

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie

LMU Klinikum München

Vorstand: Prof. Dr. med. Jens Ricke



**Quantifizierung von Körper- und Organfett:
Anwendbarkeit verschiedener Messmethoden und klinische
Relevanz für die Früherkennung von Personen mit Diabetesrisiko**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Daniel Popp

aus Schwandorf

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Tobias Saam
Mitberichterstatter:	apl. Prof. Dr. Dr. Stefan Wirth Prof. Dr. Rüdiger von Kries
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Dr. med. Nora Sommer
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	17.06.2021

Kumulative Dissertation gemäß § 4a der Promotionsordnung

Eidesstattliche Versicherung

Popp, Daniel

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Quantifizierung von Körper- und Organfett: Anwendbarkeit verschiedener Messmethoden und klinische Relevanz für die Früherkennung von Personen mit Diabetesrisiko“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 19.06.2021

Ort, Datum

Daniel Popp

Unterschrift Doktorand

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	1
2. Publikationsliste	2
3. Zusammenfassung	3
4. Summary	6
5. Einleitung	9
5.1. Diabetes mellitus Typ 2	9
5.2. Metabolisches Syndrom.....	9
5.3. Gestationsdiabetes mellitus.....	10
5.4. Generelle und zentrale (viszerale) Adipositas.....	11
5.5. Ektopes Fett	12
5.6. Pankreassteatose	14
5.7. Messmethoden zur Quantifizierung von Gesamtkörperfett und Fettkompartimenten	16
5.7.1. Angewandte Methoden in der vorliegenden Arbeit.....	16
5.7.1.1. Anthropometrische Messungen	16
5.7.1.2. Bioelektrische Impedanzanalyse	17
5.7.1.3. Magnetresonanztomographie.....	19
5.7.2. Weitere Methoden	20
5.7.2.1. Calipometrie	20
5.7.2.2. Dual-Röntgen-Absorptiometrie	21
5.7.2.3. Computertomographie	21
5.7.2.4. Hydrodensitometrie und Air-Displacement-Plethysmographie.....	22
5.7.2.5. Dilutionsmethoden und ⁴⁰ Kalium-Messung	23
5.8. Messmethoden zur Quantifizierung von Fettkonzentrationen in Leber und Pankreas.....	23
5.8.1. Biopsie.....	23
5.8.2. Sonographie	24
5.8.3. Computertomographie	25
5.8.4. Magnetresonanztomographie und Magnetresonanzspektroskopie	26
5.9. PPS-Diab Studie.....	29
5.10. Beitrag des Autors.....	31
6. Originalpublikationen.....	32
6.1. No Correlation of Pancreatic Fat and β -Cell Function in Young Women With and Without a History of Gestational Diabetes	32
6.2. Measurement of total and visceral fat mass in young adult women: A comparison of MRI with anthropometric measurements with and without bioelectrical impedance analysis.....	40
7. Literaturverzeichnis.....	49
8. Danksagung.....	60

1. Abkürzungsverzeichnis

¹ H-MRS	Protonen-Magnetresonanztomographie
ADP	air displacement plethysmography (englisch) = Luftverdrängungsplethysmographie
BIA	bioelectrical impedance analysis (englisch) = Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index (englisch)
CT	Computertomographie
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry (englisch) = Dual-Röntgen- Absorptiometrie
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
HDL	High Density Lipoprotein (englisch)
HE	Hounsfield Einheiten
IADPSG	International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups
MR	magnetic resonance (englisch) = Magnetresonanz
MRI	magnetic resonance imaging (englisch)
MRS	magnetic resonance spectroscopy (englisch) = Magnetresonanztomographie (siehe ¹ H-MRS)
MRT	Magnetresonanztomographie
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease (englisch) = Nicht-alkoholische Fettleberkrankheit
PPS-Diab	„Prädiktion, Prävention und Subklassifikation von Gestations- und Typ-2- Diabetes“ = Akronym für den Titel der Studie, von der die Daten der vorliegenden Dissertation stammen

2. Publikationsliste

Die vorgelegte kumulative Dissertation basiert auf folgenden zwei Artikeln:

1. **Popp D**, Aertsen S, Luetke-Daldrup C, Coppenrath E, Hetterich H, Saam T, Rottenkolber M, Seissler J, Lechner A, Sommer NN: No Correlation of Pancreatic Fat and β -Cell Function in Young Women With and Without a History of Gestational Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Sep 1;103(9):3260-3266.
2. Froelich MF, Fugmann M, Lütke Daldrup C, Hetterich H, Coppenrath E, Saam T, Ferrari U, Seissler J, **Popp D**, Lechner A, Sommer NN: Measurement of total and visceral fat mass in young adult women: a comparison of MRI with anthropometric measurements with and without bioelectrical impedance analysis. *Br J Radiol.* 2020; 93(1110): 20190874.

Weitere Publikationen/Abstracts mit Co-Autorenschaften im Rahmen der PPS-Diab Studie:

1. Gar C, Rottenkolber M, Sacco V, Moschko S, Banning F, Hesse N, **Popp D**, Hübener C, Seissler J, Lechner A: Patterns of Plasma Glucagon Dynamics Do Not Match Metabolic Phenotypes in Young Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Mar 1;103(3):972-982.
2. Ferrari U, Banning F, Freibothé I, Tröndle K, Sacco V, Wichmann C, Reif S, Moschko S, Potzel A, Gar C, Sommer NN, **Popp D**, Seissler J, Lechner A, Künzel H: Depressive symptoms, impaired glucose metabolism, high visceral fat, and high systolic blood pressure in a subgroup of women with recent gestational diabetes. *J Psychiatr Res.* 2018 Feb;97:89-93.
3. Abstract/Poster: Lechner A, Sommer NN, Hawlitschek C, Reif S, Potzel A, **Popp D**, Sacco V, Wichmann C, Banning F, Freibothé I, Grallert H, Hetterich H, Seissler J, Ferrari U: Characteristics of Insulin Sensitivity/Secretion, Body Composition, and Physical Fitness Underlying IFG and IGT in Women with Recent Gestational Diabetes. *Integrated Physiology/Obesity, Diabetes.* 2016 Jun; 65 (Supplement 1): A458-A523.

3. Zusammenfassung

Diabetes mellitus Typ 2 zählt zu den häufigsten Stoffwechselerkrankungen weltweit und zeigt eine enge Assoziation zu Übergewicht und Adipositas sowie zum metabolischen Syndrom. Ein Kernanliegen der aktuellen Diabetesforschung ist es, Patienten mit Risikofaktoren für Typ-2-Diabetes frühzeitig zu erkennen, sodass Präventivmaßnahmen gezielter eingeleitet werden können. Frauen, die während einer Schwangerschaft die Diagnose eines Gestationsdiabetes erhalten, stellen eine derartige Risikogruppe dar, weil sie meist nur eine temporäre Glukosestoffwechselstörung während der Schwangerschaft aufweisen. Nach der Geburt besteht bei diesen Frauen jedoch ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines manifesten Typ-2-Diabetes. Es gibt ausreichend Evidenz dafür, dass das Fettgewebe sowie die Fettverteilung im Körper für die Pathogenese des Diabetes eine entscheidende Rolle spielen. Hierbei wurde in klinischen Studien insbesondere für das abdominelle viszerale Fett, aber auch für das intrahepatische Fett eine signifikante Assoziation zu Diabetes mellitus und Störungen des Glukosemetabolismus in Form von Insulinresistenz gezeigt. Inwiefern eine Erhöhung des Fettanteils innerhalb des Pankreas – welches eine Schlüsselrolle im Glukosestoffwechsel einnimmt – einen Einfluss auf die Pathogenese des Diabetes und insbesondere die endokrine Funktion des Pankreas hat, ist weiterhin nicht geklärt. Eine Vielzahl an Messmethoden stehen heutzutage für die Quantifizierung von Gesamtkörperfett, Fettkompartimenten oder Fettkonzentrationen in Organen zur Verfügung. Diese reichen von einfachen und kostengünstigen Methoden wie anthropometrischen Messungen, der bioelektrischen Impedanzanalyse oder der Dual-Röntgen-Absorptiometrie bis hin zu teureren, hochauflösenden Techniken wie der Computertomographie oder Magnetresonanztomographie (MRT) bzw. -spektroskopie (MRS). Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit der letztgenannten Verfahren muss jedoch oft auf alternative Messmethoden zurückgegriffen werden. Die richtige Auswahl der Messmethode ist hierbei sowohl für die Etablierung von standardisierten Untersuchungsprotokollen in Screeninguntersuchungen als auch für die bestmögliche Beantwortung klinischer Fragestellungen von essenzieller Bedeutung. Das übergeordnete Ziel dieser Arbeit war es daher, die klinische Anwendbarkeit verschiedener Messmethoden zur Quantifizierung von Körper- und Organfett zu bewerten sowie die Relevanz von Fettquantifizierungen – hier vor allem am Beispiel des Pankreas veranschaulicht – für die Früherkennung von Personen mit Diabetesrisiko einzuordnen.

Die Daten dieser Dissertation stammen von einer Kohorte aus Frauen mit Zustand nach Gestationsdiabetes und gesunden Kontrollprobandinnen, die im Rahmen der PPS-Diab Studie

(Prädiktion, Prävention und Subklassifikation von Gestations- und Typ-2-Diabetes) untersucht wurden.

Da die Bedeutung einer Fettakkumulation innerhalb des Pankreas für die Pathogenese des Diabetes noch unklar ist, war es die Zielsetzung der ersten Studie, den Zusammenhang zwischen Pankreasfett und β -Zellfunktion zu untersuchen. Hierfür wurde die Kohorte in Frauen mit Zustand nach Gestationsdiabetes und pathologischer Glukosetoleranz nach der Schwangerschaft, Frauen mit Zustand nach Gestationsdiabetes und physiologischer Glukosetoleranz nach der Schwangerschaft sowie gesunde Kontrollen aufgeteilt. Jede Probandin erhielt anthropometrische und klinische Messungen, Laborwertbestimmungen sowie eine MRT-basierte Quantifizierung von Pankreasfett, Leberfett und abdominellem viszeralem Fett. Zusätzlich wurden Parameter der β -Zellfunktion und Insulinsensitivität mittels oralem und intravenösem Glukosetoleranztest ermittelt. Die Ergebnisse zeigten, dass weder eine Korrelation zwischen dem Pankreasfett und der β -Zellfunktion, noch ein signifikanter Unterschied in der Höhe des Pankreasfetts zwischen den verschiedenen Risikogruppen vorlag. Das Pankreasfett korrelierte hingegen positiv mit dem Body-Mass-Index, Taillenumfang, Leberfett und abdominellen viszeralem Fett.

Damit standardisierte Protokolle für Screeninguntersuchungen etabliert werden können, war es das Ziel der zweiten Studie, den prädiktiven Wert von anthropometrischen Messungen mit und ohne Daten aus der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) für die Schätzung des Gesamtkörperfetts und des abdominellen viszeralem Fetts zu beurteilen. Das Gesamtkörperfett und abdominelle viszerale Fett wurden jeweils analog zur ersten Studie mittels einer modifizierten Dixon-MRT-Sequenz gemessen. Im ersten Schritt wurden geeignete Parameter für die Prädiktionsmodelle identifiziert, im zweiten Schritt wurden mithilfe dieser Parameter mehrere multivariate lineare Regressionsmodelle erzeugt. Für die Vorhersage des Gesamtkörperfetts zeigten sich in einem Modell das Gewicht, die Körpergröße und der Hüftumfang sowie in einem anderen Modell die aus der BIA ermittelte Körperfettmasse und der Hüftumfang als signifikante Parameter. Das abdominelle viszerale Fett konnte in einem Modell signifikant durch das Gewicht und den Taillenumfang, und in einem anderen Modell durch die BIA-Körperfettmasse vorhergesagt werden, wobei diese Modelle jeweils eine etwas geringere Erklärungskraft im Vergleich zu den Gesamtkörperfett-Modellen hatten. Für die aus der BIA kalkulierte abdominelle viszerale Fettmasse wurde keine prädiktive Bedeutung festgestellt. Des Weiteren ließen sich individuell deutliche Abweichungen der Vorhersagewerte aus den Modellen von den MRT-Werten aufzeigen.

Zusammenfassend konnte durch diese beiden Arbeiten gezeigt werden, dass schnittbildgebende Verfahren wie die MRT – sofern realisierbar – anderen Methoden der Fettquantifizierung vorgezogen werden sollten, um ein höheres Maß an diagnostischer Präzision in Screeninguntersuchungen zu gewährleisten. Insbesondere für regionale Fettquantifizierungen, aber auch für die nicht-invasive Quantifizierung von ektope Fett in intraabdominellen Organen und hierunter vor allem kleinen Organen wie dem Pankreas werden Goldstandardmethoden wie die MRT bzw. MRS nur schwer ersetzbar sein. Auch wenn sich anthropometrische Messungen für eine initiale Schätzung des Gesamtkörperfetts und in geringerem Maß ebenfalls für die des abdominalen viszeralen Fetts als geeignet erwiesen haben, so konnten dennoch relevante Abweichungen der Prädiktionswerte von den MRT-Werten dokumentiert werden. Unsere Ergebnisse verdeutlichen, dass die wichtigsten Prädiktionsparameter für das Gesamtkörperfett das Körpergewicht und der Hüftumfang bzw. für das abdominale viszerale Fett der Taillenumfang sind. Eine Hinzunahme von Daten aus der BIA kann die Genauigkeit dieser Schätzungen nicht signifikant verbessern.

Darüber hinaus konnten wir keinen Zusammenhang zwischen dem Pankreasfett und der β -Zellfunktion nachweisen, es zeigten sich jedoch signifikante Assoziationen mit dem Leberfett und abdominalen viszeralen Fett. Man kann deshalb schlussfolgern, dass eine Zunahme der Fettmenge bzw. -konzentration in den Fettkompartimenten bzw. Organen, die am Glukosestoffwechsel beteiligt sind, nicht zwangsläufig einen entscheidenden Einfluss auf die Pathogenese des Diabetes hat. Vielmehr scheinen hierbei nur bestimmte Gewebe, wie das abdominale viszerale Fett, eine Schlüsselrolle einzunehmen. Eine erhöhte Fettkonzentration in Organen kann somit lediglich Ausdruck eines generellen oder „viszeralen Übergewichts“ sein oder als Indikator für bereits fortgeschrittene metabolische Störungen fungieren. Ein generelles Screening auf erhöhtes Pankreasfett ist für die Früherkennung von Personen mit Diabetesrisiko daher nicht zu empfehlen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen Entscheidungsprozesse bezüglich der generellen Anwendbarkeit und Nützlichkeit von Fettquantifizierungsmethoden und speziell im Setting der Früherkennung von Personen mit Diabetesrisiko.

4. Summary

Diabetes mellitus type 2 is one of the most common metabolic diseases worldwide. It has a strong association with overweight and obesity, as well as the metabolic syndrome. One main objective of contemporary diabetes research is the early detection of patients with risk factors for type 2 diabetes which should result in preventive measures targeted at risk groups. One specific risk group consists of women who are diagnosed with gestational diabetes during pregnancy. While these women usually show a temporary glucose metabolism disorder during their pregnancy, after delivery they are at significantly higher risk for developing overt type 2 diabetes. There is ample evidence suggesting that the adipose tissue as well as the distribution of fat in the body play a decisive role in the pathogenesis of diabetes. Clinical studies have demonstrated that diabetes mellitus as well as disturbances of glucose metabolism such as insulin resistance are strongly correlated to intrahepatic fat and even stronger correlated to abdominal visceral fat. However, it is still debated to what extent an increase in the fat content within the pancreas – an organ which plays a key role in glucose metabolism – has an impact on the pathogenesis of diabetes and especially on the endocrine function of the pancreas. Nowadays, there is a plethora of measurement methods for the quantification of total body fat, local fat deposits, and fat concentrations in organs. These range from simple and cheap methods, such as anthropometric measurements, bioelectrical impedance analysis, or dual-energy X-ray absorptiometry, to more cost-intensive high-resolution techniques like computer tomography or magnetic resonance imaging (MRI)/ magnetic resonance spectroscopy (MRS). Due to the limited availability of the latter mentioned techniques, physicians often have to choose alternative methods. The right choice of method is crucially important for the establishment of standardised protocols in screening examinations and for the best possible answer to clinical questions. Therefore, one of the overall objectives of this thesis lied in evaluating the clinical applicability of different measurement methods for the quantification of body fat and fat in organs. Furthermore, it was the aim to assess the relevance of fat quantifications for the prediction of patients at risk for diabetes – in this work mainly exemplified by the pancreas.

The data used in this thesis was derived from a cohort of women with and without a history of gestational diabetes who have been examined in the course of the study PPS-Diab (Prediction, prevention and subclassification of gestational and type 2 diabetes).

As the importance of pancreatic fat accumulation for the pathogenesis of diabetes is still unclear, the goal of the first study was to investigate the association between pancreatic fat and

β -cell function. The study population was divided into women with a history of gestational diabetes and pathological glucose tolerance after pregnancy, women with a history of gestational diabetes and normal glucose tolerance after pregnancy, and healthy controls. Every subject received anthropometric and clinical measurements, clinical chemistry measurements, as well as an MRI-based quantification of pancreatic fat, liver fat, and abdominal visceral fat. Additionally, parameters of β -cell function and insulin sensitivity were determined using an oral and intravenous glucose tolerance test. The results indicated that there was neither a correlation between pancreatic fat and β -cell function nor a significant difference in the amount of pancreatic fat between the compared risk groups. However, pancreatic fat showed a positive correlation with body mass index, waist circumference, liver fat, and abdominal visceral fat.

In order to establish standardised protocols for screening examinations, the aim of the second study was to evaluate the predictive value of anthropometric measurements with and without data from bioelectrical impedance analysis (BIA) for the estimation of total body fat and abdominal visceral fat. Analogous to the first study, total body fat and abdominal visceral fat were both measured by a modified Dixon MRI sequence. In the first phase, appropriate parameters for the prediction models were identified. In the second, these identified parameters were employed for the creation of various multivariable linear regression models. Significant parameters for the prediction of total body fat were weight, height, and hip circumference in one model and BIA-derived total body fat and hip circumference in another model. The abdominal visceral fat was predicted significantly by weight and waist circumference in one model and by BIA-derived total body fat in another model – although the explanatory power of these models both was slightly lower compared to those of total body fat. No predictive value could be associated with BIA-derived abdominal visceral fat mass. Furthermore, the prediction equations generated from the models individually showed substantial deviations from the MRI values.

In summary, the two studies demonstrated that cross-sectional imaging techniques such as MRI – if feasible – should be preferred over other fat measurement methods, if one wants to ensure a high extent of diagnostic precision in screening examinations. Especially for regional fat quantifications, but also for the non-invasive quantification of ectopic fat in intraabdominal organs – particularly in small organs like the pancreas – it will prove difficult to replace gold standard methods such as MRI or MRS, respectively. Although anthropometric measurements proved adequate for an initial estimation of total body fat, and to a smaller extent also for that of abdominal visceral fat, we have also shown that there are significant disparities between the

prediction equations of such anthropometric measurements and values obtained by MRI. Our findings illustrate that the most relevant prediction parameters for total body fat are weight and hip circumference; and waist circumference for the prediction of abdominal visceral fat. The addition of data from BIA cannot improve the accuracy of anthropometric estimations.

Furthermore, we could not provide evidence for the existence of an association between pancreatic fat and β -cell function. Our results showed, however, that pancreatic fat correlated with liver fat and abdominal visceral fat. It could, therefore, be concluded that an increase in the amount of fat within the fat compartments and the organs involved in the glucose metabolism does not necessarily impact the pathogenesis of diabetes. Rather, only certain tissues like the abdominal visceral fat seem to play a key role in this context. We postulate that elevated fat concentrations in organs can merely be an expression of general or “visceral overweight” or serve as an indicator of already advanced metabolic disorders. Therefore, concerning the prediction of patients at risk for diabetes, general screening for elevated pancreatic fat cannot be recommended.

The results gained from this thesis aid decision making processes with respect to the general utility and usefulness of fat quantification methods and more particularly for screening purposes of a patients’ risk for developing type 2 diabetes.

5. Einleitung

5.1. Diabetes mellitus Typ 2

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine Stoffwechselerkrankung, die sich durch einen relativen Insulinmangel auf dem Boden einer peripheren Insulinresistenz auszeichnet und zu pathologisch erhöhten Blutzuckerspiegeln führt¹. Für die Pathophysiologie dieser Störungen spielen besonders Gene, die für β -Zelldysfunktion und Adipositas prädisponieren, sowie eine Reihe von Umwelteinflüssen (Patientenalter, reduzierter Energieverbrauch, gesteigerte Kalorienaufnahme, Nährstoffzusammensetzung, Umweltchemikalien, intestinales Mikrobiom) eine entscheidende Rolle². Bei vielen Patienten lassen sich bereits einige Zeit vor der Entwicklung eines manifesten Typ-2-Diabetes diverse Konstellationen von Risikofaktoren nachweisen. Hierzu zählen u. a. Prädiabetes, das metabolische Syndrom, Gestationsdiabetes mellitus oder die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (englisch: non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)³. Das Screening von Patienten auf derartige prädisponierende Faktoren und die damit verbundene Möglichkeit, Risikopatienten möglichst früh und gezielt zu behandeln, hat sowohl aus individueller als auch aus gesundheitsökonomischer Sicht erhebliche Konsequenzen. Diabetes führt langfristig zu makro- und mikrovaskulären Veränderungen, die vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen und eine chronische Niereninsuffizienz zur Folge haben, welche die Haupttodesursachen dieser Patienten darstellen⁴. Mit einer weltweiten Prävalenz von mehr als sechs Prozent und Platz neun unter den häufigsten Todesursachen⁵ ist Typ-2-Diabetes eine Erkrankung, die das globale Gesundheitssystem vor immense Aufgaben stellt und kontinuierlich steigende Kosten von mehreren Milliarden US-Dollar verursacht⁶.

