation or correlation? *Nature reviews. Gastroenterology and hepatology*, 14(10):573-584.

Odievre M, Gentil C, Gautier M, Alagille D 1978. Hereditary fructose intolerance in childhood: Diagnosis, management, and course in 55 patients. *The American Journal of Diseases of Children*, 132: 605-608.

Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM 2006. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *Journal of the American Medical Association*, 295(13):1549-1555.

Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, Kit BK, Flegal KM 2012. Prevalence of Obesity and Trends in Body Mass Index Among US Children and Adolescents, 1999-2010. *Journal of The American Medical Association*, 307(5):483-490.

Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM 2014. Prevalence of Childhood and Adult Obesity in the United States, 2011-2012. *Journal of the American Medical Association*, 311(8):806.

Oku T, Nakamura S 2002. Digestion, absorption, fermentation, and metabolism of functional sugar substitutes and their available energy. *Pure and Applied Chemistry*, 74: 1253–1261.

Orskov C 1992. Glucagon-like peptide-1, a new hormone of the entero-insular axis. *Diabetologia*, 35(8):701–711.

Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, Johnson RJ, Abdelmalek MF 2008. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 48 (6):993–999.

Payne AN, Chassard C, Lacroix C 2012. Gut microbial adaptation to dietary consumption of fructose, artificial sweeteners and sugar alcohols: implications for host-microbe interactions contributing to obesity. *Obesity reviews*, 13(9):799- 809.

Perrari I, Schadow AM, Schmitting S, Buyken AE, Alexy U 2019. Time and Age Trends in Sugar Intake from Food Groups among Children and Adolescents between 1985 and 2016. *Nutrients*, 12(1):20.

Pessin JE, Bell GI 1992. Mammalian Facilitative Glucose transporter family: structure and molecular regulation. *Annual Review of Plant Biology*, 94: 911-930.

Popkin BM, Nielsen SJ 2003. The sweetening of the world's diet. *Obesity Reviews*, 11: 1325-1332.

Putnam J, Gerrior S 1999. Trends in the U.S. Food Supply, 1970-97. In: Frazão E. *America's Eating Habits: Changes and Consequences*. Agriculture Information Bulletin No. (AIB- 750)494pp: 133-160.

Rao SSC, Attaluri A, Anderson L, Stumbo P 2007. The Ability of the Normal Human Small Intestine to Absorb Fructose: Evaluation by Breath Testing. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Aug; 5(8): 959–963.

Reaven GM, Lithell H, Landsberg L 1996. Hypertension and associated metabolic abnormalities- the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *The New England Journal of Medicine*, 334(6): 374-381.

Regnault TR, Gentili S, Sarr O, Toop CR, Sloboda TM 2013. Fructose, pregnancy and later life impacts. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 40(11): 824-837.

Reiser S 1985. Effect of dietary sugars on metabolic risk factors associated with heart disease. *Nutrition and Health*, 3(4):203-216.

Rippe JM, Angelopoulos TJ 2016. Sugars, obesity, and cardiovascular disease: results from recent randomized control trials. *European Journal of Nutrition*, 55(Suppl 2):45-53.

Rizkalla SW 2010. Health implications of fructose consumption: A review of recent data. *Nutrition & Metabolism*, 7: 82.doi: 10.1186/1743-7075-7-82.

Romanski SE, Nelson RM, Jensen MD 2000. Meal fatty acid uptake in adipose tissue: gender effects in nonobese humans. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 279(2):E455-462.

Rossetti L, Massillon D, Barzilai N, Vuguin P, Chen W, Hawkins M, Wu J, Wang J 1997. Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action. *Journal of Biological Chemistry*, 272(44):27758–27763.

Rumessen JJ, Gudmand- Høyer E 1986. Absorption capacity of fructose in healthy adults. Comparison with sucrose and its constituent monosaccharides. *Gut*, 27(10):1161-1168.

Rumessen JJ 1992. Hydrogen and methane breath tests for evaluation of resistant carbohydrates. *European Journal of Clinical Nutrition*, 46 (Suppl 2): 77-90.

Rutledge AC, Adeli K 2007. Fructose and the Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Molecular Mechanisms. *Nutrition Reviews*, 65(6): 13-23.

Samuel VT, Zhen- Xiang L, Wang A, Beddow SA, Geisler JG, Kahn M, Zhang XM, Monia BP, Bhanot S, Shulman GI 2007. Inhibition of protein kinase Cε prevents hepatic insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical Investigation*, 117:739-745.