5.2. Metabolisches Syndrom

In engem Zusammenhang mit Typ-2-Diabetes steht das sogenannte metabolische Syndrom, das bei circa vier von fünf Typ-2-Diabetes-Patienten diagnostiziert werden kann⁷. Für die Definition des metabolischen Syndroms werden häufig die 2005 veröffentlichten Kriterien der „International Diabetes Foundation“ (IDF) angewandt. Um die Diagnose zu sichern, müssen das Hauptkriterium der bauchbetonten (zentralen) Adipositas (Überschreitung eines, abhängig von Geschlecht und Ethnie, spezifisch definierten Grenzwertes des Taillenumfanges bzw. Body-Mass-Index (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$) sowie zwei der folgenden Nebenkriterien erfüllt sein: erhöhte Plasma-Triglyzeride bzw. bereits initiierte Therapie zur Triglyzerid-Senkung, reduziertes Plasma-High Density Lipoprotein (HDL)-Cholesterin bzw. bereits eingeleitete Therapie zur HDL-Erhöhung, arterielle Hypertonie bzw. bereits vorhandene antihypertensive

Therapie und erhöhte Plasma-Glukose bzw. bereits diagnostizierter Typ-2-Diabetes⁸. In zahlreichen Studien wurde für Patienten mit metabolischem Syndrom ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen. So wiesen in einer retrospektiven Metaanalyse Patienten mit metabolischem Syndrom ein doppelt so hohes Risiko für Herz-Kreislauf-erkrankungen und ein 1,5-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Probanden ohne metabolisches Syndrom auf⁹. Die exakte Pathogenese ist weiterhin nicht gänzlich geklärt, der entscheidende Faktor scheint jedoch die Insulinresistenz zu sein, weshalb das metabolische Syndrom auch oft als Insulinresistenzsyndrom bezeichnet wird. Die genauen Mechanismen der Insulinresistenzentstehung sind Gegenstand intensiver Forschung, als wesentliche Ursache wird jedoch ein Überangebot von zirkulierenden freien Fettsäuren, welche im Falle einer Fettgewebsvermehrung freigesetzt werden, angesehen¹⁰. Dies verdeutlicht noch einmal den besonderen Stellenwert von Adipositas und pathologischer Fettgewebsverteilung für die Entwicklung von Typ-2-Diabetes und dessen Vorstufen bzw. assoziierten Erkrankungen.

5.3. Gestationsdiabetes mellitus

Wie bereits erwähnt, ist Gestationsdiabetes mellitus (GDM) ein bekannter Risikofaktor für Diabetes mellitus Typ 2 und hat in dieser Arbeit einen besonderen Stellenwert, da in unserer Studie circa zwei Drittel der eingeschlossenen Frauen die Vorgeschichte eines GDM hatten. Gestationsdiabetes, auch als Schwangerschaftsdiabetes bezeichnet, ist definiert als jeglicher Schweregrad einer Glukoseintoleranz (Hyperglykämie), welche während der Schwangerschaft erstmalig auftritt oder diagnostiziert wird¹¹. Bei Patientinnen mit GDM liegt eine ähnliche genetische Prädisposition wie bei Typ-2-Diabetes vor¹², ebenso unterscheiden sich die Risikofaktoren nur gering (bei GDM: hoher BMI, hohes Alter, positive Familienanamnese für Typ-2-Diabetes, Ethnie, niedriger Bildungsstand, frühere Schwangerschaft mit GDM)¹³. Die Häufigkeitsangaben des GDM variieren je nach Diagnosekriterien und Herkunft der Patientinnen stark, gemäß der aktuellen Kriterien der „International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups“ (IADPSG) wurde in einer groß angelegten multizentrischen Studie eine weltweite Prävalenz von 17,8 % unter Schwangeren ermittelt¹⁴. Frauen mit GDM weisen eine Art chronische Funktionsstörung auf, die durch eine anhaltende Insulinresistenz mit einhergehender abnehmender β -Zellkompensation charakterisiert ist¹⁵. Bei einer Mehrzahl dieser Frauen bildet sich diese Funktionsstörung jedoch im Anschluss an die Entbindung vorerst wieder zurück¹⁶. Im Vergleich zu Frauen mit komplikationsloser Schwangerschaft

haben Frauen, die während der Schwangerschaft die Diagnose eines GDM erhielten, ein linear ansteigendes und insgesamt circa zehnfach höheres Risiko, im Laufe ihres Lebens einen manifesten Typ-2-Diabetes zu entwickeln^{17,18}. Besonders hoch ist dieses Risiko bei Patientinnen, bei denen während der Schwangerschaft die Notwendigkeit einer Insulintherapie bestand¹⁹. Weitere Komplikationen des GDM betreffen sowohl die Mutter, als auch das Kind. Bei der Schwangeren ist GDM mit hypertensiven Erkrankungen (u. a. Präeklampsie), Harnwegsinfektionen und erhöhtem Interventions-/Operationsbedarf (Sectio, Blutungskomplikationen, Frühgeburt usw.) assoziiert, für das ungeborene Kind besteht ein höheres Risiko für eine Makrosomie, kongenitale Fehlbildungen, metabolische Störungen, ein Atemnotsyndrom und eine spätere Entwicklung einer Adipositas²⁰. Dies unterstreicht, von welcher großer Bedeutung es ist, ein frühzeitiges Screening auf GDM durchzuführen und eine adäquate Behandlung rechtzeitig einzuleiten, um Akut- und Langzeitfolgen für Mutter und Kind abzuwenden.

5.4. Generelle und zentrale (viszerale) Adipositas

Ebenfalls stark assoziiert mit Typ-2-Diabetes und dessen Vorstufen ist die Ernährungs- und Stoffwechselkrankheit Adipositas, eine über die Norm hinausgehende Vermehrung des Körperfetts. Sie ist einheitlich definiert als $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, ein $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ wird als Übergewicht bezeichnet²¹. Laut World-Health-Organization (WHO) waren 2016 weltweit mehr als 1,9 Milliarden Erwachsene übergewichtig und hiervon mehr als 650 Millionen adipös, was nahezu eine Verdreifachung der Zahlen seit 1975 bedeutet²². Hauptsächlich ursächlich hierfür ist eine zunehmende „adipogene Umwelt“, welche durch eine hohe Verfügbarkeit und dem daraus resultierenden übermäßigen Konsum hochkalorischer und hochverarbeiteter Nahrungsmittel in Kombination mit einer zunehmenden körperlichen Inaktivität charakterisiert ist. Ob Menschen Übergewicht entwickeln, unterliegt jedoch zusätzlich zahlreichen genetischen, epigenetischen und soziokulturellen Faktoren²³.

Das menschliche Fettgewebe setzt sich aus weißem, braunem und beigem Fettgewebe zusammen. Während das braune und beige Fettgewebe hauptsächlich am Energieverbrauch mittels Thermogenese beteiligt sind²⁴, fungiert das weiße Fettgewebe sowohl als wichtigster Energiespeicher als auch als größtes endokrines Organ unseres Körpers, da es dazu in der Lage ist, zahlreiche Zytokine, Hormone, Enzyme, Wachstumsfaktoren, Komplementfaktoren und Matrixproteine zu bilden^{25,26}. Diese heterogene Gruppe von endokrin aktiven Proteinen wird als Adipokine zusammengefasst und kann grundsätzlich in pro- (u. a. Leptin, Resistin) und

antiinflammatorische Adipokine (u. a. Adiponektin) unterteilt werden²⁷. Eine Zunahme der Masse an weißem Fettgewebe, wie man sie bei Adipositas beobachtet, führt zu einem Ungleichgewicht zugunsten der proinflammatorischen Adipokine, was wiederum in einen chronischen Status einer lokalen und systemischen „stillen“ Entzündungsreaktion sowie in zahlreiche metabolische Störungen mündet²⁷. Diese pathologischen Zustände begünstigen schließlich die Entstehung von Typ-2-Diabetes, Herz-Kreislauf-erkrankungen und weiteren Adipositas-assoziierten Erkrankungen²⁷.

Für die Pathogenese zahlreicher, u. a. vorher genannter Erkrankungen, spielt jedoch nicht nur die absolute Menge an Fettgewebe, sondern auch die Verteilung sowie das Verhältnis der verschiedenen Kompartimente im Körper eine entscheidende Rolle. Bezüglich der Verteilung differenziert man zwischen subkutanem, viszeralem und ektopem Fett (siehe Abbildung 1). Das viszerale Fettgewebe ummantelt die inneren Organe. Insbesondere Männer neigen dazu, intraabdominell viszerales Fett einzulagern, was auch als androide Form der Adipositas bezeichnet wird²⁸. Das viszerale Fettgewebe unterscheidet sich vom subkutanen besonders hinsichtlich der Adipozyten-Zellgröße, der metabolischen Aktivität sowie dem Einfluss auf Mechanismen der Insulinresistenz und wird als das krankhaftere angesehen²⁹. Die viszerale Adipositas ist sogar mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert³⁰. Gemäß der „portal theory“ schüttet abdominelles viszerales Fettgewebe ein hohes Maß an freien Fettsäuren und proinflammatorischen Adipokinen aus, die auf direktem Weg über das Pfortader-System in die Leber gelangen und zur Entstehung von hepatischer Insulinresistenz, Steatosis hepatis (Leberverfettung) sowie chronischer Entzündung beitragen³¹. Individuen mit insulinresistenter Leber weisen eine mangelhafte Suppression der hepatischen Gluconeogenese sowie eine gesteigerte hepatische Lipogenese auf, was auf lange Sicht zu Hyperglykämie und Hypertriglyceridämie führt und typischerweise bei Patienten mit metabolischem Syndrom und Typ-2-Diabetes beobachtet werden kann³².

5.5. Ektopes Fett

Subkutanes Fettgewebe, der primäre Speicher für anfallende Lipide, hat nur eine begrenzte Fähigkeit, sich mittels Adipozyten-Hyperplasie und/oder -Hypertrophie auszudehnen, im Falle eines zunehmenden Übergewichts kommt es schließlich zu einer Fehlregulation und Dysfunktionalität des subkutanen Fettgewebes³³. Manche Individuen weisen auch eine veränderte Genexpression von Fettstoffwechselgenen des subkutanen Fettgewebes auf³⁴. Beide genannten Umstände können eine Fettverschiebung in viszerales Fettgewebe und Nicht-

Fettgewebe begünstigen. Eine Fettansammlung in Nicht-Fettgewebe wird auch als „ektopes Fett“ bezeichnet und umfasst im Wesentlichen die Lipidakkumulation in Hepatozyten (intrahepatozelluläres Fett), Skelettmuskelzellen (intramyozelluläres Fett), Herzmuskelzellen (intrakardiomyozelluläres Fett) und innerhalb des Pankreasgewebes (intrapankreatisches Fett)^{35,36} (siehe Abbildung 1). Für die Fettakkumulation in Pankreaszellen existiert (im Gegensatz zu Leber, Skelett- und Herzmuskel) in der Literatur kein spezieller Terminus. Die meist verwendeten Begriffe „intrapankreatisches Fett“ oder „Pankreasfett“ sind als Sammelbegriffe für Fett in Pankreaszellen und in Adipozyten, welche in das Pankreasgewebe eingelagert sind, zu verstehen³⁷. Die Menge an ektopem Fett, die meist als Prozentsatz zum gesamten Gewebe des untersuchten Organs angegeben wird, korreliert oft positiv mit der Menge an viszeralem Fett^{38,39}. Einerseits gibt es Hinweise, dass ektopes Fett bei Adipösen in einigen der genannten Organen simultan zueinander auftritt⁴⁰, andererseits kann ektopes Fett auch nur einzelne Organe betreffen und unabhängig von allgemeinem Übergewicht oder gestörter Insulinsensitivität vorhanden sein. Ein Beispiel hierfür ist das bei Ausdauerathleten oft nachweisbare hohe intramyozelluläre Fett, das bei körperlicher Aktivität als schnell verfügbare Energiequelle dient^{41,42}. Vermutlich unterliegt die Akkumulation und Distribution von ektopem Fett einem komplexen Zusammenspiel aus Ernährung, Gesamtverfügbarkeit an Lipiden/Fettsäuren, Insulinwirkung, körperlicher Aktivität und genetischen Faktoren⁴³.

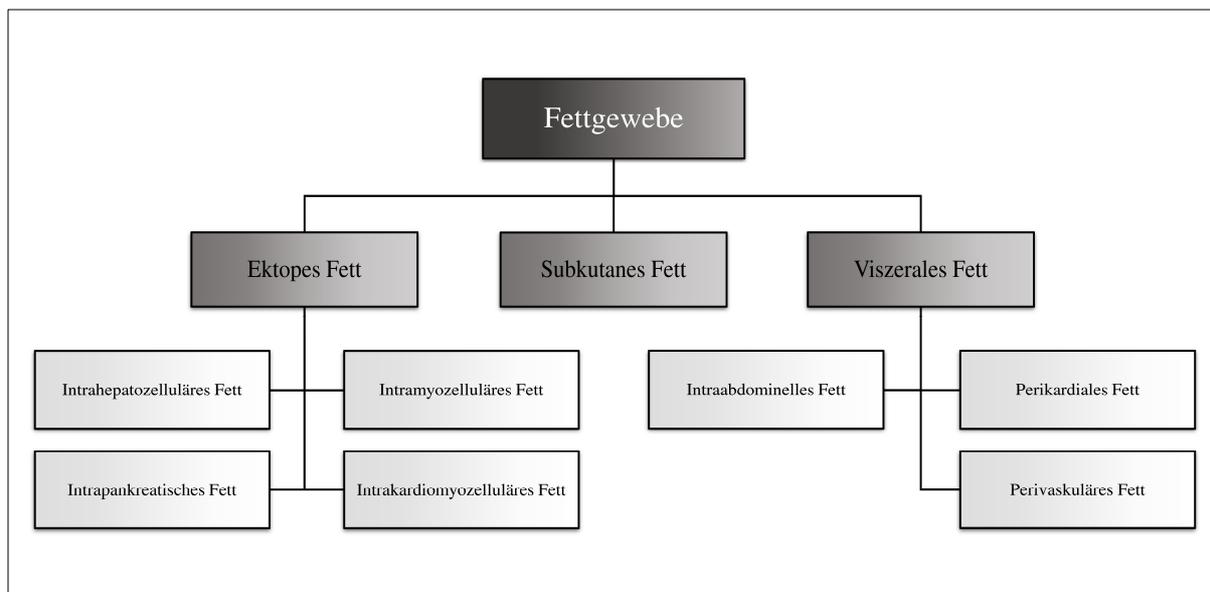


Abbildung 1: Einteilung des Fettgewebes nach Verteilung (Zusammenfassung auf Basis der Publikationen von Nauli et al., 2019²⁸ und Gruzdeva et al., 2018⁴⁴).

Ob sich erhöhte intrazelluläre Lipidkonzentrationen negativ auf die jeweilige Organfunktion auswirken und wenn ja, wie der entsprechende Pathomechanismus dahinter aussieht, ist Gegenstand intensiver Forschung. Zahlreiche Studien haben eine Korrelation zwischen der Insulinresistenz und intramyozellulärem Fett⁴⁵⁻⁴⁸ bzw. intrahepatischem Fett⁴⁹⁻⁵¹ nachgewiesen, dennoch wird oft diskutiert, ob ektopes Fett hier nur als Biomarker oder doch als Mediator für diese metabolische Störung fungiert. Allgemein bekannt ist, dass eine pathologische Erhöhung des intrahepatozellulären Fetts, welche pathognomonisch für die NAFLD ist, zu einer Steatohepatitis bis hin zur mikronodulären Leberzirrhose mit eingeschränkter Leberfunktion und erhöhtem Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom führen kann⁵². Bezüglich des intramyokardialen Fetts wurde ein unabhängiger Zusammenhang mit einer eingeschränkten diastolischen Dysfunktion und somit der Herzinsuffizienzentstehung nachgewiesen⁵³. Ein wichtiger Begriff in diesem Kontext ist die sogenannte Lipotoxizität, welche besagt, dass Zellen des Nicht-Fettgewebes nur eine limitierte Kapazität haben, freie Fettsäuren aufzunehmen bzw. zu speichern. Im Falle einer exzessiven intrazytoplasmatischen Lipidakkumulation kann es dann zu einer Zelldysfunktion bis hin zum Zelltod kommen⁵⁴. Hierbei spielen insbesondere die nicht in Form von Lipidtröpfchen gespeicherten, frei im Zytoplasma vorhandenen Lipidsynthese-Zwischenprodukte wie Diacylglycerine, langkettige Acyl-CoAs, Acylcarnitin und Ceramide eine hervorzuhebende Rolle. Diese haben über multiple Signalwege die Fähigkeit, die zelluläre Insulinsensitivität zu verringern, eine mitochondriale Dysfunktion mit der Folge von oxidativem Stress und von Fehlfunktionen des endoplasmatischen Retikulums auszulösen sowie Apoptose zu induzieren^{55,56}.

5.6. Pankreassteatose

Ein wesentlicher Schwerpunkt dieser Arbeit war die Untersuchung der klinischen Relevanz einer erhöhten ektopen Fettakkumulation innerhalb des Pankreas. Für eine pathologische Fettansammlung innerhalb des Pankreas existieren in der Literatur zahlreiche, zum Teil synonym verwendete Begriffe: u. a. Pankreaslipomatose, was meist zur Beschreibung eines hyperechogenen Pankreas in der Sonographie verwendet wird; die englische Bezeichnung „non-alcoholic fatty pancreas disease“ (NAFPD, ähnlich der NAFLD mit Assoziation zum metabolischen Syndrom⁵⁷) oder Pankreassteatose, was zuletzt als der geeignetste Terminus vorgeschlagen wurde, da er am besten die potenzielle Reversibilität der Fettakkumulation innerhalb des Pankreas beschreibt⁵⁸. Nicht gleichgesetzt werden dürfen diese Begriffe mit dem diagnostisch nicht immer gut abgrenzbaren Erscheinungsbild des „fatty replacement“ des

Pankreas. Dieses bezeichnet einen Ersatz von Pankreasgewebe durch Fettgewebe, welcher als Folge einer Apoptose von Pankreaszellen (z. B. im Rahmen von angeborenen Erkrankungen, Alkoholabusus, viralen Infektionen usw.) auftritt⁵⁷. Epidemiologische Daten zur Prävalenz der Pankreassteatose sind rar, eine 2017 durchgeführte Metaanalyse von elf Studien ermittelte eine Häufigkeit von 33 %⁵⁹. In einer großen meta-analytischen Studie mit fast 50 000 Patienten wurde kürzlich gezeigt, dass die Pankreassteatose eine starke Assoziation mit nahezu allen Komponenten des metabolischen Syndroms aufweist und eventuell analog zur Steatosis hepatis als zusätzlicher Phänotyp des metabolischen Syndroms betrachtet werden könnte⁶⁰. Analog zur NAFLD gibt es auch für das Pankreas zunehmende Evidenz, dass erhöhte Fettkonzentrationen einen anhaltenden proinflammatorischen Zustand verursachen, der zu einer chronischen Organentzündung und sekundär zu einer malignen Entartung führen kann^{61,62}. Aufgrund der starken Assoziation zum metabolischen Syndrom liegt es auf der Hand, dass Patienten mit Prädiabetes oder manifestem Diabetes meist ein höheres Pankreasfett aufweisen als Gesunde, was bereits durch zahlreiche Studien belegt wurde⁶³⁻⁶⁸. Uneinigkeit besteht jedoch weiterhin bezüglich der Fragestellung, ob sich eine erhöhte Fettkonzentration innerhalb des Pankreas negativ auf dessen endokrine Funktion, insbesondere die β -Zellfunktion, auswirkt und somit zu dem für Diabetes mellitus pathognomonischen Insulinmangel beitragen kann. Man geht mittlerweile davon aus, dass eine durch erhöhte Konzentrationen von Glukose und freien Fettsäuren induzierte sogenannte Glukolipotoxizität einen wesentlichen Einfluss auf die im Laufe der Erkrankung abnehmende β -Zellfunktion bei Typ-2-Diabetes-Patienten hat⁶⁹. In diversen In-vitro-Modellen von isolierten humanen β -Zellen⁷⁰⁻⁷⁴ und β -Zellen von Ratten⁷⁵⁻⁷⁸ wurde ein lipotoxischer Zustand simuliert und es konnte gezeigt werden, dass funktionelle und genetische Beeinträchtigungen der β -Zelle eintraten. Vergleichbares wurde auch in vivo bei Probanden, die eine prolongierte Lipidinfusion erhielten, nachgewiesen⁷⁹⁻⁸¹. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht direkt übertragbar, da derartige konstruierte Modelle den tatsächlichen komplexen In-vivo-Zustand beim Menschen nicht vollständig imitieren können und Langzeit-Untersuchungen nur schwer durchführbar sind⁸². Darüber hinaus bleibt unklar, ob β -Zell-lipotoxische Effekte erst durch eingelagerte Adipozyten in unmittelbarer Nähe der Inselzellen entscheidend verstärkt werden. Histologische Untersuchungen deuten darauf hin, dass die größte Menge an intrapankreatischem Fett in Adipozyten, die teils bis zu 20 % des gesamten Pankreasparenchyms einnehmen können, gespeichert ist⁸³. Diese Adipozyten könnten mittels lokaler Lipolyse eine β -Zell-Lipotoxizität auf „parakrinem“ Weg vermitteln⁸⁴. In den letzten 20 Jahren wurde in zahlreichen Studien versucht, eine unabhängige Assoziation zwischen dem Pankreasfett und der β -Zellfunktion zu untersuchen, wobei die Heterogenität der Ergebnisse

vermutlich die Komplexität der Zusammenhänge und Anfälligkeit gegenüber Störfaktoren widerspiegelt. Mehrere Forschungsgruppen konnten eine signifikante Korrelation zwischen dem Pankreasfett und der β -Zellfunktion nachweisen⁸⁵⁻⁸⁸, andere konnten diesen Zusammenhang nicht herstellen^{85,89-93}, sodass einige Autoren schlussfolgern, dass bei manchen Patienten die Pankreassteatose lediglich ein Biomarker für eine eingeschränkte β -Zellfunktion ist⁹⁴. Dass die Probandenkollektive in den genannten Studien sehr unterschiedlich zusammengesetzt waren und teils verschiedene Messmethoden sowohl bezüglich der Fettquantifizierung, als auch der β -Zellfunktionsanalyse angewandt wurden, sind weitere Erklärungsansätze für die widersprüchlichen Ergebnisse und verdeutlichen die Notwendigkeit der Einführung von Messstandards und den Bedarf an weiterer intensiver Forschung auf diesem Gebiet.

5.7. Messmethoden zur Quantifizierung von Gesamtkörperfett und Fettkompartimenten

Um die absolute Menge an Fett des gesamten Körpers und der einzelnen Kompartimente (z. B. abdominelles subkutanes und viszerales Fett) zu quantifizieren bzw. abzuschätzen, gibt es heutzutage zahlreiche Methoden, die sich insbesondere hinsichtlich ihrer klinischen Anwendbarkeit und ihrer Präzision stark unterscheiden. In dieser Arbeit wurden hierfür anthropometrische Messungen, die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) und die Magnetresonanztomographie (MRT) verwendet. Darüber hinaus finden grundsätzlich auch die Dual-Röntgen-Absorptiometrie, die Computertomographie (CT) und seltenere Verfahren wie die Hydrodensitometrie, Air-Displacement-Plethysmographie oder Dilutionsmethoden Anwendung. Die einzelnen Methoden sollen nachfolgend näher erläutert werden.

5.7.1. Angewandte Methoden in der vorliegenden Arbeit

5.7.1.1. Anthropometrische Messungen

Die Anthropometrie umfasst Methoden, die der Erhebung von Maßen des menschlichen Körpers dienen. Zu den für die Fettquantifizierung relevanten Messwerten bzw. Indizes zählen v. a. die Körpergröße, das Körpergewicht, der BMI, der Taillenumfang, der Hüftumfang, der Taille-Hüft-Quotient und Daten aus der Hautfaldendickemessung, der sogenannten Calipometrie (letztere wurde in dieser Arbeit nicht verwendet, siehe 5.7.2.1).

Der BMI berechnet sich aus dem Körpergewicht geteilt durch das Quadrat der Körpergröße (kg/m^2). Der BMI fungiert als einfacher und weit verbreiteter Index zur Klassifizierung von Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas. Bezogen auf die gesamte Bevölkerung korreliert der BMI gut mit dem Körperfettanteil und hat besonders für die Prädiktion eines hohen Körperfettanteils eine hohe Spezifität⁹⁵. Dennoch weist der BMI einige elementare Limitationen auf. Der Index unterliegt u. a. dem Einfluss von Alter, Geschlecht, Herkunft und dem Verhältnis von Fettmasse zu Magermasse⁹⁶. So kann z. B. bei Athleten einem erhöhten BMI lediglich eine Zunahme der Muskelmasse zugrunde liegen. Ebenso ist der BMI ungeeignet, die Fettverteilung im Körper widerzuspiegeln. Dies zeigt sich insbesondere, wenn man die hohe interindividuelle Variation des Verhältnisses von subkutanem zu viszeralem Fett betrachtet, was am Beispiel des „TOFI“ (englisch für „thin-outside-fat-inside“)-Phänotyps deutlich wird⁹⁷.

Der Taillenumfang wird in der Mitte zwischen der untersten Rippe und dem Beckenkamm gemessen. Auch wenn der Taillenumfang stark mit dem BMI korreliert⁹⁸, so ist er ein besserer Indikator für die abdominelle/zentrale Adipositas und damit besserer Prädiktor für das kardiometabolische Risiko⁹⁹. Um die Vorhersagekraft für dieses Risiko noch weiter zu verbessern, wird oft auch der Hüftumfang ermittelt, der auf Höhe des Trochanter major gemessen wird. Für den Hüftumfang wurde in diversen Studien (meist nach Adjustierung für den Taillenumfang) eine umgekehrte Korrelation mit Komponenten des metabolischen Syndroms, dem kardiovaskulären Risiko und der Gesamtmortalität beschrieben¹⁰⁰, da gluteofemorales Körperfett aufgrund seiner Lipidspeicherfunktion eine protektive Rolle haben könnte¹⁰¹. Der Taille-Hüft-Quotient (Taillenumfang geteilt durch Hüftumfang) kann daher wichtige Zusatzinformation über die dominierende Komponente (abdominelle vs. generelle Adipositas) geben. Analog zum BMI geben jedoch alle genannten Maße keine genauere Auskunft über die unterschiedliche Menge an subkutanem und intraabdominellen Fett, wobei der Taillenumfang noch den engsten Zusammenhang mit dem intraabdominellen Fett aufweist^{102,103}. Eine weitere Einschränkung ist das häufige Auftreten von Messfehlern, insbesondere bei Menschen mit einem $\text{BMI} \geq 35$ ⁹⁶.

5.7.1.2. Bioelektrische Impedanzanalyse

Die BIA nutzt die Grundlage der unterschiedlichen Leitfähigkeiten verschiedener Gewebearten zur Ermittlung der Körperzusammensetzung. Bei der BIA wird mittels an verschiedenen Körperstellen angebrachten Hautelektroden ein Wechselstrom angelegt und somit der

elektrische Widerstand, auch Impedanz genannt, gemessen. Moderne phasensensitive und multifrequente BIA-Geräte basieren auf dem Prinzip des 3-Kompartiment-Modells und erlauben über die Bestimmung des Gesamtkörperwassers eine Berechnung der Fettmasse, extrazellulären Masse (zusätzliche Differenzierung von extrazellulärem Wasser möglich) sowie der Körperzellmasse (zusätzliche Differenzierung von intrazellulärem Wasser möglich) mittels standardisierter Vorhersagealgorithmen¹⁰⁴ (siehe Abbildung 2). Die in den letzten 20 Jahren zunehmende Entwicklung segmentaler Impedanzmessungen ermöglicht nun auch eine Abschätzung der Muskelmasse, der abdominalen Gesamtfettmasse und abdominalen viszeralen Fettmasse^{105,106}. Zahlreiche Studien haben eine gute Korrelation zwischen dem aus der BIA ermittelten Körperfett und exakteren Werten aus der Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) nachgewiesen¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Für den Vergleich von BIA- und MRT-Gesamtkörperfett ist die Datenlage weniger umfangreich, wobei sich in einigen Studien eine im Vergleich zur DXA schwächere Korrelation zeigte^{110,111}. Es besteht Evidenz dafür, dass die BIA insbesondere bei Adipösen die fettfreie Masse (= Magermasse) oft überschätzt und dadurch die tatsächliche Fettmasse unterschätzt^{108,109,112,113}, was sich durch eine relative Zunahme des Wassergehalts der fettfreien Masse (also > 73 % wie standardmäßig von der BIA angenommen) bei Adipositas erklären lässt¹¹⁴.

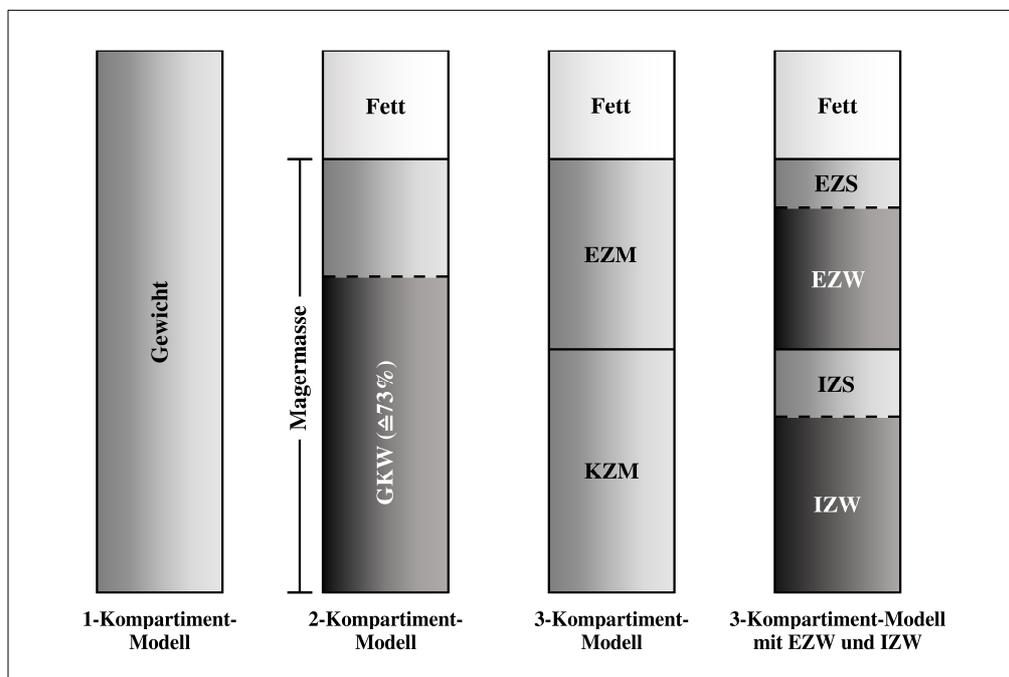


Abbildung 2: Kompartiment-Modelle der Körperzusammensetzung am Beispiel eines Individuums mit 20 % Körperfett und 45 % Körperzellmasse. Abkürzungen: GKW = Gesamtkörperwasser, EZM = Extrazelluläre Masse, KZM = Körperzellmasse, EZS = Extrazelluläre solide Bestandteile, EZW = Extrazelluläres Wasser, IZS = Intrazelluläre solide Bestandteile, IZW = Intrazelluläres Wasser (Quelle: Woodrow et al., 2007¹¹⁵).

Mehrere MRT-Studien verdeutlichen, dass die BIA im Vergleich zur MRT zwar zufriedenstellende Werte bezüglich des gesamten abdominalen Fetts ermittelt, bezüglich des viszeralen Fetts jedoch große Abweichungen und insgesamt schlechte Korrelationen zu MRT-Daten bestehen, sodass die BIA von einigen Autoren nicht für eine Quantifizierung des abdominalen viszeralen Fetts empfohlen wird^{106,116,117}. Auch wird die BIA von zahlreichen Störfaktoren wie Nahrungsaufnahme, körperlicher Aktivität vor der Untersuchung, Haut- und Umgebungstemperatur, weiblichem Zyklus und Erkrankungen, die den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt verändern, wesentlich in ihrer Aussagekraft beeinträchtigt¹¹⁸.

5.7.1.3. Magnetresonanztomographie

Die Ganzkörper-MRT wird heute von einigen Autoren als Goldstandard für die Analyse der Körperzusammensetzung und Quantifizierung von Fettgewebe betrachtet^{119,120}. Die MRT macht sich die Tatsache zunutze, dass Protonen gewebe- und molekulspezifische Bindungseigenschaften haben und somit unterschiedliche Resonanzfrequenzen und Relaxationszeiten aufweisen. Dies ermöglicht einen hochauflösenden Weichteilkontrast und dadurch eine hervorragende Abgrenzbarkeit des Fettgewebes¹²¹. Über lange Zeit wurde vor allem die T1-Sequenz aufgrund des guten Kontrastes zwischen Fett- und Nicht-Fettgewebe für Gesamtkörperfettquantifizierungen verwendet. In der letzten Zeit haben sich jedoch zunehmend Multi-Echo-Sequenzen und Chemical-Shift-basierte Sequenzen wie die modifizierte Dixon-Sequenz etabliert⁹⁷. Letztere ermöglicht die Erzeugung von wasser- („water-only“) und fettselektiven („fat-only“) Bildern aus ein und derselben Sequenz¹²². Obwohl durch Fortschritte in der MRT-Technik mittlerweile die Akquisition von 3D-Datensätzen möglich ist, wird für die Gesamtkörperfettquantifizierung auch aufgrund der noch spärlichen Verfügbarkeit entsprechender 3D-MRT-Analysesoftwares meist eine begrenzte Anzahl an zweidimensionalen Schichten als Näherung für das tatsächliche Volumen verwendet¹²³. Die Auswertung der Schichten erfolgt dann mittels manueller oder semiautomatischer Segmentierung in speziellen Softwares (siehe Abbildung 3). Für die Quantifizierung des abdominalen Fetts wurde in zahlreichen Studien versucht, eine Referenzschicht zur Abschätzung des abdominalen subkutanen und viszeralen Fetts zu etablieren, wobei meist eine Einzelschicht auf Höhe des Bauchnabels oder auf Höhe von LWK 2–3, 3–4 bzw. 4–5 vorgeschlagen wurde³⁸. Der prädiktive Wert dieser Einzelschichten zeigte jedoch sehr heterogene Ergebnisse, da die tatsächliche Menge an viszeralem Fett oft

über- oder unterschätzt wurde und sich Langzeitveränderungen nach Gewichtsreduktion oder -zunahme durch Einzelschichten nur eingeschränkt abbilden ließen³⁸.

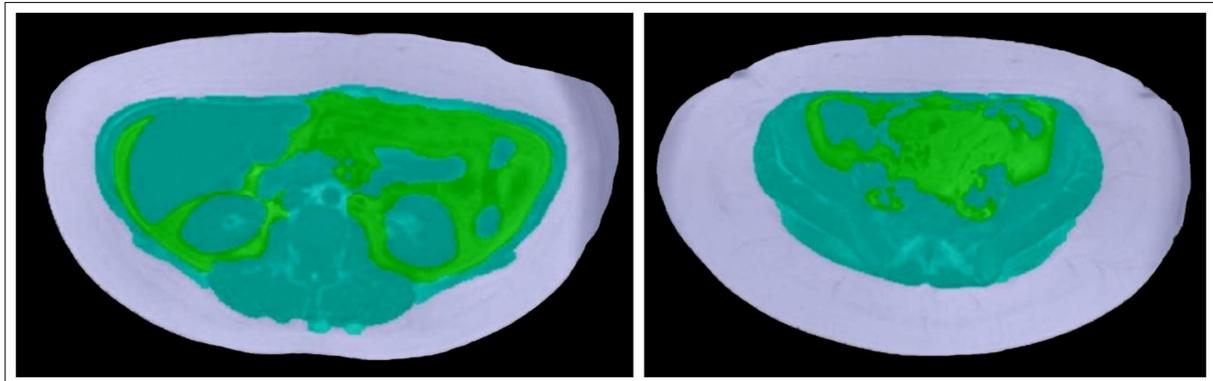


Abbildung 3: Exemplarische Darstellung der softwaregestützten semiautomatischen Ganzkörpersegmentierung anhand von zwei Einzelschichten des Abdomens (weiß = subkutanes Fett, hellgrün = abdominelles viszerales Fett, türkis = Nicht-Fettgewebe).

Trotz entscheidender Vorteile der MRT wie der fehlenden Anwendung ionisierender Strahlung und der damit bestehenden Möglichkeit, Schwangere und Kinder zu untersuchen sowie mehrere Untersuchungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchzuführen¹²⁴, gibt es auch entscheidende Einschränkungen. Hierzu zählen vor allem die – trotz erheblicher Fortschritte – immer noch lange Dauer sowohl des Ganzkörper-Scans, als auch der Bildauswertung, die hohen Kosten und die eingeschränkte Verfügbarkeit^{38,96}. Die MRT wird daher zur Fettquantifizierung oft nur im Studiensetting angewandt.

5.7.2. Weitere Methoden

5.7.2.1. Calipometrie

Bei der zu den anthropometrischen Methoden zählenden Calipometrie wird mithilfe eines Calipers die Hautfaltendicke und somit die Schichtdicke des subkutanen Fettgewebes an verschiedenen festgelegten Körperstellen bestimmt. Die ermittelten Werte werden anschließend in Formeln (z. B. 3-Falten-Formel nach Jackson & Pollock oder Lohman) eingesetzt, in die alters- und geschlechtsspezifische Koeffizienten einfließen, wodurch ein Schätzwert für das Körperfett errechnet wird^{125,126}. Die Methode basiert auf der Annahme, dass subkutanes Fettgewebe gut mit dem Gesamtkörperfett korreliert. Tatsächlich variiert der Anteil des subkutanen Fettgewebes am Gesamtkörperfett jedoch interindividuell zwischen 20 und 70 %¹²⁶ und Calipometrie-Daten korrelieren schlecht mit viszeralem Fettgewebe¹²⁷, sodass der prädiktive Wert der Calipometrie kritisch betrachtet werden muss. Ebenso ist die Messung bei

sehr übergewichtigen Menschen aufgrund der eingeschränkten technischen Umsetzbarkeit nicht valide¹²⁸. Toomey et al. postulierten, dass einige dieser Einschränkungen mittels exakter ultraschallgestützter Ausmessung überwunden werden können¹²⁹. Dennoch wird die Sonographie zur Körperfettquantifizierung in der klinischen Routine kaum angewandt.

5.7.2.2. Dual-Röntgen-Absorptiometrie

Die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (englisch: dual-energy X-ray absorptiometry, DXA, früher DEXA) ist eine Methode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung und wird vor allem zur Knochendichtemessung angewandt, wofür sie als Goldstandard angesehen wird¹²³. Das Prinzip der DXA basiert auf der Anwendung von Röntgenstrahlung mit Photonen zweier unterschiedlicher Energieniveaus¹²³. Aufgrund des unterschiedlichen Abschwächungsverhaltens und der unterschiedlichen Dicken der Körpergewebe ist mittels Anwendung mathematischer Algorithmen eine Quantifizierung von Knochenmasse und Weichgewebsmasse (Fettmasse und fettfreie Masse) möglich¹²³. Ein moderner Ganzkörper-DXA-Scan dauert unter fünf Minuten und setzt die zu untersuchende Person einer nur niedrigen effektiven Dosis von $< 10 \mu\text{Sv}$ aus^{130,131}. Auch wenn die DXA eine akkurate Messmethode zur Gesamtkörperfettbestimmung ist¹³², so gibt es weniger Daten zur Genauigkeit regionaler DXA-Fettmessungen. Technologische Entwicklungen innerhalb der letzten zehn Jahre haben eine Differenzierung und Quantifizierung von abdominellem subkutanen und viszeralen Fett möglich gemacht, wobei mehrere Studien bezüglich des viszeralen Fetts bereits eine sehr gute Korrelation mit Messungen aus Schnittbildgebungsverfahren (CT und MRT) nachgewiesen haben^{133–135}. Nachteile der DXA sind die eingeschränkte Reproduzierbarkeit der Messungen aufgrund der je nach Hersteller variierenden Geräte (Technik, Software, Modelle), die technisch begrenzte Anwendbarkeit bei Adipösen sowie die Kontraindikation bei Schwangeren¹²⁸.

5.7.2.3. Computertomographie

Die moderne Spiral-CT ermöglicht die Erzeugung dreidimensionaler Bilddaten und basiert auf dem Prinzip der unterschiedlichen Abschwächung von Röntgenstrahlung durch die einzelnen Gewebe (ausgedrückt in Hounsfield-Einheiten), was eine Abgrenzung des Fettgewebes ermöglicht¹²³. Zahlreiche methodische Verfahren existieren aktuell zur Fettquantifizierung, diese reichen von einer zeitaufwendigen manuellen softwaregestützten Segmentierung oder der Beschränkung auf nur wenige repräsentative Schichten bis hin zur vollautomatischen

Volumenmessung auf Basis von 3D-Datensätzen mittels neuartiger Softwaretools^{136,137}. Aufgrund der hohen Strahlendosis wird die Fettquantifizierung mittels CT jedoch oft nur im Setting von (retrospektiven) Studien herangezogen und findet bevorzugt Anwendung für die Ermittlung des abdominellen viszeralen Fetts^{96,128}. Für letzteres wird die CT zusammen mit der MRT heute oft als Goldstandard angesehen^{123,138}.

5.7.2.4. Hydrodensitometrie und Air-Displacement-Plethysmographie

Die Ganzkörper-Densitometrie, welche die Hydrodensitometrie (auch als Unterwasserwiegen bezeichnet) und die Luftverdrängungsplethysmographie (englisch: air displacement plethysmography, ADP) umfasst, ist ein klassisches Verfahren zur Dichtemessung des Körpers und kann die Körperzusammensetzung auf der Grundlage des 2-Kompartiment-Modells ermitteln¹³⁹ (siehe Abbildung 2).

Bei der Hydrodensitometrie wird die zu untersuchende Person an Land und während des vollständigen Untertauchens in einem Wasserbad gewogen. Aufgrund der unterschiedlichen Dichte von Fett, fettfreier Masse und Wasser und den daraus resultierenden unterschiedlichen Auftriebs- und Verdrängungsverhalten kann nach dem archimedischen Prinzip und nach Korrektur für luftgefüllte Organe (Lunge, Darm) auf die Körperzusammensetzung rückgeschlossen werden und das Gesamtkörperfett quantifiziert werden¹²³. Obwohl die Hydrodensitometrie noch immer als Standardreferenz für die Bestimmung des Körpervolumens fungiert¹³⁹, findet sie meist nur in der Forschung Anwendung, da es sich um ein zeit- und kostenintensives Verfahren handelt und das Ergebnis stark von der Compliance der zu untersuchenden Person abhängig ist^{96,128}.

Die ADP basiert auf einem ähnlichen Prinzip wie die Hydrodensitometrie. Die Bestimmung des Körpervolumens erfolgt indirekt durch Messung des verdrängten Luftvolumens in einer geschlossenen Kammer. Aus dem Körpervolumen und dem ebenfalls gemessenen Körpergewicht kann dann die Dichte und sekundär der Körperfettgehalt berechnet werden¹⁴⁰. In einer Studie von 2014 wurden Fettwerte aus der ADP mit denen aus Ganzkörper-MRTs verglichen und zeigten eine starke Korrelation¹⁴¹.

Nachteile der Hydrodensitometrie und ADP sind die Störanfälligkeit gegenüber individuellen Veränderungen der Knochendichte und des Wassergehalts sowie die fehlende Möglichkeit, regionales Fett bestimmen zu können¹²³.

5.7.2.5. Dilutionsmethoden und ⁴⁰Kalium-Messung

Die Verdünnungstechniken werden hauptsächlich zur Ermittlung des Körperwassers auf Basis des 2-Kompartiment-Modells angewandt (siehe Abbildung 2). Hierbei werden der zu untersuchenden Person Tracer wie Deuterium oder Tritium appliziert und nach wenigen Stunden deren Konzentration im Blut und Urin gemessen, wodurch aufgrund der spezifischen Verdünnungseigenschaften der Tracer das Gesamtkörperwasser bestimmt werden kann. Unter der standardmäßigen Annahme, dass das Gesamtkörperwasser circa 73 % der Magermasse entspricht, kann bei Kenntnis des Körpergewichts schließlich auf die Fettmasse rückgeschlossen werden¹⁴².

Eine Sonderform stellt die ⁴⁰Kalium-Messung dar. Sie basiert auf dem 3-Kompartiment-Modell sowie auf der Annahme, dass Fettgewebe Kalium-frei ist und sich ca. 98 % des Gesamtkörper-Kaliums innerhalb der Körperzellmasse befinden¹⁴³. Nach Applikation des radioaktiven Isotops ⁴⁰Kalium kann dessen Aktivität in einer Ganzkörper-Zählkammer bestimmt werden und somit auf die Körperzellmasse rückgeschlossen werden, womit im Anschluss Mager- und Fettmasse berechnet werden können¹⁴⁴.