Santaliestra-Pasías AM, Mouratidou T, Verbestel V, Bammann K, Molnar D, Sieri S et al 2014. Physical activity and sedentary behaviour in European children: the IDEFICS study. *Public Health Nutrition*, 17(10):2295-2306.

Sato Y, Ito T, Udaka N, Kanisawa M, Noguchi Y, Cushman SW, Satoh S 1996. Immunohistochemical localization of facilitated- diffusion glucose transporters in rat pancreatic islets. *Tissue and Cell*, 28(6): 637-643.

Schaefer EJ, Lichtenstein AH, Lamon-Fava S, McNamara JR, Schaefer MM, Rasmussen H, Ordovas JM 1995. Body Weight and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Changes After Consumption of a Low-Fat Ad Libitum Diet. *Journal of The American Medical Association*, 274(18):1450-1455.

Schäfer C, Reese I, Ballmer- Weber BK, Beyer K, Erdmann S, Fuchs T, Henzgen M, Huttegger I, Jappe U, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Saloga J, Szépfalusi Z, Vieths S, Werfel T, Zuberbier T, Worm M 2010. Fruktosemalabsorption: Stellungnahme der AG Nahrungsmittelallergie in der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (DGAKI). *Allergo Journal*, 19(1):66-69.

Schienkiewitz A, Brettschneider AK, Damerow S, Schaffrath Rosario A 2018. Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter in Deutschland- Querschnittsergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. *Journal of Health Monitoring* 3 (1) DOI10.17886/RKI-GBE-2018-005.

Schmitz O, Rungby J, Edge L, Juhl CB 2008. On high-frequency insulin oscillations. *Ageing Research Reviews*, 7(4):301–305.

Schulla V, Renstrom E, Feil R, Feil S, Franklin I, Gjinovci A, Jing XJ, Laux D, Lundquist I, Magnuson MA, Obermuller S, Olofsson CS, Salehi A, Wendt A, Klugbauer N, Wollheim CB, Rorsman P, Hofmann F 2003. Impaired insulin secretion and glucose tolerance in beta cell-selective Ca(v)1.2 Ca²⁺ channel null mice. *EMBO Journal*, 22(15):3844–3854.

Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG 2000. Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404(6778):661-671.

Schwerd T und Koletzko S 2019. Darmmikrobiom und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 167:420-425.

SACN (Scientific Advisory Committee on Nutrition) 2015. Carbohydrates and Health Report. Public Health England. TSO London/United Kingdom, 1-384.

Seppälä- Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijärvi A, Halavaara J, Yki-Järvinen H 2002. Fat Accumulation in the Liver Is Associated with Defects in Insulin Suppression of Glucose Production and Serum Free Fatty Acids Independent of Obesity in Normal Men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(7):3023-3028.

Sessler D.I., Imrey P.B. 2015 (1). Clinical Research Methodology 1: Study Designs and Methodologic Sources of Error. *Anesthesia and analgesia*, 121(4):1034–1042.

Sessler D.I., Imrey P.B. 2015 (2). Clinical Research Methodology 2: Observational Clinical Research. *Anesthesia and analgesia*, 121(4):1043–1051.

Shaffer EA, Small DM 1977. Biliary lipid secretion in cholesterol gallstone disease. The effect of cholecystectomy and obesity. *The journal of clinical investigation*, 59(5):828-840.

Sieveniper JL, de Souza RJ, Mirrahimi A, Yu ME, Carleton AJ, Beyene J, Chiavaroli L, Di Buono M, Jenkins AL, Leiter LA, Wolever TM, Kendall CW, Jenkins DJA 2012. Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 156(4):291-304.

Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J 2011. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Current Opinion in Rheumatology*, 23:192–202.

Stack AG, Hanley A, Casserly LF, Cronin, CJ, Abdalla AA, Kiernan TJ, Murthy BV, Hegarty A, Hannigan A, Nguyen HAT 2013. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*, 106 (7): 647–658.

Stanhope KL, Havel PJ 2008. Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance. *Current Opinion in Lipidology*, 19(1):16-24.

Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, Hatcher B, Cox CL, Dyachenko A, Zhang W, McGahan JP, Seibert A, Krauss RM, Chiu S, Schaefer EJ, Ai M, Otokozawa S, Nakajima K, Nakano T, Beysen C, Hellerstein MK, Berglund L, Havel PJ 2009. Consuming fructose- sweetened, not glucose- sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *The Journal of Clinical Investigation*, 119(5):1322-1334.