Die Dilutionsmethoden und die ⁴⁰Kalium-Messung sind aufwendige Verfahren und nicht immer verfügbar. Zudem sind sie, wie auch die BIA und die densitometrischen Verfahren, anfällig gegenüber Veränderungen des Hydrationszustandes des Körpers, z. B. im Rahmen von Erkrankungen⁹⁶.

5.8. Messmethoden zur Quantifizierung von Fettkonzentrationen in Leber und Pankreas

5.8.1. Biopsie

Sowohl für die Diagnosesicherung einer Leberverfettung als auch zum Nachweis einer Pankreassteatose wird die Biopsie als Goldstandard angesehen^{57,61,145}.

Eine Steatosis hepatis liegt vor, wenn mikroskopisch mehr als 5 % der Hepatozyten eine zytoplasmatische Lipidakkumulation aufweisen¹⁴⁵. Die Histologie ermöglicht darüber hinaus eine exakte Graduierung der Steatose sowie eine Abklärung des Vorhandenseins bzw. Ausmaßes einer möglichen Steatohepatitis bzw. Leberfibrose¹⁴⁵. Die Indikation zur Leberbiopsie sollte stets im klinischen Kontext gestellt werden und die Durchführung nur dann erfolgen, wenn sich daraus eine therapeutische Konsequenz ergibt¹⁴⁶.

Die histologische Untersuchung des Pankreasgewebes ermöglicht zum einen die Unterscheidung zwischen einer intra- und interlobulären Adipozyten-Infiltration und zum anderen den Nachweis einer intrazellulären Lipidakkumulation (in Azinuszellen oder Inselzellen)^{57,147}. Die Menge an Pankreasfett kann dabei mittels subjektiver Scoring-Systeme, computergestützter morphometrischer Analysen oder biochemischer Assays bestimmt werden^{148,149}. Im Gegensatz zur Steatosis hepatis gibt es aufgrund des Mangels an menschlichen In-vivo-Biopsie-Studien bis heute keinen anerkannten Grenzwert für eine pathologische Pankreassteatose (in einer Meta-Analyse von 2017 wurde ein oberer Grenzwert von 6,2 % für eine normale Fettkonzentration ermittelt, Biopsie-Studien waren jedoch ausgeschlossen⁵⁹).

Sowohl bei der Leber- als auch bei der Pankreasbiopsie handelt es sich um invasive Verfahren, die das Risiko von Komplikationen wie Blutungen oder Infektionen mit sich bringen. Dies stellt den Hauptnachteil dar und ist ursächlich dafür, dass Biopsien zur Fettquantifizierung weder in der klinischen Routine, noch in longitudinalen Studien angewandt werden. Ein weiterer Nachteil ist, dass regionale Unterschiede bezüglich der Fettakkumulation innerhalb des Organs, welche im Pankreas häufig gesehen werden, mittels weniger Stanzbiopsien nicht abgebildet werden und somit eine relevante Steatose übersehen werden kann¹⁵⁰.

5.8.2. Sonographie

Die Sonographie fungiert als klinisches Standardverfahren für die Detektion einer Steatosis hepatis¹⁴⁵. Eine Leberverfettung fällt meist auf, wenn sich das Leberparenchym hyperechogen im Vergleich zu dem der rechten Niere zeigt¹⁵¹. Die Einteilung in Schweregrade (Grad 0–4) erfolgt dann anhand von Kriterien wie der Echointensität des Parenchyms oder Visualisierbarkeit der intrahepatischen Gefäße¹⁵². Die Sensitivität des Ultraschalls für den Nachweis einer Lebersteatose (validiert anhand der Biopsie) ist mit ca. 60 % eher gering, sie steigt jedoch mit zunehmendem Schweregrad der Steatose¹⁵³.

Eine Pankreaslipomatose kann sonographisch nachgewiesen werden, wenn sich das Parenchym des Pankreas im Vergleich zu dem der Milz oder Niere hyperechogen präsentiert, wobei ein isoechogenes Signal zum umliegenden retroperitonealen Fett eine besonders ausgeprägte Pankreassteatose anzeigt¹⁵⁴. Eine entscheidende Einschränkung ist, dass das Pankreas durch den konventionellen abdominalen Ultraschall oft nicht adäquat dargestellt werden kann, da es durch luftgefüllte gastrointestinale Strukturen verdeckt wird oder ein mangelhafter Tiefenkontrast aufgrund von Adipositas vorliegt⁶¹. Der endoskopische Ultraschall kann dieses Problem umgehen, stellt jedoch ein invasives Verfahren dar. Ein weiterer Nachteil ist, dass

fibrotische Pankreasveränderungen sonographisch ebenfalls hyperechogen imponieren und somit fälschlicherweise als Fett interpretiert werden können⁵⁷.

Die Qualität einer sonographischen Untersuchung ist stark vom Untersucher, vom Gerät sowie von der Anatomie und Compliance der zu untersuchenden Person abhängig. Darüber hinaus sind exakte Fettquantifizierungen bis heute nicht möglich, was den Ultraschall unter Berücksichtigung aller genannten Punkte zu einem für die klinische Praxis unzureichenden Verfahren bezüglich Fettquantifizierungen macht.

5.8.3. Computertomographie

Die computertomographische Beurteilung einer Steatose eines Organs basiert auf der, je nach Ausmaß der Verfettung, unterschiedlichen „Röntgendichte“ des Parenchyms, die sich durch Veränderungen der Hounsfield-Einheiten (HE) ausdrückt.

Eine Steatosis hepatis liegt in der nativen CT vor, wenn das Leberparenchym mindestens 10 HE weniger als das der Milz oder generell weniger als 40 HE aufweist¹⁵⁵. Die in der klinischen Routine deutlich häufiger angewandte kontrastmittelgestützte CT weist entsprechend angepasste Grenzwerte auf und ist bezüglich ihrer Sensitivität stark von der technischen Umsetzung der Untersuchung abhängig^{155,156}. Die Dual-Energy-CT, die zwei unterschiedliche Energieniveaus nutzt, um die verschiedenen chemischen Gewebeeigenschaften herauszuarbeiten, zeigte bezüglich der Detektion einer Lebersteatose in mehreren Studien keine Überlegenheit im Vergleich zur konventionellen CT¹⁵¹. Ähnlich wie die Sonographie bietet die CT eine unzureichende Sensitivität für geringe Lebersteatose-Grade, kann jedoch eine schwere Steatose mit einer höheren Wahrscheinlichkeit als solche identifizieren^{153,157}. Zu konstatieren ist, dass parenchymatöse Veränderungen wie bei einer Leberzirrhose, hereditären Hepatopathien oder im Rahmen einer Amiodaron-Therapie zu veränderten Dichtewerten führen und somit fälschlicherweise als Steatosis hepatis interpretiert werden könnten¹⁵⁷.

Weniger umfangreich ist die Datenlage bezüglich der computertomographischen Untersuchung einer Pankreassteatose. Methodische Herangehensweisen hierfür sind die Ermittlung von durchschnittlichen Dichtewerten des Pankreasparenchyms und des Milzparenchyms in spezifischen Regionen (englisch: regions of interest, ROIs), womit anschließend die Differenz bzw. der Quotient beider Organ-Dichtewerte berechnet wird^{154,158,159}. Eine andere Studie kalkulierte auf Basis der unterschiedlichen Dichtewerte das Verhältnis der Volumina von Pankreasparenchym zu intraparenchymatösem Pankreasfett¹⁶⁰. Trotz der nachgewiesenen signifikanten Korrelation von Pankreasfettwerten aus der CT mit exakten Biopsiedaten¹⁵⁸ ist zu

beachten, dass fokale Verfettungen oft schlecht von soliden Pankreastumoren oder zystischen Neoplasien unterschieden und im Falle einer diffusen nodulären Verfettung insbesondere in kontrastmittelgestützten Scans schlecht abgegrenzt werden können¹⁶¹.

Die hohe Strahlenbelastung abdomineller CT-Scans sowie die fehlende Möglichkeit, exakte prozentuale Fettquantifizierungen durchzuführen, sind weitere allgemeine Nachteile dieser Modalität.

5.8.4. Magnetresonanztomographie und Magnetresonanzspektroskopie

Für die Fettquantifizierung in Organen werden Magnetresonanz (MR)-basierte Verfahren mit den heutzutage meist angewandten Chemical-Shift-Sequenzen sowie der Protonen-Magnetresonanzspektroskopie (¹H-MRS) von der Mehrzahl der Autoren als nicht-invasive Methoden der Wahl angesehen^{57,97,162,163}.

Zahlreiche MRT-Sequenzen wurden in den vergangenen Jahrzehnten für die Quantifizierung von Fettkonzentrationen in Organen entwickelt und modifiziert. Hierbei haben sich zuletzt vor allem zwei- und dreidimensionale Chemical-Shift-Gradientenecho-Sequenzen wie die mDixon Quant (Philips), DIXON FQ (Siemens) oder IDEAL IQ (GE Healthcare) durchgesetzt^{58,151,164,165}. Durch derartige Sequenzen kann z. B. das Abdomen in unter 20 Sekunden während eines einzigen Atemhaltekommandos gescannt werden. Das Prinzip des „chemical shift“ beruht auf der Tatsache, dass Protonen in Wasser und Protonen in Lipiden unterschiedliche Resonanzfrequenzen aufweisen (Differenz bei 3 Tesla: 420 Hz bzw. 3,3 ppm)¹⁶⁶. Die Chemical-Shift-Sequenzen erzeugen „in-phase“- und „out-of-phase“-Bilder, aus denen durch Addition bzw. Subtraktion „water-only“- und „fat-only“-Bilder gewonnen werden können. Auf Basis der „fat-only“-Bilder erfolgt dann die Rekonstruktion einer „fat fraction map“, welche das Fettverteilungsmuster farblich visualisiert und die Berechnung des Fettgehalts innerhalb definierbarer „regions of interest“ ermöglicht¹⁶⁵ (siehe Abbildung 4).

Die ebenfalls auf dem Phänomen des „chemical shift“ basierende ¹H-MRS kann die Konzentration verschiedener Gewebemetabolite aufgrund ihrer charakteristischen Frequenz innerhalb eines bestimmten Volumens (Voxel) grafisch darstellen¹⁶⁷. Steatotische Organe zeigen in der ¹H-MRS bei 3 Tesla einen charakteristischen Wasser-Peak bei 4,7 ppm und mehrere Lipid-Peaks mit einem Hauptsignal (Methylen) bei 1,3 ppm¹⁶⁸. Aus dem Verhältnis der Amplituden oder Flächen unter den Peaks kann dann die „fat fraction“ kalkuliert werden^{90,92,164} (siehe Abbildung 5).

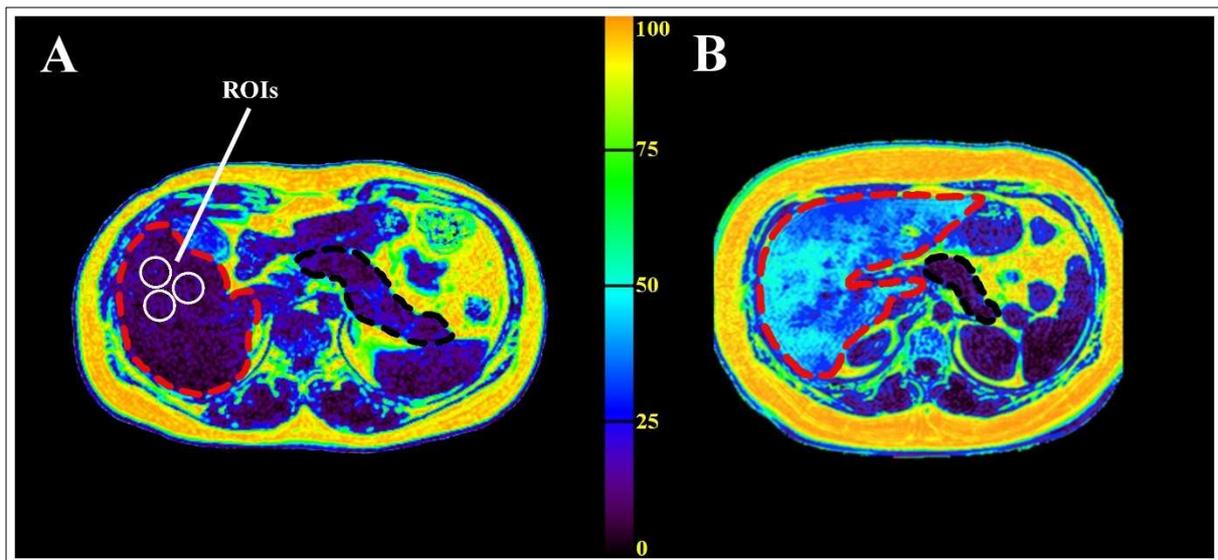


Abbildung 4: Fat fraction maps der Leber (rote gestrichelte Linie) und des Pankreas (schwarze gestrichelte Linie) von zwei verschiedenen Probandinnen. Durch manuelle Definition von „regions of interest“ (ROIs) kann der Fettgehalt des Organs an bestimmten Stellen berechnet werden. Säule im Zentrum als visuelle Referenz für den Fettgehalt in Prozent. Im Vergleich zu Probandin A weist die Leber von Probandin B einen deutlich höheren Fettgehalt auf. Zu beachten ist auch die ausgeprägte Inhomogenität der Leberverfettung bei Probandin B.

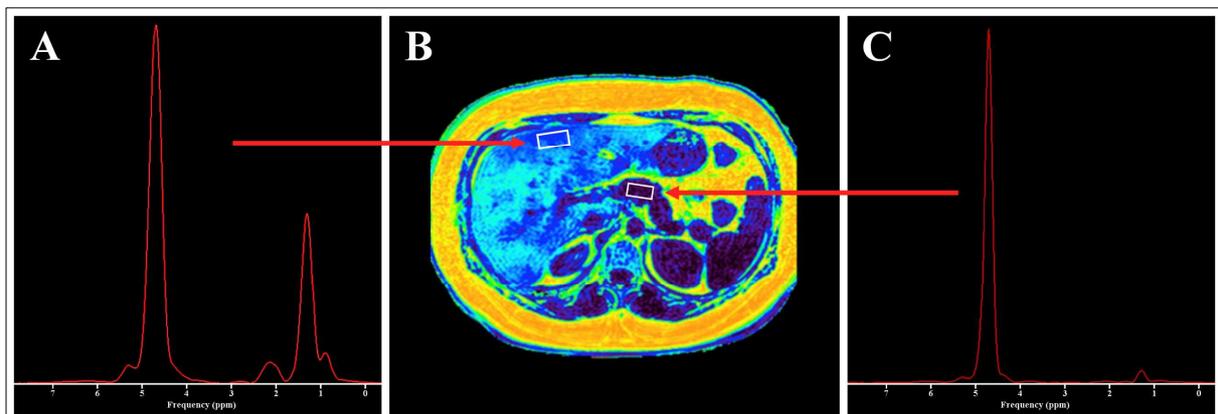


Abbildung 5: ^1H -MRS der Leber (A) und des Pankreas (C). Der Wasser-Peak befindet sich bei 4,7 ppm, der Lipid-Peak bei 1,3 ppm. Vor Beginn der Messung muss das Voxel (hier nur zweidimensional als weißes Kästchen dargestellt) positioniert und dessen Größe definiert werden (B).

Für die Fettquantifizierung in der Leber wird die ^1H -MRS heute oft als Goldstandard der Bildgebung betrachtet^{97,151,169}, in Biopsie-Validierungsstudien wurde eine Sensitivität zwischen 80 und 91 % angegeben^{153,170}. Dennoch zeigen die neueren Chemical-Shift-Sequenzen im direkten Vergleich mit der ^1H -MRS gleichwertig valide Messwerte¹⁷¹⁻¹⁷⁴ und korrelieren signifikant mit histopathologischen Analysen^{175,176}, was sie insgesamt zu einer potenziellen Alternative macht. Zu beachten ist, dass relevante Unterschiede bezüglich der

Fettkonzentration zwischen den beiden Leberlappen und einzelnen -segmenten bestehen können¹⁷⁷ (siehe Abbildung 4B). Da multiple Messungen notwendig sind, um diese Heterogenität abzubilden, dies jedoch bei der ¹H-MRS technisch nur eingeschränkt umsetzbar ist, erfolgt meist nur eine standardisierte Einzelmessung im Lebersegment VII^{86,151,172,178}. Chemical-Shift-Bilder erlauben beliebig viele „region of interest“-Messungen innerhalb des gesamten Organs und spiegeln daher den tatsächlichen durchschnittlichen Fettwert besser als die ¹H-MRS wider. In einer Dixon-MRT-Studie von 2017 wurde gezeigt, dass der gesamte Leberfettgehalt am besten durch die Bildung des Mittelwerts aus den Segmenten IV und V abgeschätzt wird¹⁷⁷.

Für die Quantifizierung des Pankreasfetts hat sich bisher keine der beiden gängigen MR-Methoden als Standard etabliert. Die ¹H-MRS wurde hierfür erstmals 2007 angewandt⁸⁵ und anschließend auch anhand von biochemischen¹⁴⁸ bzw. histologischen Analysen¹⁷⁹ validiert. Eine zunehmende Zahl an Studien verwendete in den letzten 15 Jahren stattdessen die Chemical-Shift-Sequenzen, wobei hier von Autoren ebenfalls eine gute Übereinstimmung mit histologischen Messungen¹⁸⁰ sowie teils sogar eine Überlegenheit gegenüber der ¹H-MRS gezeigt werden konnte^{91,169}. Einige Forscher sehen den Hauptnachteil der ¹H-MRS in der Tatsache, dass das Fettsignal des MR-Spektrums aufgrund der atemabhängigen Bewegung des Pankreas sowie der geringen Größe und unregelmäßigen Konfiguration des Organs durch Interferenz mit dem umgebenden viszeralem Fettgewebe verfälscht werden kann^{38,169}. Zudem kann die Single-Voxel-MRS (analog zur Leber) bei inhomogen verfetteten Pankreata falsche Messwerte liefern⁹¹. Weder die ¹H-MRS noch die Chemical-Shift-Sequenzen sind in der Lage, zu unterscheiden, ob eine Lipidakkumulation innerhalb der Langerhans-Inseln oder außerhalb dieser vorliegt⁸⁹. Dies wäre jedoch für die weitere Erforschung von Mechanismen der β -Zell-Lipotoxizität hilfreich.

Weitere allgemeine Einschränkungen der ¹H-MRS sind die vergleichsweise lange Akquisitionszeit (mehrere Minuten im Vergleich zu wenigen Sekunden bei Chemical-Shift-Sequenzen)¹⁸¹, der Bedarf an hoher Expertise für die Durchführung der Messung sowie die eingeschränkte Verfügbarkeit¹⁶⁹. Zu den allgemeinen Nachteilen der Chemical-Shift-Sequenzen zählen die Möglichkeit der eingeschränkten Reproduzierbarkeit aufgrund von technischen Unterschieden wie der Magnetfeldstärke (1,5 versus 3 Tesla), dem Sequenz-Hersteller oder der Rekonstruktionsmethode, sowie die leichte Unterschätzung von hohen Steatose-Graden¹⁷⁴.

5.9. PPS-Diab Studie

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden im Rahmen der PPS-Diab Studie (Akronym für *Prädiktion, Prävention* und *Subklassifikation* von Gestations- und Typ-2-Diabetes) erhoben. PPS-Diab ist eine monozentrische prospektive Kohortenstudie, die an der Medizinischen Klinik des LMU Klinikums in München seit November 2011 durchgeführt wird. Im Fokus der Studie befinden sich Frauen mit Zustand nach GDM. Diese haben, wie bereits vorher aufgezeigt, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes innerhalb weniger Jahre nach der Schwangerschaft. Da sich der GDM nach der Entbindung meist reversibel zeigt und sich somit ein Zeitfenster für Untersuchungen in Normoglykämie eröffnet, sind Probandinnen mit Zustand nach GDM geeignet, die Übergänge in Prädiabetes und manifesten Typ-2-Diabetes engmaschig zu verfolgen. Die übergeordneten Ziele der Studie sind die Identifikation neuer Prädiktionsfaktoren für Typ-2-Diabetes, die Klassifikation von Subgruppen des Diabetes-Risikophänotyps und die Evaluation subgruppenspezifischer Präventionsmaßnahmen.

Eingeschlossen wurden Frauen mit Zustand nach insulinpflichtigem Gestationsdiabetes nur, wenn Informationen über die Art der Therapie während der Schwangerschaft vorhanden waren und für die Kontrollgruppe nur Frauen, bei denen Informationen über den Blutzucker während der Indexschwangerschaft vorlagen (Normoglykämie während der Schwangerschaft). Ausgeschlossen wurden Probandinnen mit einem Alter unter 18 Jahren, einer bestehenden Schwangerschaft, einer chronischen Allgemeinerkrankung, jeglicher Dauermedikation außer L-Thyroxin und hormoneller Kontrazeption, Alkohol- und Drogenabusus und „Vollem Stillen“ (Einschluss erst, wenn zumindest zugefüttert wurde).

Die Diagnose eines GDM basierte auf einem oralen Glukosetoleranztest nach der 23. Schwangerschaftswoche gemäß den IADPSG-Kriterien.

Die Baselinevisite umfasste insgesamt 304 Probandinnen und wurde 3–16 Monate nach der Entbindung durchgeführt, wobei das Verhältnis von Frauen mit Zustand nach insulinpflichtigem GDM zu Kontrollen ungefähr 2:1 war. Anschließend erfolgten jährliche Follow-up-Visiten bis zum Erreichen des 58.–63. Monats nach Entbindung oder einer zwischenzeitlichen Diagnose eines manifesten Typ-2-Diabetes.

Die Baselinevisite bestand aus Anamnese mit Fragebögen, körperlicher Untersuchung mit Erhebung anthropometrischer Daten (Gewicht, Körpergröße, BMI, Taillenumfang, Hüftumfang, Taille-Hüft-Quotient), BIA, Nüchternblutentnahme, orale Glukosetoleranztest und optional Spiroergometrie. Innerhalb der ersten vier Wochen nach Beginn der Baselinevisite

wurde bei den Probandinnen an einem separaten Tag fakultativ eine MRT-Untersuchung, ein intravenöser Glukosetoleranztest und ein hyperinsulinämischer euglykämischer Clamp durchgeführt.

Die Publikationen in dieser Arbeit basieren ausschließlich auf Daten der Baselinevisite. Rottenkolber et al.¹⁸² publizierten 2015 eine ausführliche Methodenbeschreibung der Baselinevisite, auf die an dieser Stelle für weitere Informationen verwiesen sei.

5.10. Beitrag des Autors

Studie 1: No Correlation of Pancreatic Fat and β -Cell Function in Young Women With and Without a History of Gestational Diabetes

Popp D, Aertsen S, Luetke-Daldrup C, Coppenrath E, Hetterich H, Saam T, Rottenkolber M, Seissler J, Lechner A, Sommer NN. No Correlation of Pancreatic Fat and β -Cell Function in Young Women With and Without a History of Gestational Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Sep 1;103(9):3260-3266.

Der Autor verfasste das Manuskript der Publikation und überarbeitete Korrekturvorschläge selbständig unter Supervision der promovierten Betreuer. Als Teil der radiologischen Arbeitsgruppe der PPS-Diab Studie führte er die MRT-Ganzkörpermessungen der Probandinnen eigenständig durch. Hierbei erhob er Bildmaterial zur Quantifizierung von Gesamtkörperfett, subkutanem Fett, intraabdominellem viszeralen Fett und Fettkonzentrationen in Organen (Pankreas, Leber, Unterschenkelmuskeln). Der Autor ermittelte anschließend die absolute Menge des Gesamtkörperfetts, subkutanen Fetts und intraabdominellen viszeralen Fetts manuell mittels einer Segmentierungssoftware (SliceOmatic Version 4.3, TomoVision, Magog, Kanada). Die Ergebnisse wurden vor Einarbeitung in die statistischen Analysen durch eine Radiologin/einen Radiologen mit mehrjähriger MRT-Erfahrung validiert. In dieser Publikation wurden nur das Pankreasfett (aus mDixon-Sequenz), Leberfett (aus mDixon-Sequenz) und intraabdominelle viszerale Fett berücksichtigt.

Studie 2: Measurement of total and visceral fat mass in young adult women: A comparison of MRI with anthropometric measurements with and without bioelectrical impedance analysis

Froelich MF, Fugmann M, Lütke Daldrup C, Hetterich H, Coppenrath E, Saam T, Ferrari U, Seissler J, **Popp D**, Lechner A, Sommer NN. Measurement of total and visceral fat mass in young adult women: A comparison of MRI with anthropometric measurements with and without bioelectrical impedance analysis. *Br J Radiol.* 2020; 93(1110): 20190874.

Analog zur vorangegangenen Publikation führte der Autor die MRT-Messungen durch und wertete anschließend die Daten aus. In dieser Veröffentlichung wurden nur das Gesamtkörperfett, das gesamte intraabdominelle viszerale Fett und das periumbilikale viszerale Fett verwendet. Letzteres wurde im Rahmen der manuellen Segmentierung mittels einer Einzelschicht ermittelt.

6. Originalpublikationen

6.1. No Correlation of Pancreatic Fat and β -Cell Function in Young Women With and Without a History of Gestational Diabetes

Daniel Popp, Stephanie Aertsen, Charlotte Luetke-Daldrup, Eva Coppenrath, Holger Hetterich, Tobias Saam, Marietta Rottenkolber, Jochen Seissler, Andreas Lechner, Nora N Sommer

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 103, Issue 9, September 2018, Pages 3260–3266, <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00187>

Akzeptiert: 21.06.2018

Veröffentlicht: 26.06.2018

No Correlation of Pancreatic Fat and β -Cell Function in Young Women With and Without a History of Gestational Diabetes

Daniel Popp,¹ Stephanie Aertsen,^{2,3,4} Charlotte Luetke-Daldrup,¹ Eva Coppenrath,¹ Holger Hetterich,¹ Tobias Saam,¹ Marietta Rottenkolber,^{2,3,4} Jochen Seissler,^{2,3,4} Andreas Lechner,^{2,3,4*} and Nora N. Sommer^{1*}

¹Klinik und Poliklinik für Radiologie, Ludwig Maximilians University Hospital, 80336 Munich, Germany; ²Diabetes Research Group, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Ludwig Maximilians University Hospital, 80336 Munich, Germany; ³Clinical Cooperation Group Type 2 Diabetes, Helmholtz Zentrum München, 85764 Neuherberg, Germany; and ⁴Deutsches Zentrum für Diabetesforschung, 85764 Neuherberg, Germany

Context: Pancreatic steatosis may contribute to β -cell dysfunction in type 2 diabetes (T2D), but data are controversial. Women who had gestational diabetes mellitus (GDM) are at high risk for developing T2D.

Objective: To examine the association of pancreatic fat content with early/first-phase insulin secretion (as markers of β -cell function).

Design: Cross-sectional analysis of a subcohort of the monocentric, prospective cohort study titled Prediction, Prevention, and Subclassification of Type 2 Diabetes.

Setting: Ludwig Maximilians University Hospital, Munich, Germany.

Participants: Ninety-seven women, 3 to 16 months after pregnancy [41 normoglycemic women post-GDM, 19 women post-GDM with pathological glucose metabolism, and 37 normoglycemic women after a normoglycemic pregnancy (controls)].

Main Outcome Measures: Correlation of MRI-measured pancreatic fat content with early insulin release in an oral glucose tolerance test (OGTT) [insulin increment within the first 30 minutes of the OGTT (IR30)] and first-phase insulin response (FPIR) in an intravenous glucose tolerance test (n = 65), both adjusted for insulin sensitivity index (ISI).

Results: Pancreatic fat content did not correlate with IR30 and FPIR adjusted for ISI. It correlated positively with body mass index, waist circumference, liver fat, and intraabdominal fat volume.

Conclusion: Pancreatic fat content does not correlate with β -cell function in a cohort of young women with different degrees of T2D risk. (*J Clin Endocrinol Metab* 103: 3260–3266, 2018)

In combination with a progressive decrease in β -cell function (1), insulin resistance characterizes type 2 diabetes (T2D). Sharing pathophysiologic mechanisms with T2D (2), gestational diabetes mellitus

(GDM) is a transient disturbance of glucose metabolism during pregnancy. Consequently, GDM indicates a high risk of subsequent, permanent T2D. Twenty or more percent of women with GDM

ISSN Print 0021-972X ISSN Online 1945-7197
Printed in USA
Copyright © 2018 Endocrine Society
Received 23 January 2018. Accepted 21 June 2018.
First Published Online 26 June 2018

*These authors contributed equally to this study and share last authorship.
Abbreviations: BMI, body mass index; DI, disposition index; FPIR, first-phase insulin response; GDM, gestational diabetes mellitus; IR30, insulin increment within the first 30 minutes of the oral glucose tolerance test; ISI, insulin sensitivity index; iDI, intravenous disposition index; IVGTT, intravenous glucose tolerance test; MRS, magnetic resonance spectroscopy; NGT, normal glucose tolerance; OGTT, oral glucose tolerance test; pGDM, post-gestational diabetes mellitus; PGT, pathological glucose tolerance; PPS-Diab study, Prediction, Prevention, and Subclassification of Type 2 Diabetes study; ROI, region of interest; T2D, type 2 diabetes.

develop overt T2D within 10 years after the index pregnancy (3).

The hallmark of β -cell dysfunction in T2D is reduced first-phase insulin secretion (4). Various factors have been implicated in the development of this dysfunction, in particular genetic risk, increased age, obesity, physical inactivity, glucotoxicity, and lipotoxicity (5). The last factor, lipotoxicity, has been linked to intrapancreatic fat deposition (6). Nonadipose tissues, such as liver, skeletal muscle, heart, and also the pancreas, can accumulate triglycerides and other lipids, a process seen in many obese individuals (6). This intraorgan fat contributes to insulin resistance, particularly of the liver, and can lead to organ inflammation and damage, exemplified by nonalcoholic fatty liver disease (7).

The role of pancreatic lipid accumulation in the development of β -cell dysfunction continues to be debated. In Zucker diabetic fatty rats, triglyceride overload in the pancreatic islets fosters hyperglycemia and β -cell loss (8). In humans, pancreatic fat content correlates negatively with β -cell function in several cohorts (9–11), and fat deposition in the pancreas was associated with diabetes (12–15) and prediabetes (14) in some studies. However, others have found neither a negative correlation of pancreatic fat content with β -cell function (10, 16–18) nor the association of pancreatic fat with glycemic state (19, 20).

These divergent findings may in part be the result of difficulties to accurately quantify intrapancreatic fat. The pancreas is not generally accessible to biopsy and the standard noninvasive imaging techniques (abdominal ultrasonography, computed tomography, and routine MRI) lack sensitivity and accuracy (21). Single-voxel (^1H) magnetic resonance spectroscopy (MRS) has been used as an alternative in most human studies to date, but it is susceptible to errors due to the small size of the organ and its surrounding fat tissue. Breathing artifacts can be a particular problem with this technique (21). Newer techniques, such as modified Dixon-based MRI, offer significant advantages over MRS: shorter acquisition and postprocessing times, as well as no need of high-level operator expertise in voxel placement. These methods are also sufficiently sensitive and avoid motion artifacts by a single breath-hold technique and manual segmentation (15, 22, 23).

In this study, we applied a modified two-point Dixon MRI technique to quantify pancreatic fat content in a cohort of young women after a recent pregnancy with and without gestational diabetes. We examined whether pancreatic fat correlated with early/first-phase insulin release as markers of adequate β -cell function.

Materials and Methods

Study design

This study was performed as a cross-sectional analysis in the course of the prospective, monocenter observational study titled Prediction, Prevention, and Subclassification of Type 2 Diabetes (PPS-Diab) (24). The study population consisted of women 3 to 16 months after a pregnancy complicated by GDM [post-GDM (pGDM)] or after a normoglycemic pregnancy (control subjects) at a ratio of ~2:1. The participants were recruited consecutively at the Diabetes Center and the obstetrics department of the University Hospital (Klinikum der Universitaet Muenchen) in Munich, Germany. All participants provided written informed consent and the study protocol was approved by the Ethics Committee of the Ludwig Maximilians University (Munich, Germany).

Participants

The diagnosis of GDM was based on a 75-g oral glucose tolerance test (OGTT) during pregnancy. The cutoff values for GDM were 92/180/153 mg/dL plasma glucose following the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study recommendations (25). Women could participate as control subjects when they had no history of GDM in any previous pregnancy and either a normal 75-g OGTT or a normal 50-g screening OGTT (<135 mg/dL plasma glucose, $n = 3$) after the 23rd week of gestation. All data used in this analysis were collected at the baseline visit of the PPS-Diab study that occurred 3 to 16 months after the index pregnancy. A postpartum visit with a 75-g OGTT is recommended for all women with GDM in Germany.

Anthropometrical and clinical measurements

Anthropometrics, clinical, and clinical chemistry data were obtained as described previously (24). We used the definitions of the American Diabetes Association (26) to distinguish between participants with normal glucose tolerance (NGT) and those with pathological glucose tolerance (PGT); that is, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, or newly diagnosed T2D (during the study visit).

Fat fraction measurements with MRI

In addition to the basic examination, all study participants were invited for a whole-body MRI study (3 Tesla system, Ingenia or Achieva; Philips Health Care, Best, Netherlands). Liver and pancreatic fat content were derived from fat-fraction maps based on fat/water images of a single breath-hold modified two-point Dixon sequence (repetition time 4.1 ms, first echo time 1.5 ms, second echo time 2.7 ms, flip angle 5° , slice thickness 5 mm, 184×170 matrix, $320 \times 300 \times 200$ field of view, breath-hold time ~12 seconds). In the pancreas, three regions of interest (ROIs) with sizes of ~70 to 90 mm² each were placed in each of the three anatomic parts of the organ, that is, caput, corpus, and cauda, so that a total number of nine measurements resulted. Care was taken to avoid the surrounding visceral fat, greater regions of intrapancreatic adipose tissue infiltration, as well as visible vascular and ductal structures. Medians and means for the whole pancreas were calculated. ROIs with sizes of ~120 to 150 mm² each were placed in three different sites of segment VII in the right liver lobe, avoiding visible vascular structures, and the median was calculated. Three-dimensional mDixon whole-body sequences were obtained and postprocessed with the software SliceOmatic 4.3 rev. 11 (TomoVision, Magog,

QC, Canada) to quantify subcutaneous and visceral adipose tissue volume as described in more detail previously (24)].

OGTT

All study subjects received a 75-g OGTT. The Matsuda insulin sensitivity index (ISI) was calculated as described previously (27) and validated against hyperinsulinemic/euglycemic clamps (24) in a subgroup of participants. The insulin increment within the first 30 minutes of the OGTT (IR30) was used as an approximation of first-phase insulin secretion in the OGTT. This was previously validated with intravenous glucose tolerance tests (IVGTTs) in a subgroup of study participants and yielded a better correlation than the insulinogenic index (24). The disposition index (DI) was calculated as $IR30 \times ISI$ (28).

IVGTT

We invited all participants to also return for an IVGTT on a separate day. This was executed as described previously (24). First-phase insulin response (FPIR) was calculated as the incremental area under the insulin curve during the first 10 minutes after glucose injection. An intravenous DI (ivDI) was calculated as $FPIR \times ISI$.

Statistical analyses

The primary outcome measures were the correlations of pancreatic fat content with early insulin release in an OGTT (IR30) and first-phase insulin response in an IVGTT (FPIR; $n = 65$), both adjusted for ISI.

All metric and normally distributed variables are reported as mean \pm SD; nonnormally distributed variables are reported as median (first quartile to third quartile), and categorical variables are reported as frequency (percentage). To compare groups, the Kruskal–Wallis test and a Dunn *post hoc* test were used for metric variables and the χ^2 or Fisher exact test was used for categorical variables. P values of <0.05 were considered statistically significant. Spearman correlation coefficients (ρ) and partial correlation coefficients were calculated for the correlation analyses. All statistical calculations were performed using SAS (version 9.3; SAS Institute) or R (version 3.1.3; www.R-project.org).

Results

Baseline characteristics

Complete pancreatic fat measurements were obtained from 102 women. We excluded five participants, two because of a diagnosis of type 1 diabetes, one because of overt hyperthyroidism at the time of the study visit, and two because of an abnormal OGTT at the study visit despite a history of a normoglycemic pregnancy. The final cohort consisted of 97 women, 41 normoglycemic women pGDM (pGDM/NGT), 19 women pGDM with pathological glucose metabolism (pGDM/PGT), and 37 normoglycemic women after a normoglycemic pregnancy (controls). The mean age was 35.5 ± 4 years and subjects were examined at an average of 9.6 ± 2.9 months after delivery. Compared with controls, women pGDM/PGT had a higher body mass index (BMI), waist circumference, systolic blood pressure, high-sensitive C-reactive protein,

γ -glutamyltransferase, and triglycerides, as well as a lower high-density lipoprotein cholesterol, ISI, DI, and ivDI. pGDM/NGT had higher systolic blood pressure, 2-hour plasma glucose, and lower ISI, DI, and ivDI than did controls. All baseline characteristics are shown in Table 1.

Pancreatic fat content in the different groups of study participants

We measured pancreatic fat content in nine ROIs covering the whole organ (Fig. 1; Supplemental Fig. 1). Median pancreatic fat content ranged from 0% to 23.7% and was not significantly different between the three groups of women (Table 1). One woman had a pancreatic fat content that was considerably higher than that of the rest of the cohort. This woman had no history of pancreatic disease, normal serum lipase, and no abnormalities of the pancreas in noncontrast MRI. We therefore left this case in our main analyses but also repeated these after excluding this woman (Supplemental Tables 1 and 2). This did not change any of our results significantly.

Correlations of pancreatic fat with insulin release, insulin sensitivity, and other fat compartment parameters

Median pancreatic fat content did not correlate with IR30 from the OGTT ($\rho = 0.09$; $P = 0.47$) and FPIR from the IVGTT ($\rho = 0.17$; $P = 0.17$), both adjusted for ISI (Fig. 2; Table 2; unadjusted results also in Supplemental Fig. 2). Additionally, median pancreatic fat did not correlate with DI and ivDI. However, it correlated positively with BMI, waist circumference, liver fat content, and intraabdominal fat volume (Fig. 2; Table 2). Median pancreatic fat correlated inversely with ISI, but this correlation was lost after adjustment for BMI (Table 2). The results were similar when we used mean or minimum pancreatic fat content instead of the median (Supplemental Table 2).

Discussion

We examined pancreatic fat content in young women with different degrees of T2D risk. Our primary finding was that pancreatic fat content did not correlate with β -cell function. However, pancreatic fat content correlated positively with BMI as well as visceral and hepatic fat content.

To our knowledge, pancreatic fat content has not been examined previously in young women with and without recent GDM. It has been studied in individuals with prediabetes (impaired fasting glucose and/or IGT) and T2D. Most of these studies agree that pancreatic fat is higher in prediabetes and T2D compared with healthy control subjects (10, 12, 15, 16, 18, 20, 29, 30). However, this does not seem to be a specific feature of the pancreas

Table 1. Baseline Characteristics

	Total	Control	pGDM/NGT	pGDM/PGT	P Value	Post Hoc Test
Clinical characteristics						
N	97	37	41	19		
Age, y (mean ± SD)	35.5 ± 3.9	35.9 ± 4.1	35.0 ± 3.3	35.7 ± 4.5	0.5383	—
Time since delivery, mo (mean ± SD)	9.6 ± 2.9	9.3 ± 2.6	9.8 ± 3.1	9.9 ± 3.0	0.7855	—
BMI, kg/m ² (mean ± SD)	24.9 ± 5.2	22.8 ± 3.3	24.8 ± 4.6	29.0 ± 6.8	0.0015	Control vs PGT
BMI <25	60 (61.9%)	27 (73.0%)	27 (65.9%)	6 (31.6%)	0.0061	
BMI ≥25 to <30	19 (19.6%)	8 (21.6%)	6 (14.6%)	5 (26.3%)		
BMI ≥30	18 (18.6%)	2 (5.4%)	8 (19.5%)	8 (42.1%)		
Waist circumference, cm (mean ± SD)	80.2 ± 11.1	76.3 ± 9.0	80.0 ± 11.2	88.3 ± 11.0	0.0007	Control vs PGT, NGT vs PGT
Systolic blood pressure, mm Hg (mean ± SD)	115.7 ± 10.3	111.5 ± 10.0	117.4 ± 9.3	120.1 ± 10.6	0.0013	Control vs PGT, NGT vs control
Diastolic blood pressure, mm Hg (mean ± SD)	72.1 ± 9.1	69.0 ± 8.2	73.1 ± 7.3	76.1 ± 12.3	0.0151	No
IFG, n (%)	8 (8.3)	—	—	8 (42.1)	—	
IGT, n (%)	7 (7.2)	—	—	7 (36.8)		
IFG + IGT, n (%)	1 (1.0)	—	—	1 (5.3)		
T2D, n (%)	3 (3.1)	—	—	3 (15.8)		
MRI						
Pancreatic fat, % [median (Q1–Q3)]	2.7 (1.8–4.8)	2.2 (1.9–3.4)	3.2 (1.7–5.6)	2.8 (1.9–6.9)	0.0983	—
Liver fat, % [median (Q1–Q3)]	0.5 (0.03–1.3)	0.2 (0.0–0.5)	0.5 (0.1–1.3)	2.1 (0.3–5.3)	0.0010	Control vs PGT
Intraabdominal fat, L [median (Q1–Q3)]	1.6 (1.1–2.7)	1.3 (0.8–1.9)	1.7 (1.1–2.8)	2.5 (1.3–3.3)	0.0091	Control vs PGT
Clinical chemistry						
Triglycerides, mg/dL [median (Q1–Q3)]	64.0 (53.0–91.0)	59.0 (52.0–75.0)	66.0 (49.0–92.0)	95.0 (64.0–130.0)	0.0061	Control vs PGT, NGT vs PGT
LDL cholesterol, mg/dL [median (Q1–Q3)]	104.0 (88.0–119.0)	104.0 (85.0–116.0)	103.0 (89.0–120.0)	112.0 (88.0–126.0)	0.6285	—
HDL cholesterol, mg/dL [median (Q1–Q3)]	61.0 (50.0–73.0)	64.0 (58.0–75.0)	64.0 (49.0–73.0)	49.0 (42.0–59.0)	0.0006	Control vs PGT, NGT vs PGT
hsCRP [median (Q1–Q3)]	0.0 (0.0–0.1)	0.0 (0.0–0.1)	0.0 (0.0–0.1)	0.1 (0.0–0.3)	0.0018	Control vs PGT
γ-Glutamyltransferase, U/L [median (Q1–Q3)]	14.0 (11.0–20.0)	13.0 (10.0–17.0)	14.0 (11.0–18.0)	22.0 (15.0–29.0)	<0.0001	Control vs PGT, NGT vs PGT
OGTT						
Fasting plasma glucose, mg/dL [median (Q1–Q3)]	91.0 (88.0–96.0)	90.0 (84.0–92.0)	91.0 (88.0–94.0)	103.0 (97.0–107.0)	<0.0001	Control vs PGT, NGT vs PGT
Plasma glucose (2 h), mg/dL [median (Q1–Q3)]	104.0 (87.0–121.0)	87.0 (78.0–108.0)	109.0 (100.0–121.0)	146.0 (113.0–169.0)	<0.0001	All
ISI [median (Q1–Q3)]	5.5 (3.6–8.1)	7.8 (5.5–9.5)	5.4 (4.0–7.5)	3.0 (2.3–4.0)	<0.0001	All
IR30 [median (Q1–Q3)]	40.8 (30.7–58.3)	40.2 (31.7–61.8)	41.1 (28.7–56.4)	40.8 (33.4–60.0)	0.8272	—
DI [median (Q1–Q3)]	232.7 (162.5–321.7)	321.7 (250.6–392.0)	194.4 (163.7–294.4)	129.5 (100.5–173.4)	<0.0001	All
IVGTT						
FPIR [median (Q1–Q3)] (n = 65)	2.1 (1.3–3.2)	2.1 (1.2–2.8)	1.9 (1.3–2.9)	2.2 (1.4–3.4)	0.7590	—
ivDI [median (Q1–Q3)] (n = 65)	11.1 (8.0–18.3)	16.8 (11.1–22.9)	9.9 (8.7–15.3)	6.7 (5.8–10.2)	<0.0001	All

Abbreviations: IFG, impaired fasting glucose; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein.

but is linked to high liver fat content and visceral adiposity in general (11, 17, 20, 22, 31). In our study, intraabdominal fat and liver fat content were also correlated with pancreatic fat and were highest in the women pGDM/PGT, reflecting this group's overall metabolic risk.

Early insulin release in the OGTT and first-phase insulin release in the IVGTT (both with adjustment for insulin sensitivity), as well as the DI, are generally used to quantify β -cell function in human studies. However, none of these parameters correlated negatively with pancreatic fat content in our study.