Stanhope KL 2012. Role of Fructose- Containing Sugars in the Epidemics of Obesity and Metabolic Syndrome. *The Annual Review of Medicine*, 63: 329-343.

Stanhope KL 2016. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 53(1): 52-67.

Stone- Dorshow T, Levitt MD 1987. Gaseous response to ingestion of a poorly absorbed fructooligosaccharide sweetener. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 46(1):61-65.

Strauss RS, Pollack HA 2001. Epidemic Increase in Childhood Overweight, 1986-1998. *Journal of The American Medical Association*, 286(22):2845-2848.

Szilagyi A, Malolepszy P, Yesovitch S, Nathwani U, Cohen A, Xue X 2007. Fructose malabsorption may be gender dependent and fails to show compensation by colonic adaptation. *Digestive Diseases and Sciences*, 52(11):2999-3004.

Tappy L, Lê KA 2010. Metabolic Effects of Fructose and the Worldwide Increase in Obesity. *Physiological Reviews*, 90(1):23-46.

Tarry-Adkins JL, Ozanne SE 2011. Mechanisms of early lifeprogramming: Current knowledge and future directions. *American Journal of Clinical Nutrition*, 94(Suppl.): S1765–1771.

Toop CR und Gentili S 2016. Fructose Beverage Consumption Induces a Metabolic Syndrome Phenotype in the Rat: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 8(9):577.doi:10.3390/nu8090577.

Toop CR, Muhlhausler BS, O'Dea K, Gentili S 2017. Impact of perinatal exposure to sucrose or high fructose corn syrup (HFCS-55) on adiposity and hepatic lipid composition in rat offspring. *The Journal of Physiology*, 595 (13):4379-4398.

Tordoff MG, Alleva AM 1990. Effect of drinking soda sweetened with aspartame or high- fructose corn syrup on food intake and body weight. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 51(6): 963-969.

Troiano RP, Briefel RR, Carroll MD, Bialostosky K 2000. Energy and fat intakes of children and adolescents in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Surveys. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72(suppl):1343S-1353S.

Truswell AS, Seach JM, Thorburn AW 1988. Incomplete absorption of pure fructose in healthy subjects and the facilitating effect of glucose. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 48 (6): 1424-1430.

Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI 2006. An obesity- associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444(7122):1027- 1031.

Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI 2009. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 457(7228):480-484.

Van der Baan- Slootweg O, Benninga MA, Beelen A, van der Palen J, Tamminga-Smeulders C, Tijssen JGP, van Aalderen WMC 2014. Inpatient Treatment of Children and Adolescents With Severe Obesity in the Netherlands. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics*, 168(9):807-814.

Van Nieuwenhoven MA, Brouns F, Kovacs EMR 2005. The effect of two sports drinks and water on GI complaints and performance during an 18-km run. *International Journal of sports medicine*, 26:281-285.

Wabitsch M, Kunze D. 2015. Konsensbasierte (S2) Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Prävention von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Version 15.10.2015; www.a-g-a.de.

Wang Y, Lobstein T 2006. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *International Journal of Pediatric Obesity*, 1(1): 11-25.

Wang Y, Monteiro C, Popkin BM 2002. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 75(6):971-977.

Waugh N, Cummins E, Royle P, Kandala N-B, Shyangdan D, Arasaradnam R, Clar C Johnston R 2013. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst Inflammatory and non- Inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. *Health Technology and Assessment*, 17(55). DOI 10.3310/hta17550.

Weghuber D 2019. Adipositas, metabolische Komorbiditäten und Mikrobiommodulation in der Pädiatrie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 167:396-403.

White JS 2008. Straight talk about high- fructosecorn syrup:what it is and what it ain't. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88(Suppl1):1716-1721.

White JS, Hobbs LJ, Fernandez S 2015. Fructose content and composition of commercial HFCS- sweetened carbonated beverages. *International Journal of Obesity*, 39: 176-182.

WHO (World Health Organization) (2000). Obesity. Preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894, Geneva/Switzerland: 1-252.

WHO (World Health Organization) (2015). Guideline: Sugars Intake for Adults and Children. World Health Organization, Geneva/Switzerland: 1-59.

Wijnhoven TM, van Raaij JM, Spinelli A, Rito AI, Hovengen R, Kunesova M, Starc G, Rutter H, Sjöberg A, Petrauskiene A, O'Dwyer U, Petrova S, Farrugia Sant'angelo V, Wauters M, Yngve A, Rubana IM, Breda J. 2013. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative 2008:weight, height and body mass index in 6-9-year-old children. *International Journal of Pediatric Obesity* 8(2):79-97.

Wolfgang MJ, Cha SH, Sidhaye A, Chohnan S, Cline G, Shulman GI, Lane MD 2007. Regulation of hypothalamic malonyl-CoA by central glucose and leptin. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 104(49):19285-19290.

Wong D 2005. Hereditary fructose intolerance. *Molecular Genetics and Metabolism*, 85: 165-167.

Xantopoulos MS, Moore RH, Wadden TA, Bishop- Gilyard CT, Gehrman CA, Berkowitz RI 2013. The Association Between Weight Loss In Caregivers and Adolescents In A Treatment Trial Of Adolescents With Obesity. *Journal Of Pediatric Psychology*, 38 (7):766-774.

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6505):425–432.

Zimmer KP 2007. Laktose- und Fruktosemalabsorption. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 155(6):565-576.

Zwiauer K, Wabitsch M 1997. Relativer Body-mass-Index (BMI) zur Beurteilung von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter- Empfehlung der European Childhood Obesity Group. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 145(12):1312-1318.

Bücher

Backhaus K, Erichson B, Plinke W und Weiber R 2011. *Multivariate Analysemethoden. Eine anwendungsorientierte Einführung.* Auflage 13. Berlin- Heidelberg: Springer-Verlag, 255-292.

Datta B, Ledochowski M 2010. Fruktosemalabsorption. In: Ledochowski M, Hrsg. *Klinische Ernährungsmedizin.* Auflage 2010. Wien: Springer- Verlag, 451- 461.

Lehrke S, Laessle RG 2009. *Adipositas im Kindes- und Jugendalter.* Zweite Auflage. Heidelberg: Springer- Verlag, 3-6.

Internetquellen

Kröncke M o.J., https://www.hs-bremen.de/internet/de/studium/stg/istabm/lehrende/brunken/1-13_oekol_daten/artenkenntnis/entomologiess12/analyse/ aufgerufen am 26.01.2020 um 14.15 Uhr.

Robert Koch- Institut o.J., <https://www.kiggs-studie.de/deutsch/studie/kiggs-im-ueberblick.html> aufgerufen am 12.02.2019 um 11.45 Uhr.

https://fddb.info/db/de/lebensmittel/coca-cola_coca-cola_classic/index.html aufgerufen

am 21.02.2021 um 16.46 Uhr

Publikation

Disse S.C., Buelow A., Boedeker R.-H., Keller K.-M., Kim- Berger H.-S., Wudy S. A., Zimmer K.-P. 2013. Reduced prevalence of obesity in children with primary fructose malabsorption: a multicentre, retrospective cohort study. *Pediatric Obesity*, 8:255-8.

10 Anhang

10.1 Deskriptive Statistik

Deskriptive Statistik						
FMA ja/nein		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
1	Geschlecht	326	1	2	1,53	,500
	Alter	326	,50	17,67	9,7007	4,33218
	Größe	326	64,00	188,40	137,2095	26,55176
	Gewicht	326	5,29	113,80	37,0267	19,57876
	BMI	326	12,41	33,91	18,0795	4,19972
	Gültige Werte (Listenweise)	326				
2	Geschlecht	302	1	2	1,57	,496
	Alter	302	1,08	17,83	8,9169	3,56818
	Größe	302	73,00	187,10	133,3014	21,07992
	Gewicht	302	7,10	103,80	32,0233	14,92669
	BMI	302	11,90	35,50	17,0193	3,21947
	Gültige Werte (Listenweise)	302				

10.2 Nicht parametrische Tests

Mann-Whitney-Test (BMI)

Ränge				
	FMA ja/nein	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
BMI	1	326	333,23	108634,00
	2	302	294,28	88872,00
	Gesamt	628		

Statistik für Test ^a	
	BMI
Mann-Whitney-U	43119,000
Wilcoxon-W	88872,000
Z	-2,688
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,007
a. Gruppenvariable: FMA ja/nein	

Mann-Whitney-Test (Größe und Gewicht)

Ränge				
	FMA ja/nein	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Größe	1	326	333,96	108869,50
	2	302	293,50	88636,50
	Gesamt	628		
Gewicht	1	326	333,76	108805,50
	2	302	293,71	88700,50
	Gesamt	628		