This finding contrasts with several *in vitro* and animal experiments that provide a potential pathophysiologic

background by which pancreatic lipids could impair β -cell function (8, 32–34). However, preclinical models of the phenomenon are often artificial, for example, because of very high pancreatic fat content and free fatty acid level. Early human studies also found a negative association between pancreatic fat and β -cell function (9–11), but more recent work, similar to our study, could not confirm these findings (10, 16–18) (Table 2). Uncorrected insulin secretion is often even increased with higher pancreatic fat (16, 17), likely as a result of compensation for the insulin resistance associated with ectopic fat.

Based on our experience during this study, we became skeptical of results based on an MRS of the pancreas. This

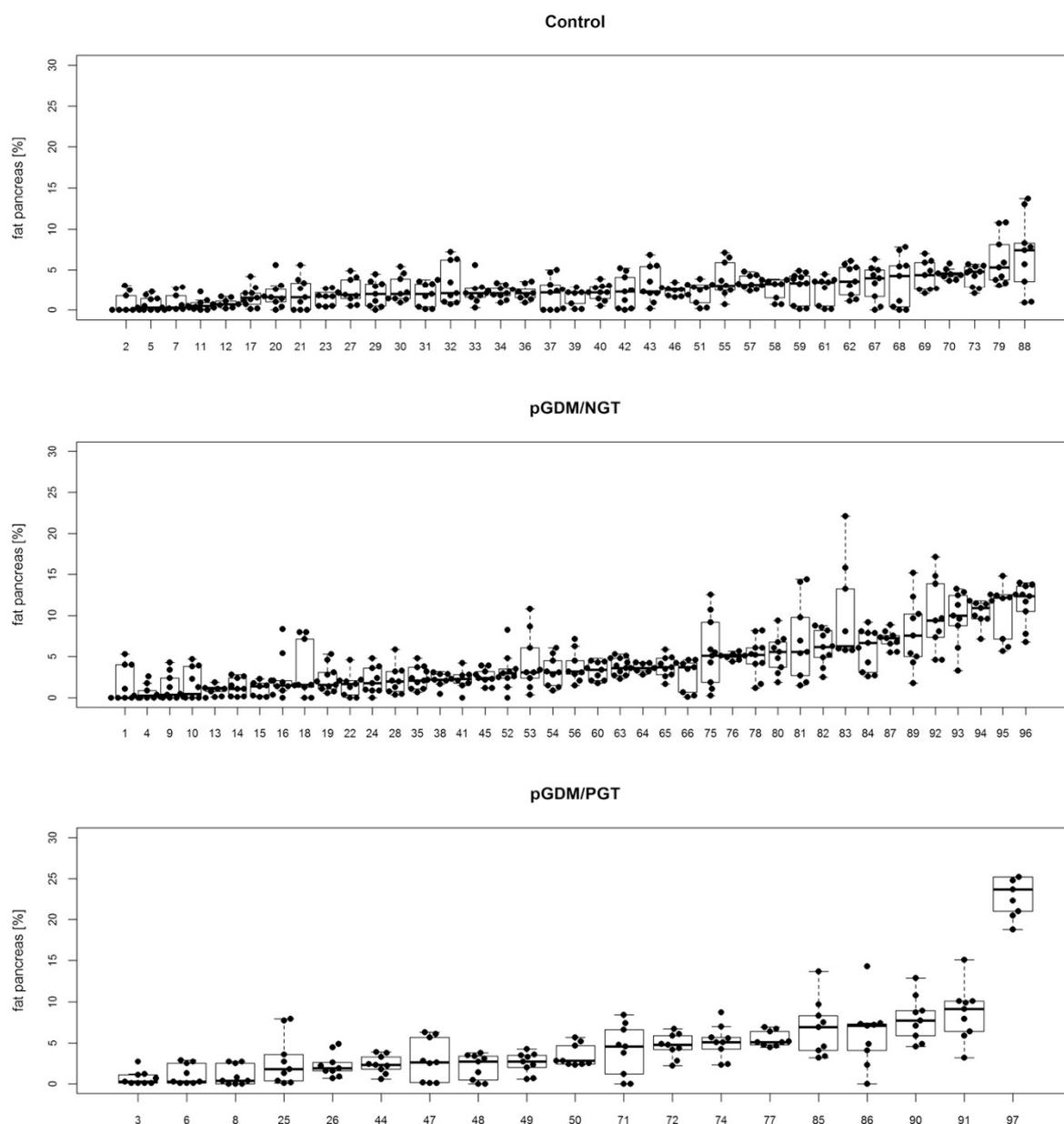


Figure 1. Pancreatic fat content of all study participants, sorted by group and, second, by median pancreatic fat content. Nine ROIs per participant (dots), including median and distribution, are shown. Numbers indicate rank of median pancreatic fat content in the whole cohort.

technique requires voxel placement based on a previous image and “blind” data acquisition. With the pancreas being small, often surrounded by adipose tissue, and mobile with respiration despite its retroperitoneal location, we found this method to be unreliable (data not shown). MRI fat fraction maps provided a better alternative and should be considered the current standard of reference.

One limitation of our study is that we were unable to discriminate between fat stored in infiltrating adipocytes

or exocrine or endocrine pancreatic cells, because the measurement simply represented the mean fat content in the ROI. We therefore may have missed effects of different fat distributions among the various cell types, in particular intra-islet lipotoxicity. Another limitation of the study is its cross-sectional design, which precludes the study of causal relationships. Although the sample size of our study was large for a cohort with detailed pancreatic fat measurements, it remains small from a biostatistics perspective. This may have limited our ability to detect

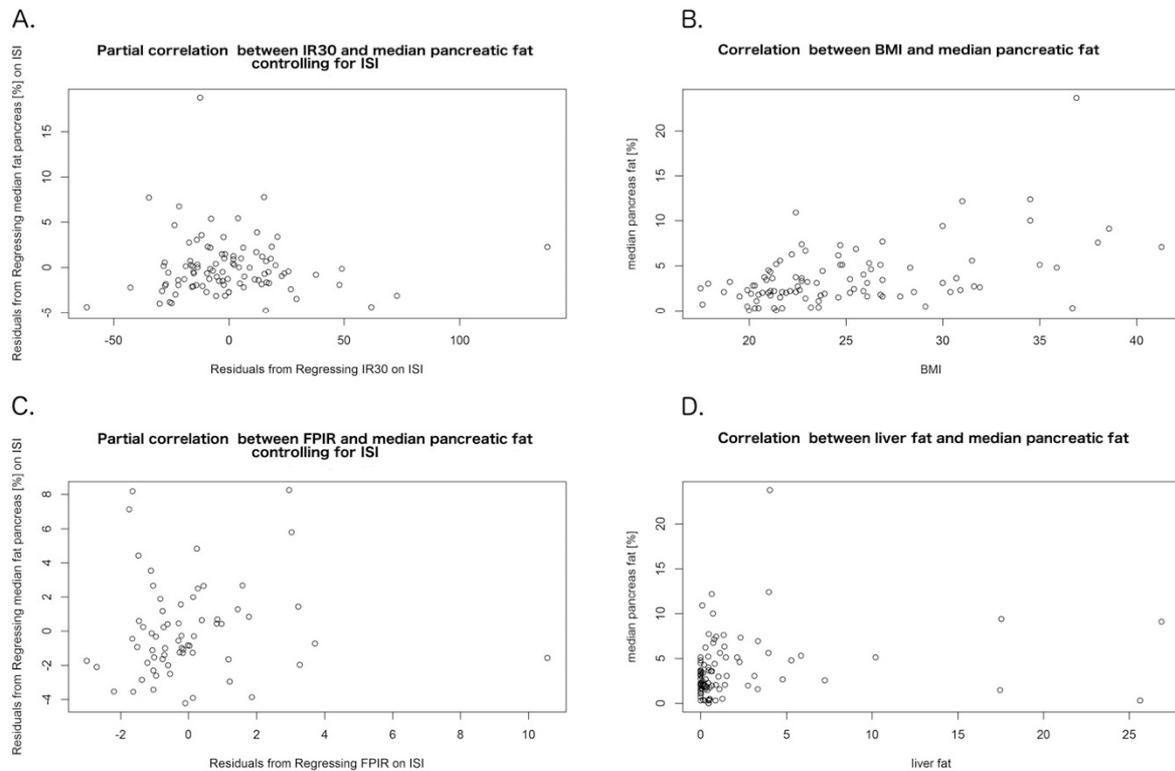


Figure 2. Correlations of pancreatic fat with main outcome measures and adiposity markers. We observed no correlation of median pancreatic fat content with (A) IR30 from the OGTT and (C) FPIR from the IVGTT, both adjusted for ISI. Significant positive correlations were seen between median pancreatic fat and markers of general and visceral adiposity, illustrated here by (B) BMI and (D) liver fat content.

additional differences in the cohort. We also cannot exclude that our findings may have been different without a preceding pregnancy.

Particular strengths of our work are its deeply phenotyped cohort homogeneous for age and sex but including individuals with different degrees of T2D risk, and a detailed measurement of the fat content in all anatomic regions of the pancreas.

Table 2. (Partial) Spearman Correlation Coefficients With Median Pancreatic Fat Content

IR30	0.16 (0.110)
IR30 adjusted for ISI	0.09 (0.471)
FPIR	0.24 (0.052)
FPIR adjusted for ISI	0.17 (0.172)
DI	-0.18 (0.082)
ivDI	0.04 (0.728)
BMI	0.41 (<0.001)
Waist circumference, cm	0.29 (0.004)
Liver fat, %	0.28 (0.006)
Intraabdominal fat, L	0.38 (<0.001)
ISI	-0.27 (0.008)
ISI adjusted for BMI	0.01 (0.903)

P values are shown in parentheses; when <0.05 they were considered statistically significant and are shown in bold.

We conclude that, in the population we studied, high pancreatic fat is not linked to impaired β -cell function.

Acknowledgments

We are thankful to all participants of the PPS-Diab study and to the diabetes care team of the Medizinische Klinik 4. We also thank Vanessa Sacco, Carmen Wichmann, and Mandy Meisel for expert technical assistance.

Financial Support: This work was supported by the Helmholtz Zentrum München, Klinikum der Universität München, and the German Center for Diabetes Research.

Correspondence and Reprint Requests: Andreas Lechner, MD, Diabetes Research Group, Medizinische Klinik und Poliklinik 4, Ziemssenstrasse 1, 80336 Munich, Germany. E-mail: andreas.lechner@med.uni-muenchen.de.

Disclosure Summary: The authors have nothing to disclose.

References

1. Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 2):S151–S156.
2. Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhäusl W, Pacini G, Thomaserth K, Wagner OF, Ulm M, Strelci C, Ludvik B. Pronounced insulin resistance and inadequate β -cell secretion characterize lean

- gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care*. 1997;20(11):1717–1723.
3. Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ*. 2008;179(3):229–234.
 4. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999;104(6):787–794.
 5. Cornell S. Continual evolution of type 2 diabetes: an update on pathophysiology and emerging treatment options. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:621–632.
 6. van Raalte DH, van der Zijl NJ, Diamant M. Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(4):478–485.
 7. Szendroedi J, Roden M. Ectopic lipids and organ function. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(1):50–56.
 8. Lee Y, Hirose H, Ohneda M, Johnson JH, McGarry JD, Unger RH. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91(23):10878–10882.
 9. Szczepaniak LS, Victor RG, Mathur R, Nelson MD, Szczepaniak EW, Tyer N, Chen I, Unger RH, Bergman RN, Lingvay I. Pancreatic steatosis and its relationship to β -cell dysfunction in humans: racial and ethnic variations. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2377–2383.
 10. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, Bontemps S, van Waesberghe JHT, Schindhelm RK, Mari A, Heine RJ, Diamant M. Pancreatic fat content and β -cell function in men with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(11):2916–2921.
 11. Heni M, Machann J, Straiger H, Schwenzer NF, Peter A, Schick F, Claussen CD, Stefan N, Häring H-U, Fritsche A. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(3):200–205.
 12. Gaborit B, Abdesselam I, Kober F, Jacquier A, Ronsin O, Emungania O, Lesavre N, Alessi M-C, Martin JC, Bernard M, Dutoir A. Ectopic fat storage in the pancreas using ¹H-MRS: importance of diabetic status and modulation with bariatric surgery-induced weight loss. *Int J Obes*. 2015;39(3):480–487.
 13. Wang C-Y, Ou H-Y, Chen M-F, Chang T-C, Chang C-J. Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1):e000297.
 14. Ou H-Y, Wang C-Y, Yang Y-C, Chen M-F, Chang C-J. The association between nonalcoholic fatty pancreas disease and diabetes. *PLoS One*. 2013;8(5):e62561.
 15. Ma J, Song Z, Yan F. Detection of hepatic and pancreatic fat infiltration in type II diabetes mellitus patients with IDEAL-Quant using 3.0T MR: comparison with single-voxel proton spectroscopy. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(20):3548–3552.
 16. van der Zijl NJ, Goossens GH, Moors CCM, van Raalte DH, Muskiet MHA, Pouwels PJW, Blaak EE, Diamant M. Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: impact on β -cell function in individuals with impaired glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):459–467.
 17. Wong VW-S, Wong GL-H, Yeung DK-W, Abrigo JM, Kong AP-K, Chan RS-M, Chim AM-L, Shen J, Ho C-S, Woo J, Chu WC-W, Chan HL-Y. Fatty pancreas, insulin resistance, and β -cell function: a population study using fat-water magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(4):589–597.
 18. Begovatz P, Koliaki C, Weber K, Strassburger K, Nowotny B, Nowotny P, Müssig K, Bunke J, Pacini G, Szendrői J, Roden M. Pancreatic adipose tissue infiltration, parenchymal steatosis and beta cell function in humans. *Diabetologia*. 2015;58(7):1646–1655.
 19. Kühn J-P, Berthold F, Mayerle J, Völzke H, Reeder SB, Rathmann W, Lerch MM, Hosten N, Hegenscheid K, Meffert PJ. Pancreatic steatosis demonstrated at MR imaging in the general population: clinical relevance. *Radiology*. 2015;276(1):129–136.
 20. Heber SD, Hetterich H, Lorbeer R, Bayerl C, Machann J, Auweter S, Storz C, Schlett CL, Nikolaou K, Reiser M, Peters A, Bamberg F. Pancreatic fat content by magnetic resonance imaging in subjects with prediabetes, diabetes, and controls from a general population without cardiovascular disease. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177154.
 21. Li J, Xie Y, Yuan F, Song B, Tang C. Noninvasive quantification of pancreatic fat in healthy male population using chemical shift magnetic resonance imaging: effect of aging on pancreatic fat content. *Pancreas*. 2011;40(2):295–299.
 22. Livingstone RS, Begovatz P, Kahl S, Nowotny B, Strassburger K, Giani G, Bunke J, Roden M, Hwang J-H. Initial clinical application of modified Dixon with flexible echo times: hepatic and pancreatic fat assessments in comparison with ¹H MRS. *MAGMA*. 2014;27(5):397–405.
 23. Hu HH, Kim H-W, Nayak KS, Goran MI. Comparison of fat-water MRI and single-voxel MRS in the assessment of hepatic and pancreatic fat fractions in humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(4):841–847.
 24. Rottenkolber M, Ferrari U, Holland L, Aertsen S, Kammer NN, Hetterich H, Fugmann M, Banning F, Weise M, Sacco V, Kohn D, Freibothel I, Hutter S, Hasbargen U, Lehmann R, Grallert H, Parhofer KG, Seissler J, Lechner A. The diabetes risk phenotype of young women with recent gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):E910–E918.
 25. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva A, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI; International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676–682.
 26. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S14–S80.
 27. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1462–1470.
 28. Åhrén B, Pacini G. Importance of quantifying insulin secretion in relation to insulin sensitivity to accurately assess beta cell function in clinical studies. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(2):97–104.
 29. Lingvay I, Esser V, Legendre JL, Price AL, Wertz KM, Adams-Huet B, Zhang S, Unger RH, Szczepaniak LS. Noninvasive quantification of pancreatic fat in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):4070–4076.
 30. Chai J, Liu P, Jin E, Su T, Zhang J, Shi K, Hong XU, Yin J, Yu H. MRI chemical shift imaging of the fat content of the pancreas and liver of patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2016;11(2):476–480.
 31. Staaf J, Labmayr V, Paulmichl K, Manell H, Cen J, Ciba I, Dahlbom M, Roomp K, Anderwald C-H, Meissnitzer M, Schneider R, Forslund A, Widhalm K, Bergquist J, Ahlström H, Bergsten P, Weghuber D, Kullberg J. Pancreatic fat is associated with metabolic syndrome and visceral fat but not beta-cell function or body mass index in pediatric obesity. *Pancreas*. 2017;46(3):358–365.
 32. Shimabukuro M, Higa M, Zhou Y-T, Wang M-Y, Newgard CB, Unger RH. Lipoapoptosis in beta-cells of obese prediabetic *fal/fa* rats. Role of serine palmitoyltransferase overexpression. *J Biol Chem*. 1998;273(49):32487–32490.
 33. Hirose H, Lee YH, Inman LR, Nagasawa Y, Johnson JH, Unger RH. Defective fatty acid-mediated β -cell compensation in Zucker diabetic fatty rats. Pathogenic implications for obesity-dependent diabetes. *J Biol Chem*. 1996;271(10):5633–5637.
 34. Milburn JL Jr, Hirose H, Lee YH, Nagasawa Y, Ogawa A, Ohneda M, BeltrandelRio H, Newgard CB, Johnson JH, Unger RH. Pancreatic β -cells in obesity. Evidence for induction of functional, morphologic, and metabolic abnormalities by increased long chain fatty acids. *J Biol Chem*. 1995;270(3):1295–1299.

6.2. Measurement of total and visceral fat mass in young adult women: A comparison of MRI with anthropometric measurements with and without bioelectrical impedance analysis

Matthias F. Froelich, Marina Fugmann, Charlotte Lütke Daldrup, Holger Hetterich, Eva Copenrath, Tobias Saam, Uta Ferrari, Jochen Seissler, **Daniel Popp**, Andreas Lechner and Nora Narvina Sommer

The British Journal of Radiology, Volume 93, Issue 1110, June 2020,
<https://doi.org/10.1259/bjr.20190874>

Akzeptiert: 03.03.2020

Veröffentlicht: 27.03.2020

Received:
12 October 2019

Revised:
26 February 2020

Accepted:
03 March 2020

<https://doi.org/10.1259/bjr.20190874>

Cite this article as:

Froelich MF, Fugmann M, Daldrup CL, Hetterich H, Coppentrath E, Saam T, et al. Measurement of total and visceral fat mass in young adult women: a comparison of MRI with anthropometric measurements with and without bioelectrical impedance analysis. *Br J Radiol* 2020; **93**: 20190874.

FULL PAPER

Measurement of total and visceral fat mass in young adult women: a comparison of MRI with anthropometric measurements with and without bioelectrical impedance analysis

^{1,2}MATTHIAS F. FROELICH, MD, ^{3,4,5}MARINA FUGMANN, ¹CHARLOTTE LÜTKE DALDRUP, MD, ¹HOLGER HETTERICH, MD, ¹EVA COPPENRATH, MD, ¹TOBIAS SAAM, MD, ^{3,4,5}UTA FERRARI, MD, ^{3,4,5}JOCHEN SEISSLER, MD, ¹DANIEL POPP, MD, ^{3,4,5}ANDREAS LECHNER, MD and ¹NORA NARVINA SOMMER, MD

¹Department of Radiology, University Hospital, LMU Munich, Germany

²Institute of Clinical Radiology and Nuclear Medicine, University Medical Center Mannheim, Mannheim, Germany

³Diabetes Research Group, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Germany

⁴Clinical Cooperation Group Type 2 Diabetes, Helmholtz Zentrum München, Munich, Germany

⁵German Center for Diabetes Research (DZD), Munich, Germany

Address correspondence to: Dr Nora Narvina Sommer
E-mail: nora.sommer@med.uni-muenchen.de

The authors Matthias F. Froelich and Marina Fugmann contributed equally to the work.

Objective: MRI is established for measurement of body fat mass (FM) and abdominal visceral adipose tissue (VAT). Anthropometric measurements and bioelectrical impedance analysis (BIA) have been proposed as surrogates to estimation by MRI. Aim of this work is to assess the predictive value of these methods for FM and VAT measured by MRI.

Methods: Patients were selected from cohort study PPS-Diab (prediction, prevention and subclassification of Type 2 diabetes). Total FM and VAT were quantified by MRI and BIA together with clinical variables like age, waist and hip circumference and height. Least-angle regressions were utilized to select anthropometric and BIA parameters for their use in multivariable linear regression models to predict total FM and VAT. Bland-Altman plots, Pearson correlation coefficients, Wilcoxon signed-rank tests and univariate linear regression models were applied.

Results: 116 females with 35 ± 3 years and a body mass index of $25.1 \pm 5.3 \text{ kg/m}^2$ were included into the

analysis. A multivariable model revealed weight ($\beta = 0.516, p < 0.001$), height ($\beta = -0.223, p < 0.001$) and hip circumference ($\beta = 0.156, p = 0.003$) as significantly associated with total FM measured by MRI. A additional multivariable model also showed a significant predictive value of FM_{BIA} ($\beta = 0.583, p < 0.001$) for FM. In addition, waist circumference ($\beta = 0.054, p < 0.001$), weight ($\beta = 0.016, p = 0.031$) in one model and FM_{BIA} ($\beta = 0.026, p = 0.018$) in another model were significantly associated with VAT quantified by MRI. However, deviations reached more than 5 kg for total FM and more than 1 kg for VAT.

Conclusion: Anthropometric measurements and BIA show significant association with total FM and VAT.

Advances in knowledge: As these measurements show significant deviations from the absolute measured values determined by MRI, MRI should be considered the gold-standard for quantification.