Statistik für Test^a		
	Größe	Gewicht
Mann-Whitney-U	42883,500	42947,500
Wilcoxon-W	88636,500	88700,500
Z	-2,792	-2,764
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,005	,006
a. Gruppenvariable: FMA ja/nein		

Mann-Whitney-Test (Alter)

Ränge				
	FMA ja/nein	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Alter	1	326	332,59	108425,50
	2	302	294,97	89080,50
	Gesamt	628		

Statistik für Test^a	
	Alter
Mann-Whitney-U	43327,500
Wilcoxon-W	89080,500
Z	-2,597
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,009

Chi-Quadrat- Test (FMA ja/nein * Geschlecht)

Kreuztabelle

Anzahl				
		Geschlecht		Gesamt
		1	2	
FMA ja/nein	1	152	174	326
	2	131	171	302
Gesamt		283	345	628

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifi- kanz (2-seitig)	Exakte Signifi- kanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,668 ^a	1	,414		
Kontinuitätskorrektur ^b	,543	1	,461		
Likelihood-Quotient	,668	1	,414		
Exakter Test nach Fisher				,423	,231
Zusammenhang linear-mit- linear	,667	1	,414		
Anzahl der gültigen Fälle	628				
a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 136,09.					
b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet					

Chi-Quadrat- Test (FMA ja/nein * Laktosemalabsorption)

Kreuztabelle

Anzahl				
		Laktosemalabsorption		Gesamt
		1	999	
FMA ja/nein	1	39	287	326
	2	48	254	302
Gesamt		87	541	628

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,030 ^a	1	,154		
Kontinuitätskorrektur ^b	1,714	1	,191		
Likelihood-Quotient	2,029	1	,154		
Exakter Test nach Fisher				,166	,095
Zusammenhang linear-linear	2,027	1	,155		
Anzahl der gültigen Fälle	628				
a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 41,84.					
b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet					

Chi-Quadrat-Test (FMA ja/nein * Gastritis)

Kreuztabelle

Anzahl				
		Gastritis		Gesamt
		1	999	
FMA ja/nein	1	6	320	326
	2	6	296	302
Gesamt		12	616	628

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,018 ^a	1	,894		
Kontinuitätskorrektur ^b	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,018	1	,894		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,561
Zusammenhang linear-linear	,018	1	,894		
Anzahl der gültigen Fälle	628				
a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 5,77.					
b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet					

Chi- Quadrat- Test (FMA ja/nein * Asthma)

Kreuztabelle

Anzahl				
		Asthma		Gesamt
		1	999	
FMA ja/nein	1	24	302	326
	2	15	287	302
Gesamt		39	589	628

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifi- kanz (2-seitig)	Exakte Signifi- kanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,544 ^a	1	,214		
Kontinuitätskorrektur ^b	1,160	1	,281		
Likelihood-Quotient	1,560	1	,212		
Exakter Test nach Fisher				,248	,141
Zusammenhang linear-mit- linear	1,542	1	,214		
Anzahl der gültigen Fälle	628				
a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 18,75.					
b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet					

Chi- Quadrat- Test (FMA ja/nein * Nahrungsmittelallergie)

Kreuztabelle

Anzahl				
		Nahrungsmittelallergie		Gesamt
		1	999	
FMA ja/nein	1	6	320	326
	2	5	297	302
Gesamt		11	617	628

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,031 ^a	1	,860		
Kontinuitätskorrektur ^b	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,031	1	,860		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,552
Zusammenhang linear-mit-linear	,031	1	,860		
Anzahl der gültigen Fälle	628				
a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 5,29.					
b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet					

Chi-Quadrat-Test (FMA ja/nein * BMI_untergewicht)

Kreuztabelle

Anzahl				
		BMI_untergewicht		Gesamt
		0	1	
FMA ja/nein	1	306	20	326
	2	284	18	302
Gesamt		590	38	628

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,008 ^a	1	,927		
Kontinuitätskorrektur ^b	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,008	1	,927		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,531
Zusammenhang linear-mit-linear	,008	1	,927		
Anzahl der gültigen Fälle	628				
a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 18,27.					
b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet					

Chi-Quadrat- Test (FMA ja/nein * BMI_adipös)

Kreuztabelle

Anzahl		FMA ja/nein		Gesamt
		1	2	
BMI_adipös	,00	306	295	601
	1,00	20	7	27
Gesamt		326	302	628

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,552 ^a	1	,018		
Kontinuitätskorrektur ^b	4,663	1	,031		
Likelihood-Quotient	5,811	1	,016		
Exakter Test nach Fisher				,029	,014
Zusammenhang linear-mit-linear	5,543	1	,019		
Anzahl der gültigen Fälle	628				
a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 12,98.					
b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet					

Kreuztabelle BMI_adipös*Altersgruppe

Kreuztabelle

Anzahl		Altersgruppe			Gesamt	
FMA ja/nein		1	2	3		
1	BMI_adipös	,00	73	136	97	306
		1,00	0	9	11	20
	Gesamt		73	145	108	326
2	BMI_adipös	,00	74	159	62	295
		1,00	2	2	3	7
	Gesamt		76	161	65	302

Chi- Quadrat- Test (BMI_adipös*LMA)

Kreuztabelle

Anzahl		Laktosemalabsorption		Gesamt
		1	999	
BMI_adipös	nein	83	518	601
	Ja	4	23	27
Gesamt		87	541	628

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,022 ^a	1	,882		
Kontinuitätskorrektur ^b	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,021	1	,884		
Exakter Test nach Fisher				,780	,529
Zusammenhang linear-mit-linear	,022	1	,883		
Anzahl der gültigen Fälle	628				
a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,74.					
b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet					

Chi- Quadrat- Test (LMA ja/nein * BMI_ untergewicht)

Kreuztabelle

Anzahl		Laktosemalabsorption		Gesamt
		1	999	
BMI unterg	Nein	84	515	599
	Ja	3	26	29
Gesamt		87	541	628

Chi-Quadrat- Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,314 ^a	1	,575		
Kontinuitätskorrektur ^b	,081	1	,776		
Likelihood-Quotient	,338	1	,561		
Exakter Test nach Fisher				,785	,411
Zusammenhang linear-mit-linear	,313	1	,576		
Anzahl der gültigen Fälle	628				
a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,02.					
. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet					

Chi-Quadrat-Tests (FMA ja/nein * Neurodermitis)

Kreuztabelle

		Neurodermitis		Gesamt
		1	999	
FMA ja/nein	1	7	319	326
	2	8	294	302
Gesamt		15	613	628

Chi-Quadrat- Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	,169 ^a	1	,681		
Kontinuitätskorrektur ^b	,022	1	,881		
Likelihood-Quotient	,169	1	,681		
Exakter Test nach Fisher				,796	,439
Zusammenhang linear-mit-linear	,169	1	,681		
Anzahl der gültigen Fälle	628				
a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 7,21.					
b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet					

10.3 Logistische Regression

Variablen in der Gleichung									
		RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
								Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1 ^a	Geschlecht(1)	,285	,399	,508	1	,476	1,329	,608	2,908
	FMA_N1	,968	1,154	,703	1	,402	2,632	,274	25,271
	Altersgruppe2(1)	-1,340	,474	8,005	1	,005	,262	,103	,662
	FMA	-1,044	,518	4,066	1	,044	,352	,128	,971
	N1	-,326	,772	,179	1	,672	,722	,159	3,273
	Konstante	-2,382	,336	50,301	1	,000	,092		
a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Geschlecht, FMA_N1, Altersgruppe2, FMA, N1.									

11 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/ Datum

Unterschrift

12 Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit geholfen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Klaus- Peter Zimmer für die Überlassung des überaus interessanten Themas sowie für die Möglichkeit unter seiner Leitung wissenschaftlich arbeiten zu können. Ich bedanke mich für die gute Betreuung und Unterstützung.

Ebenfalls herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Jan De Laffolie für die sehr gute Betreuung, die vielen Anregungen und das engagierte Korrekturlesen.

Darüber hinaus danke ich Herrn Dr. Rolf-Hasso Bödecker und Frau Dr. Sigrid Disse für die Beratung und Unterstützung bei der Durchführung der statistischen Analyse.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Klaus- Michael Keller, Frau Dr. Hea-Sook Kim- Berger und Herrn Prof. Dr. Stefan Wudy für die Bereitstellung der Akten und die gute Zusammenarbeit bedanken.

Ich danke meinem Ehemann Kai Hüneke, der mir immer zur Seite stand und mich stets beim Schreiben dieser Arbeit motiviert hat.

Zuletzt danke ich ganz besonders meinen Eltern Jutta und Jürgen Bülow, die mir das Studium der Humanmedizin und somit auch diese Arbeit erst ermöglichen haben. Sie haben mich jederzeit unterstützt und standen mir liebevoll mit Rat und Tat zur Seite.