INTRODUCTION

Obesity, which is linked to poor diet and physical inactivity, is among the top three causes of death in the western world.¹ In particular, visceral fat plays a pivotal role in development of Type 2 diabetes and metabolic syndrome.²

Yet, the most commonly used definitions for overweight and obesity are based on a body mass index (BMI) of ≥ 25 and $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ³ and have a very limited value for the estimation of body fat distribution (BFD). As a result, additional anthropometric measurements like waist-to-height ratio, and waist-to-hip ratio (WHR) were introduced for better clinical

estimation of visceral fat.⁴ Furthermore, bioelectrical impedance analysis (BIA) combined with weight and height has been advocated as cost-effective method for estimation of BFD.⁵ Yet, measurements in BIA can be significantly confounded by parameters like muscle mass and BMI.⁶ In contrast, image-guided quantification of visceral fat using CT or MRI offers a non-invasive estimation of body composition at a high resolution which may be less susceptible to confounding parameters. While CT has some relevance in analysis of scans acquired in the clinical routine preventing additional radiation dose, MRI is a potential alternative: Due to its excellent contrast in depicting soft tissues such as fat without ionizing radiation it is regarded as gold-standard for a dedicated quantification of body fat.^{7,8} However, effectiveness of MRI for estimation of adipose tissue in comparison to anthropometric measurements with and without BIA remains unclear.⁹ Although MRI offers a quantitative image-based estimation of adipose tissue, it is significantly more complicated and costly than anthropometric and/or BIA measurements.

Therefore, the aim of this study was to compare the quantification of total and visceral fat mass based on clinical and BIA measurements to quantification in MRI.

METHODS AND MATERIALS

Patient population

Study subjects with a full set of anthropometric, BIA and MRI measurements available were included from the cohort study PPS-Diab (prediction, prevention and subclassification of Type2 diabetes). The study recruited females 3–16 months after an index pregnancy that was either normoglycemic (44 of 116 participants) or complicated by gestational diabetes (72 of 116 participants) defined according to the IADPSG criteria.¹⁰ The PPS-Diab study has been described in detail before.¹¹ All study subjects provided written informed consent and the study was approved by the institution review board of University Hospital, LMU Munich.

Anthropometrics

Weight and fat mass were estimated using a BIA scale (Tanita BC-418, Tanita Corporation, Tokyo, Japan). 0.5 kg was subtracted for clothing. Height was assessed to the nearest of 0.5 cm. BMI was calculated as weight divided by the square of height (kg/m^2). Waist (WC) and hip circumferences (HC) were obtained by tape measurement and the WHR was calculated by division of WC by HC. Anthropometric and BMI measurements were performed at the baseline visit, whereas MRI was performed on a separate day.¹¹

Magnetic resonance imaging

Magnetic resonance examinations were performed with a 3 Tesla system (Ingenia or Achieva, Philips Healthcare, Best, Netherlands). Whole body imaging was performed with an anterior body coil and a posterior coil integrated in the tabletop. Subjects were scanned in supine position with arms extended above the head. For the determination of adipose and lean tissue distribution, an axial mDixon sequence (repetition time 4.0 ms, first echo time 1.45 ms, second echo time 0.7 ms, flip angle 10° , slice thickness 10 mm, gap 10 mm, 208×161 matrix, $520 \times 400 \times 190$

field of view) or an axial T_1 weighted (T_1W) sequence (repetition time 672 ms, echo time 7.6 ms, flip angle 90° , slice thickness 10 mm, gap 10 mm, 208×197 matrix, $520 \times 400 \times 190$ field of view) were used. Out of the 116 subjects 99 females (85.3%) received the mDixon and 17 females (14.7%) the T_1W protocol given that the mDixon sequence was not available at the Department of Radiology, University Hospital, LMU Munich in the first 6 months of the study. 7–10 stacks were acquired depending on the patient's height. Scan time was approximately 20 min in both sequences. Semi-automatic segmentation of body fat compartments was performed using SliceOmatic 4.3 v. 11 (TomoVision). Visceral adipose tissue (VAT) was defined as fat between diaphragm, pelvic floor and abdominal musculature. Total subcutaneous adipose tissue (SAT) was determined from wrist to ankle excluding the mammae due to the large variety regarding the status of breastfeeding. Two threshold values were individually set for the separation of SAT and VAT. Manual adjustments were performed to account for signal inhomogeneities. Periumbilical visceral fat was measured on a single slice at the height of the umbilicus as published literature suggests, that it can offer a sufficient estimation of the visceral adipose tissue.¹² Preliminary segmentations were generated by a doctoral student and validated and—if applicable—corrected by one of two experienced MRI readers (MRI experience of 5 and 3 years respectively). The overall segmentation time per patient was 1.5 h. The reproducibility of body fat estimation in sectional imaging has been confirmed in previous studies.^{13,14}

Pre-analytical study for the validation of a modified Dixon sequence compared to an axial T_1 weighted sequence

As mentioned above, a change in the imaging protocol during the study required a comparison of mDixon and T_1 sequences. Therefore, in a pre-analytical study comparability of modified Dixon (mDixon) sequence and T_1W sequence and the interscan reliability were investigated. Therefore, 10 young healthy female volunteers with a mean age of 24.1 ± 2.6 years and a mean BMI of $22.3 \pm 3.8 \text{ kg}/\text{m}^2$ were scanned twice with each MRI technique.

Bioelectrical impedance analysis

Single-frequency BC-418 MA 8-contact electrode BIA (Tanita Corporation, Tokyo, Japan) was used for measurement of total fat mass (FM) and visceral fat level (VFATL).¹⁵ Body weight was assessed to the nearest of 0.1 kg and for standardization 0.5 kg was subtracted from total weight due to clothing. GMON Pro Software was used to export the obtained data for further analyses (Medizin & Service GmbH, Chemnitz, Germany). Measurements were carried out in all females after an overnight fast of at least 12 h.

Statistical analyses

Statistical analyses were carried out using SAS statistical software package v. 9.2 (SAS Institute Inc.), SPSS Statistics v. 22 (International Business Machines Corporation, IBM) and GraphPad Prism (GraphPad Software Inc.). FM in kg was calculated as fat in liter (l) measured in MRI multiplied with the factor of density for fat ($0.9 \text{ kg}/\text{l}$).¹⁶ For the pre-analytical study, Wilcoxon signed-rank tests were used to test

for significant differences between different MRI techniques (mDixon sequence vs T_1W) and runs. All variables were normally distributed and baseline characteristics are given as mean \pm standard deviation (SD) and minimum (min) and maximum (max). Least-angle regressions with the Schwarz Bayesian information criterion were used with all baseline variables for initial variable selection for the prediction of total FM and VAT.¹⁷ Pearson correlation coefficients were calculated for the association of two measurement methods and linear regression models were applied for the quality assessment of BIA or anthropometric data to predict the analogue MRI values. In particular, models were designed in a stepwise approach: for FM a model assessing the association with BIA measurements and for VAT a model assessing the association with relevant anthropometric measurements was applied before adding other independent variables to the models. Differences between methods were plotted against the means of MRI-measured and clinical parameters-/clinical parameters + BIA-/BIA-predicted FM and VAT, respectively, by Bland-Altman plots.¹⁸ A p -value below 0.05 was regarded as statistically significant.

RESULTS

Patient characteristics

A total of 116 of 214 females were included into the analysis. 62% of all females ($n = 72$) had had gestational diabetes. Anthropometric measurements were carried out 9 ± 3 months post-delivery. Females had a mean age of 35 ± 4 years and a mean BMI of $25.1 \pm 5.3 \text{ kg/m}^2$. Total FM in kg measured by MRI was $22.7 \pm 9.9 \text{ kg}$ and by BIA $23.3 \pm 10.9 \text{ kg}$. MRI was

carried out 45 ± 42 days after the baseline visit. Further characteristics are summarized in Table 1. No significant differences were detected in body fat determination with T_1W and mDixon sequence (Supplementary Material 1).

Evaluation of important parameters for prediction models

Least-angle regression variable selection was applied to identify the most relevant clinical and BIA variables for the prediction of FM and VAT. A simple methodical equivalent (Figure 1, solid line) to the computed ideal models (asterisks, Figure 1) was selected:

Weight, height, HC and WC were the relevant clinical parameters for the prediction of total FM measured by MRI (Figure 1A). With BIA parameters included, FM_{BIA} , HC, weight and WC were identified as most pertinent clinical parameters for the prediction of total FM (Figure 1B).

For prediction of the abdominal VAT measured by MRI, WC and weight were the most important clinical predictors (Figure 1C). In a model which included BIA parameters, WC and FM_{BIA} were identified as best predictors.

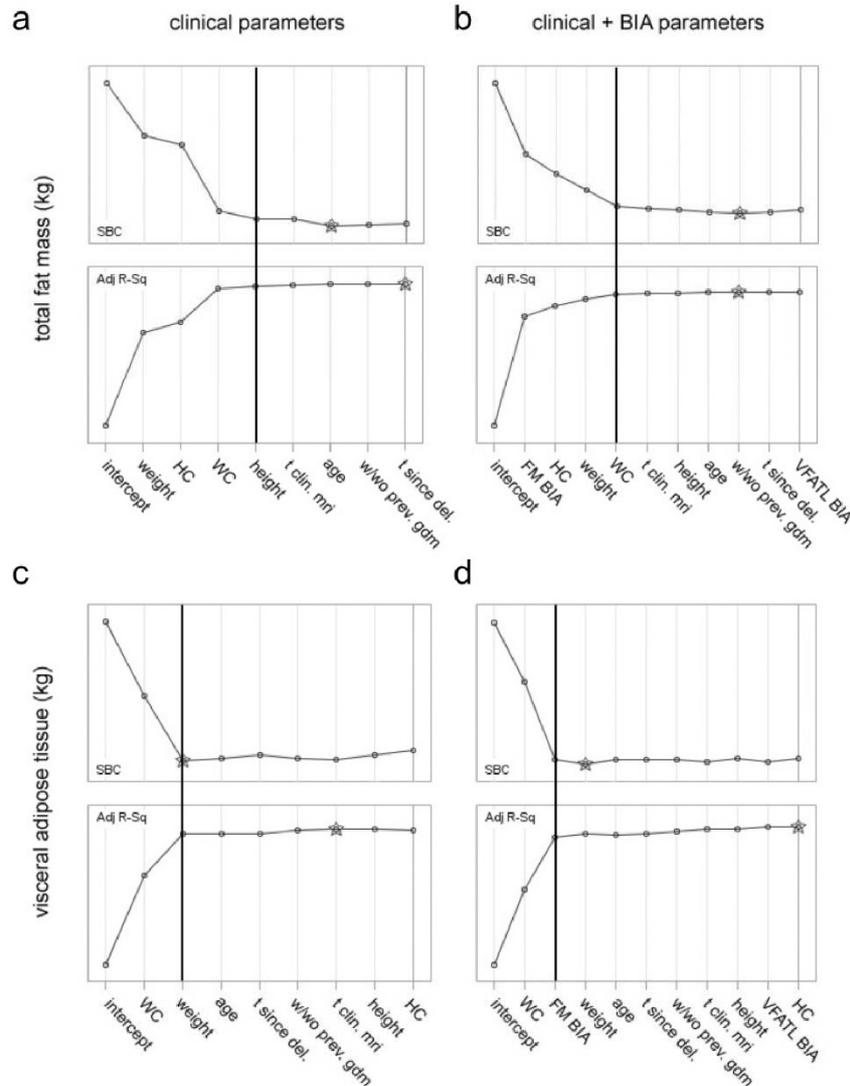
For all prediction models, time post-delivery, post-gestational diabetes mellitus status as well as time between the MRI and BIA measurements had only relevance for prediction of total/visceral FM. Scatterplots of anthropometric, MRI, BIA measures can be found in the Supplementary Material 1.

Table 1. Patient characteristics of 116 females

	n (%)	Mean \pm SD	Min, max
Clinical characteristics			
Post-gestational diabetes mellitus	72 (62)		
Months post-delivery	116	9.4 ± 3.0	3.5, 16.2
Age (years)	116	35 ± 4	27, 46
Waist circumference (cm)	116	81 ± 11	63, 120
Hip circumference (cm)	116	100 ± 11	80, 134
WHR	116	0.81 ± 0.06	0.67, 0.95
Height (cm)	116	167 ± 6	150, 185
BMI (kg/m^2)	116	25.1 ± 5.3	17.5, 44.1
BIA parameters			
Weight (kg)	116	69.9 ± 14.8	46.3, 117.2
Total FM (kg)	116	23.3 ± 10.9	7.6, 62.7
$VFATL_{BIA}$	116	4.5 ± 2.9	1.0, 16.0
MRI parameters			
Total FM (kg)	116	22.7 ± 9.9	9.7, 56.2
VAT (kg)	116	1.8 ± 1.0	0.3, 4.4
Periumbilical visceral fat (cm^2)	116	0.12 ± 0.08	0.0, 0.42

WHR, waist-to-hip ratio; BMI, body mass index; Total FM, total fat mass; $VFATL$, visceral fat level; BIA, bioelectrical impedance analysis; VAT, visceral adipose tissue.

Figure 1. Least-angle regression analyses for the selection of parameters for clinical models. (a, b) Total fat mass (kg); (c, d) visceral adipose tissue (kg). Solid line, relevant parameters for prediction equations; asterisk, computed ideal model for prediction equations; BIA, bioelectrical impedance analysis; HC, hip circumference; FM, total fat mass; SBC, Schwarz Bayesian criterion; VFATL, visceral fat level; t since del., time since delivery; t clin. MRI, time between clinical parameters and MRI; WC, waist circumference; w/wo prev. GDM, with/without previous GDM.



Prediction of total FM by clinical and BIA parameters

After the identification of relevant clinical and BIA parameters for the prediction of total FM (Figure 1A,B), respective multivariable linear regressions models for prediction were defined (Table 2, Model 1–3).

In a multivariable regression model utilizing clinical parameters (Table 2, Model 2), weight ($p < 0.001$), height ($p < 0.001$) and HC ($p = 0.003$) had significantly impact on FM, whereas WC did not reach significance ($p = 0.360$).

A regression model including clinical and BIA parameters (Table 2, Model 3), showed a significant impact of HC ($p = 0.001$) and FM_{BIA} ($p < 0.001$) on FM, whereas WC ($p = 0.209$) and weight ($p = 0.526$) were not significant. The use of FM_{BIA} in a univariate linear regression model (Table 2, Model 1) for total FM had less predictive value (adjusted $R^2 = 0.924$, $SEE = 2.72$ kg).

Bland–Altman plots were created to visualize the similarity of total FM between MRI and the calculated prediction equations. Mean between-method bias reached between 0.097 for total FM with clinical parameters (Figure 2A) and -0.014 for total FM

Table 2. Prediction of visceral adipose tissue (kg) and total fat mass (kg) by clinical parameters or by clinical parameters plus BIA or BIA alone

	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5	
	FM		FM		FM		VAT		VAT	
	β	<i>p</i>								
Weight			0.516	<0.001	0.049	0.526	0.016	0.031		
Height			-0.223	<0.001						
HC			0.156	0.003	0.176	0.001				
WC			0.051	0.360	0.068	0.209	0.054	<0.001	0.051	<0.001
FM _{BIA}	0.872	<0.001			0.583	<0.001			0.026	0.018
Adj R ²	0.924		0.933		0.933		0.743		0.745	
SEE	2.72		2.56		2.56		0.5		0.5	

WC, waist circumference; HC, hip circumference; SEE, standard error of estimates, FM, total fat mass; BIA, bioelectrical impedance analysis. *N* = 116. Model1: Association of BIA with FM; Model 2: Association of anthropometric measurements with FM; Model 3: Association of anthropometric measurements and BIA with FM; Model 4: Association of relevant anthropometric measurements with VAT; Model 5: association of WC and BIA with VAT.

with clinical and BIA parameters (Figure 2B). Additionally, analyses of between-method differences and averages revealed no significant trend for higher total FM (both $r < 0.200$). In contrast, the Bland–Altman plot of total FM by MRI and BIA (Figure 2C) revealed significant overestimation by BIA with increasing total FM ($r = -0.340$, $p = 0.0002$).

Prediction of VAT by clinical and BIA parameters
After the identification of relevant clinical and BIA parameters for the prediction of VAT (Figure 1C,E), respective multivariable linear regressions models for prediction were defined (Table 2, Model 4–5).

In a multivariable regression model utilizing clinical parameters (Table 2, Model 4), and a model utilizing clinical and BIA parameters (Table 2, Model 5) each variable was significant (WC with $p < 0.001$, weight with $p = 0.031$ and FM_{BIA} with $p = 0.018$).

Bland–Altman analyses were plotted to visualize the similarity of VAT between MRI and the calculated prediction equations. Mean between-method bias reached from -0.0256 for VAT with clinical parameters (Figure 3A) to -0.0263 for VAT with clinical and BIA parameters (Figure 3B). Furthermore, analyses of between-method differences and averages revealed significant positive correlations ($r = 0.270$, $p = 0.003$ for clinical parameters and $r = 0.272$, $p = 0.003$ for clinical and BIA parameters, respectively).

Periumbilical visceral fat

The correlation of periumbilical visceral fat with VAT was overall good ($r = 0.722$, $p < 0.0001$), but only 51.7% of VAT variation could be explained by the use of this variable.

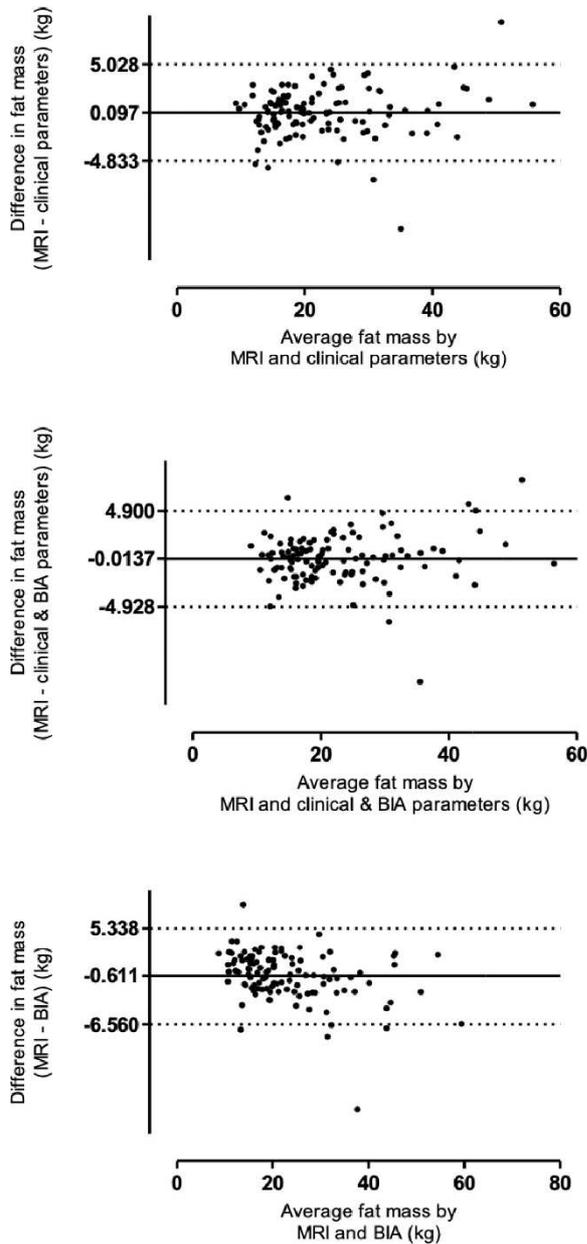
DISCUSSION

In this study, potential multivariable regression models for prediction of total FM and VAT quantified by MRI were investigated. Weight, height, HC and WC were identified predictors for FM. In particular, the adjusted R² of FM is explained by weight

to a large extent. Hip also has some relevance in this context in the patient collective assessed. Yet, the relevance of weight in the context of FM is not surprising given the evident positive association of body fat mass and total weight. BIA did not yield additional value in this setting. Also, Bland–Altman plot of total FM by MRI and BIA revealed significant overestimation by BIA with increasing total FM. Variables with significant association with VAT included WC and weight, and WC and total FM_{BIA}, respectively. However, deviations of model predictions and MRI reached more than 5 kg for total FM and more than 1 kg for VAT in all models. Compared to the mean total FM of 22.7 kg and the mean VAT of 1.8 kg these changes have to be regarded as clinically significant, especially for the estimation of VAT. Also, the use of periumbilical visceral fat in MRI could not predict VAT precisely.

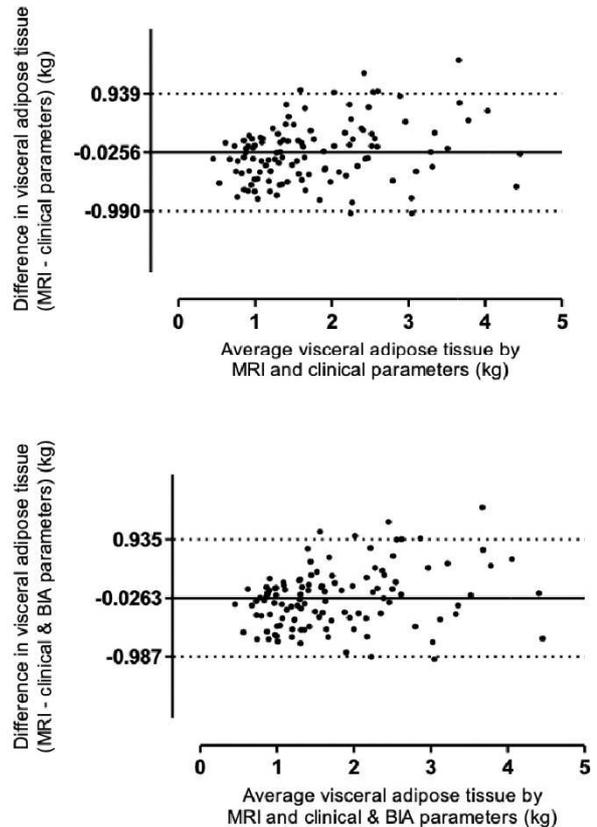
Previous studies have proposed use of BIA,¹⁹ ultrasonography²⁰ or skinfold thickness measurements^{21,22} for estimation of VAT. In our patient collective, the use of BIA did not yield additional value for prediction of FM to clinical parameters alone. Similar to the findings presented in this work, earlier studies revealed systematic errors in single- and multi-frequency-BIA scales in comparison to dual-energy X-ray absorptiometry for normal-weight and overweight females concerning FM.^{23,24} Other studies showed that BIA tended to overestimate FM with increasing BMI and thereby underestimated FM.^{25–28} Therefore, according to these studies, especially in the setting of obese females MRI may be the method of choice. Also a previous study showed that total body fat estimated by BIA (Tanita BC-418) was not useful to represent abdominal fat and weakly correlated with obesity-risk factors.²⁹ In this work, the best and simplest prediction of VAT in kg included WC and weight or WC and total FM_{BIA}, respectively. Since these models showed a positive trend for increasing VAT, severe obese females may be overestimated in their VAT by these regression equations. However, as the study population consisted mainly of patients from the overweight group and consisted of a limited number of obese patients,

Figure 2. Bland-Altman plots for total FM. Difference between total fat mass measured by MRI and calculated formula vs average total fat mass measured by the two methods for the 116 subjects. Solid line, average difference between the two methods; dotted lines, mean \pm 1.96 SD. FM, fat mass; SD, standard deviation.



these conclusions may need further validation in other patient collectives. Concerning WHR, our results are in line with previous studies that showed the failure of WHR to predict VAT precisely.^{6,30} Besides, VFATL was strongly dependent on BMI (data not shown), which is conformable with previous

Figure 3. Bland-Altman plots for VAT. Difference between visceral adipose tissue measured by MRI and calculated formula vs average visceral adipose tissue measured by the two methods for the 116 subjects. Solid line, average difference between the two methods; dotted lines, mean \pm 1.96 SD. VAT, visceral adipose tissue; SD, standard deviation.



results from Browning et al, where VAT measured by BIA correlated with total abdominal adipose tissue (abdominal SAT and VAT), but not with VAT measured by MRI.³¹ This study and others^{9,32} propose that VAT measurement by BIA is not a useful proxy method in comparison to MRI. As pointed out above, measurement of VAT was additionally performed at a single slice at the height of the umbilicus. This approach was suggested by Borkan et al¹² and is supported evidence from multiple analyses indicating that a singular slice can offer an appropriate estimation of VAT.^{8,33,34} Yet, the localization of the umbilicus can vary depending on the positioning of a patient in the MRI scanner.³⁵

The results presented in this study should be interpreted in the context of its design. Since data were acquired in a homogeneous cohort of young females, results cannot be transferred easily to other collectives consisting of males or older patients. Although time distance of BIA and MRI measurements were not fully standardized and did not seem to have a significant statistical influence, they cannot be fully ruled out as

confounder. However, the most significant weight changes occur in the first 6 weeks of pregnancy,³⁶ whereas the baseline visit was performed on average 9 months post-partum. Also, there is evidence suggesting that pregnancy itself does not necessarily lead to long-term weight changes when compared to matched non-pregnant suspects.³⁷

Due to a change of MRI hardware during the study period, MRI scans were acquired on two distinct 3 Tesla MRI systems offered by the same vendor. However, scanning and sequence protocols were set up on both scanners as described in the "Materials and Methods" section.

In conclusion, possible clinical and BIA surrogate parameters for approximate prediction of FM and VAT have been investigated. They may be suitable as an initial estimation of total FM and VAT and in settings where MRI screening is not feasible. However, especially for VAT, which is of high clinical relevance as a risk factor, MRI imaging remains the gold-standard, as it can offer higher diagnostic confidence.

KEY POINTS

Anthropometric measurements and bioelectrical impedance analysis are suitable for estimation of body fat.

However, these measurements show significant deviations to the absolute values measured by MRI.

Therefore, MRI remains gold-standard for accurate quantification.

ACKNOWLEDGMENT

We thank the participants for their invaluable contribution to the PPS-Diab study as well as the entire Diabetes Research Group. This work is part of the Ph.D. thesis accomplished by Marina Fugmann at the Medical Faculty of the Ludwig-Maximilians-Universität München in Munich, Germany.

FUNDING

This work was supported by the Helmholtz Zentrum München, Klinikum der Universität München and the German Center for Diabetes Research.

REFERENCES

- Mokdad AH, Marks JS, Stroup DE, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA* 2004; **291**: 1238–45. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.291.10.1238>
- Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu C-Y, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham heart study. *Circulation* 2007; **116**: 39–48. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355>
- WHO. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. World Health Organization; 2000.
- Kelishadi R, Mirmoghtadaee P, Najafi H, Keikha M. Systematic review on the association of abdominal obesity in children and adolescents with cardio-metabolic risk factors. *J Res Med Sci* 2015; **20**: 294.
- Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 2004; **23**: 1430–53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.09.012>
- Berker D, Kopal S, Işik S, Paşaoğlu L, Aydın Y, Erol K, et al. Compatibility of different methods for the measurement of visceral fat in different body mass index strata. *Diagn Interv Radiol* 2010; **16**: 99. doi: <https://doi.org/10.4261/1305-3825.DIR.2749-09.1>
- Schaudinn A, Linder N, Garnov N, Kerlikowsky F, Blüher M, Dietrich A, et al. Predictive accuracy of single- and multi-slice MRI for the estimation of total visceral adipose tissue in overweight to severely obese patients. *NMR Biomed* 2015; **28**: 583–90. doi: <https://doi.org/10.1002/nbm.3286>
- Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge M-P, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* 2004; **97**: 2333–8. doi: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00744.2004>
- Thomas EL, Collins AL, McCarthy J, Fitzpatrick J, Durighel G, Goldstone AP, et al. Estimation of abdominal fat compartments by bioelectrical impedance: the validity of the ViScan measurement system in comparison with MRI. *Eur J Clin Nutr* 2010; **64**: 525–33. doi: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.18>
- Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Lowe LP, Dyer AR, Oats JN, Buchanan TA, Catalano PA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy: response to Weinert. *Diabetes Care* 2010; **33**: e98–82. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-0719>
- Ferrari U, Holland L, Aertsen S, Kammer NN, Kammer NN, Hetterich H, et al. The diabetes risk phenotype of young women with recent gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**: E910–8. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3898>
- Borkan GA, Gerzof SG, Robbins AH, Hulst DE, Silbert CK, Silbert JE. Assessment of abdominal fat content by computed tomography. *Am J Clin Nutr* 1982; **36**: 172–7. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/36.1.172>
- Sottier D, Petit J-M, Guiu S, Hamza S, Benhamiche H, Hillon P, et al. Quantification of the visceral and subcutaneous fat by computed tomography: interobserver correlation of a single slice technique. *Diagn Interv Imaging* 2013; **94**: 879–84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.04.006>
- Mauad FM, Chagas-Neto FA, Benedetti ACGS, Nogueira-Barbosa MH, Muglia VF, Carneiro AAO, et al. Reproducibility of abdominal fat assessment by ultrasound and computed tomography. *Radiol Bras* 2017; **50**: 141–7. doi: <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2016.0023>
- Pietrobelli A, Rubiano F, St-Onge M-P, Heymsfield SB. New bioimpedance analysis system: improved phenotyping with whole-body analysis. *Eur J Clin Nutr* 2004; **58**: 1479–84. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601993>
- Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961. *Nutrition* 1993; **9**: 480–91.
- Efron B, Hastie T, Johnstone I, Tibshirani R. Least angle regression. 2004; 407–99.

18. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; **1**: 307–10.
19. Demura S, Sato S. Prediction of visceral fat area in Japanese adults: proposal of prediction method applicable in a field setting. *Eur J Clin Nutr* 2007; **61**: 727–35. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602576>
20. Meriño-Ibarra E, Artieda M, Cenarro A, Goicoechea J, Calvo L, Guallar A, et al. Ultrasonography for the evaluation of visceral fat and the metabolic syndrome. *Metabolism* 2005; **54**: 1230–5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.04.009>
21. Sandhu JS, Gupta G, Shenoy S. Prediction equation for calculating fat mass in young Indian adults. *Asian J Sports Med* 2010; **1**: 101–7. doi: <https://doi.org/10.5812/asjms.34862>
22. van der Ploeg GE, Gunn SM, Withers RT, Modra AC. Use of anthropometric variables to predict relative body fat determined by a four-compartment body composition model. *Eur J Clin Nutr* 2003; **57**: 1009–16. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601636>
23. Shafer KJ, Siders WA, Johnson LK, Lukaski HC. Validity of segmental multiple-frequency bioelectrical impedance analysis to estimate body composition of adults across a range of body mass indexes. *Nutrition* 2009; **25**: 25–32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.07.004>
24. Thomson R, Brinkworth GD, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM. Good agreement between bioelectrical impedance and dual-energy X-ray absorptiometry for estimating changes in body composition during weight loss in overweight young women. *Clin Nutr* 2007; **26**: 771–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2007.08.003>
25. Varady KA, Santosa S, Jones PJH. Validation of hand-held bioelectrical impedance analysis with magnetic resonance imaging for the assessment of body composition in overweight women. *Am J Hum Biol* 2007; **19**: 429–33. doi: <https://doi.org/10.1002/ajhb.20609>
26. Neovius M, Hemmingsson E, Freyschuss B, Uddén J. Bioelectrical impedance underestimates total and truncal fatness in abdominally obese women. *Obesity* 2006; **14**: 1731–8. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2006.199>
27. Deurenberg P. Limitations of the bioelectrical impedance method for the assessment of body fat in severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1996; **64**(3 Suppl): 449S–52. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/64.3.449S>
28. Völgyi E, Tylavsky FA, Lyytikäinen A, Suominen H, Alén M, Cheng S. Assessing body composition with DXA and bioimpedance: effects of obesity, physical activity, and age. *Obesity* 2008; **16**: 700–5. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2007.94>
29. Hemmingsson E, Uddén J, Neovius M. No apparent progress in bioelectrical impedance accuracy: validation against metabolic risk and DXA. *Obesity* 2009; **17**: 183–7. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2008.474>
30. Rankinen T, Kim SY, Pérusse L, Després JP, Bouchard C. The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; **23**: 801–9. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800929>
31. Browning LM, Mugridge O, Dixon AK, Aitken SW, Prentice AM, Jebb SA. Measuring abdominal adipose tissue: comparison of simpler methods with MRI. *Obes Facts* 2011; **4**: 9–15. doi: <https://doi.org/10.1159/000324546>
32. Bony-Westphal A, Later W, Hitze B, Sato T, Kossel E, Gluer C-C, et al. Accuracy of bioelectrical impedance consumer devices for measurement of body composition in comparison to whole body magnetic resonance imaging and dual X-ray absorptiometry. *Obes Facts* 2008; **1**: 319–24. doi: <https://doi.org/10.1159/000176061>
33. Irlbeck T, Massaro JM, Bamberg F, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Fox CS. Association between single-slice measurements of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with volumetric measurements: the Framingham heart study. *Int J Obes* 2010; **34**: 781–7. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.279>
34. Schwenzer NE, Machann J, Schraml C, Springer F, Ludesch B, Stefan N, et al. Quantitative analysis of adipose tissue in single transverse slices for estimation of volumes of relevant fat tissue compartments: a study in a large cohort of subjects at risk for type 2 diabetes by MRI with comparison to anthropometric data. *Invest Radiol* 2010; **45**: 788–94. doi: <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e3181f10fe1>
35. Thomas EL, Fitzpatrick JA, Malik SJ, Taylor-Robinson SD, Bell JD. Whole body fat: content and distribution. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc* 2013; **73**: 56–80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2013.04.001>
36. Gunderson EP, Abrams B, Selvin S. Does the pattern of postpartum weight change differ according to pregravid body size? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; **25**: 853–62. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801631>
37. Yakusheva O, Kapinos K, Weiss M. Maternal Weight after Childbirth versus Aging-Related Weight Changes. *Womens Health Issues* 2017; **27**: 174–80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.whi.2016.12.001>

7. Literaturverzeichnis

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1).
2. Kahn SE, Cooper ME, Del Patro S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014;383(9922):1068-1083.
3. Edwards CM, Cusi K. Prediabetes: A Worldwide Epidemic. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(4):751-764.
4. Morrish NJ, Wang S-L, Stevens LK, Fuller JH, Keen H, WHO Multinational Study Group. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(Suppl 2):14-21.
5. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(1):107-111.
6. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, Cavan D, Shaw JE, Makaroff LE. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:40-50.
7. Marchesini G, Forlani G, Cerrelli F, Manini R, Natale S, Baraldi L, Ermini G, Savorani G, Zocchi D, Melchionda N. WHO and ATPIII proposals for the definition of the metabolic syndrome in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2004;21(4):383-387.
8. Zimmet P, Alberti KGMM, Serrano Ríos M. A New International Diabetes Federation (IDF) Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome: the Rationale and the Results. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(12):1371-1376.
9. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Ms C, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAC*. 2010;56(14):1113-1132.
10. Aganović I, Dušek T. Pathophysiology of Metabolic Syndrome. *EJIFCC*. 2007;18(1):3-6.
11. Metzger BE, Coustan DR. Summary and Recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1998;21(Suppl 2):B161-B167.
12. Watanabe RM, Allayee H, Xiang AH, Trigo E, Hartiala J, Lawrence J, Buchanan T. Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) is Associated With Gestational Diabetes Mellitus and Interacts With Adiposity to Alter Insulin Secretion in Mexican Americans. *Diabetes*. 2007;56(5):1481-1485.
13. Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft der DGG. Arbeitsgemeinschaft Geburtshilfe und Pränatalmedizin in der DGG. S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2. Auflage. *AWMF online*. Published online 2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-0081_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2019-06.pdf
14. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, Lowe LP, Coustan DR, Hod M, Oats J, Persson B, Trimble ER. Frequency of Gestational Diabetes Mellitus at Collaborating Centers Based on IADPSG Consensus Panel-Recommended Criteria: The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care*. 2012;35(3):526-528.
15. Xiang AH, Kjos SL, Takayanagi M, Trigo E, Buchanan TA. Detailed Physiological Characterization of the Development of Type 2 Diabetes in Hispanic Women With Prior Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2010;59(10):2625-2630.
16. Schaefer-Graf UM, Klavehn S, Hartmann R, Kleinwechter H, Demandt N, Sorger M, Kjos SL, Vetter K, Abou-Dakn M. How Do We Reduce the Number of Cases of Missed Postpartum Diabetes in Women With Recent Gestational Diabetes Mellitus? *Diabetes Care*. 2009;32(11):1960-1964.

17. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;369:m1361.
18. Li Z, Cheng Y, Wang D, Chen H, Chen H, Ming W, Wang Z. Incidence Rate of Type 2 Diabetes Mellitus after Gestational Diabetes Mellitus: A Systemic Review and Meta-Analysis of 170,139 Women. *J Diabetes Res*. 2020;2020:3076463.
19. Aljohani N, Serehi A Al, Ahmed AM, Buhary BAM, Alzahrani S, At-Taras E, Almujaally N, Alsharqi M, Alqahtani M, Almalki M. Factors associated with diabetes mellitus prediction among pregnant Arab subjects with gestational diabetes. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(7):8512-8515.
20. Rani PR, Begum J. Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus, Where Do We Stand. *J Clin Diagnostic Res*. 2016;10(4):QE01-QE04.
21. 1998 Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults - The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obs Res*. 1998;6 Suppl 2:51S-209S.
22. WHO. World Health Organization. Obesity and overweight (April 1, 2020). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Abgerufen am 25.09.2020.
23. Albuquerque D, Nóbrega C, Manco L, Padez C. The contribution of genetics and environment to obesity. *Br Med Bull*. 2017;123(1):159-173.
24. Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang A-H, Khandekar M, Nuutila P, Schaart G, Huang K, Tu H, van Marken Lichtenbelt WD, Hoeks J, Enerbäck S, Schrauwen P, Spiegelmann BM. Beige Adipocytes are a Distinct Type of Thermogenic Fat Cell in Mouse and Human. *Cell*. 2012;150(2):366-376.
25. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci*. 2013;9(2):191-200.
26. Gómez-Hernández A, Beneit N, Díaz-Castroverde S, Escribano Ó. Differential Role of Adipose Tissues in Obesity and Related Metabolic and Vascular Complications. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1216783.
27. Mancuso P. The role of adipokines in chronic inflammation. *ImmunoTargets Ther*. 2016;5:47-56.
28. Nauli AM, Matin S. Why Do Men Accumulate Abdominal Visceral Fat? *Front Physiol*. 2019;10:1486.
29. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1793-1801.
30. Kuk JL, Katzmarzyk PT, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral Fat Is an Independent Predictor of All-cause Mortality in Men. *Obesity*. 2006;14(2):336-341.
31. Item F, Konrad D. Visceral fat and metabolic inflammation: the portal theory revisited. *Obes Rev*. 2012;13(Suppl. 2):30-39.
32. Santoleri D, Titchenell PM. Resolving the Paradox of Hepatic Insulin Resistance. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;7(2):447-456.
33. Gustafson B, Smith U. Regulation of white adipogenesis and its relation to ectopic fat accumulation and cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):27-35.
34. Alligier M, Meugnier E, Debard C, Lambert-Porcheron S, Chanseume E, Sothier M, Loizon E, Ait Hssain A, Brozek J, Scoazec JY, Morio B, Vidal H, Laville M. Subcutaneous Adipose Tissue Remodeling during the Initial Phase of Weight Gain Induced by Overfeeding in Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):E183-E192.
35. Szendroedi J, Roden M. Ectopic lipids and organ function. *Curr Opin Lipidology*. 2009;20(1):50-56.
36. van Herpen NA, Schrauwen-Hinderling VB. Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity. *Physiol Behav*. 2008;94(2):231-241.

37. Catanzaro R, Cuffari B, Italia A, Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7660-7675.
38. Thomas EL, Fitzpatrick JA, Malik SJ, Taylor-Robinson SD, Bell JD. Whole body fat: Content and distribution. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc*. 2013;73:56-80.
39. Taira S, Shimabukuro M, Higa M, Yabiku K, Kozuka C, Ueda R, Sunagawa S, Ohshiro Y, Doi M, Nanba T, Kawamoto E, Nakayama Y, Nakamura H, Iha T, Nakachi S, Tomoyose T, Ikema T, Yamakawa K, Masuzaki H. Lipid Deposition in Various Sites of the Skeletal Muscles and Liver Exhibits a Positive Correlation with Visceral Fat Accumulation in Middle-aged Japanese Men with Metabolic Syndrome. *Intern Med*. 2013;52(14):1561-1571.
40. Bugianesi E, Gastaldelli A. Hepatic and Cardiac Steatosis: Are They Coupled? *Heart Fail Clin*. 2012;8(4):663-670.
41. Goodpaster BH, He J, Watkins S, Kelley DE. Skeletal Muscle Lipid Content and Insulin Resistance: Evidence for a Paradox in Endurance-Trained Athletes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5755-5761.
42. Bird SR, Hawley JA. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2017;2(1):e000143.
43. Loher H, Kreis R, Boesch C, Christ E. The Flexibility of Ectopic Lipids. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):1554.
44. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, Dyleva Y, Barbarash O. Localization of fat depots and cardiovascular risk. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):218.
45. Perseghin G, Scifo P, De Cobelli F, Pagliato E, Battezzati A, Arcelloni C, Vanzulli A, Testolin G, Pozza G, Del Maschio A, Luzzi L. Intramyocellular Triglyceride Content Is a Determinant of in Vivo Insulin Resistance in Humans: A 1H-13C Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy Assessment in Offspring of Type 2 Diabetic Parents. *Diabetes*. 1999;48(8):1600-1606.
46. Boden G, Lebed B, Schatz M, Homko C, Lemieux S. Effects of Acute Changes of Plasma Free Fatty Acids on Intramyocellular Fat Content and Insulin Resistance in Healthy Subjects. *Diabetes*. 2001;50(7):1612-1617.
47. Coen PM, Dubé JJ, Amati F, Stefanovic-Racic M, Ferrell RE, Toledo FGS, Goodpaster BH. Insulin Resistance Is Associated With Higher Intramyocellular Triglycerides in Type I but Not Type II Myocytes Concomitant With Higher Ceramide Content. *Diabetes*. 2010;59(1):80-88.
48. Larson-Meyer DE, Newcomer BR, Ravussin E, Volaufova J, Bennett B, Chalew S, Cefalu WT, Sothorn M. Intrahepatic and intramyocellular lipids are determinants of insulin resistance in prepubertal children. *Diabetologia*. 2011;54(4):869-875.
49. Kotronen A, Juurinen L, Tiikkainen M, Vehkavaara S, Yki-Järvinen H. Increased Liver Fat, Impaired Insulin Clearance, and Hepatic and Adipose Tissue Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. *Gastroenterology*. 2008;135(1):122-130.
50. Korenblat KM, Fabbrini E, Mohammed BS, Klein S. Liver, Muscle and Adipose Tissue Insulin Action is Directly Related to Intrahepatic Triglyceride Content in Obese Subjects. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1369-1375.
51. Yatsuya H, Nihashi T, Li Y, Hotta Y, Matsushita K, Muramatsu T, Otsuka R, Matsunaga M, Yamashita K, Wang C, Uemura M, Harada A, Fukatsu H, Toyoshima H, Aoyama A, Tamakoshi K. Independent association of liver fat accumulation with insulin resistance. *Obes Res Clin Pract*. 2014;8(4):e350-e355.
52. McPherson S, Jonsson JR, Cowin GJ, O'Rourke P, Clouston AD, Volp A, Horsfall L, Jothimani D, Fawcett J, Galloway GJ, Benson M, Powell EE. Magnetic resonance imaging and spectroscopy accurately estimate the severity of steatosis provided the stage of fibrosis is considered. *J Hepatol*. 2009;51(2):389-397.
53. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JWA, Diamant M, Bax JJ, Hammer S, Romijn JA, de Roos A, Lamb HJ. Myocardial Steatosis Is an Independent Predictor of Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(22):1793-1799.

54. Schaffer JE. Lipotoxicity: when tissues overeat. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14:281-287.
55. Bosma M, Kersten S, Hesselink MKC, Schrauwen P. Re-evaluating lipotoxic triggers in skeletal muscle: Relating intramyocellular lipid metabolism to insulin sensitivity. *Prog Lipid Res*. 2012;51(1):36-49.
56. Montgomery MK, De Nardo W, Watt MJ. Impact of Lipotoxicity on Tissue "Cross Talk" and Metabolic Regulation. *Physiology*. 2019;34(2):134-149.
57. Pinte L, Balaban DV, Băicuș C, Jinga M. Non-alcoholic fatty pancreas disease – practices for clinicians. *Rom J Intern Med*. 2019;57(3):209-219.
58. Pezzilli R, Calculli L. Pancreatic steatosis: Is it related to either obesity or diabetes mellitus? *World J Diabetes*. 2014;5(4):415-419.
59. Singh RG, Yoon HD, Wu LM, Lu J, Plank LD, Petrov MS. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism*. 2017;69:1-13.
60. Bi Y, Wang J-L, Li M-L, Zhou J, Sun X-L. The association between pancreas steatosis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(5):e3142.
61. Khoury T, Asombang AW, Berzin TM, Cohen J, Pleskow DK, Mizrahi M. The Clinical Implications of Fatty Pancreas: A Concise Review. *Dig Dis Sci*. 2017;62(10):2658-2667.
62. Lesmana CRA, Gani RA, Lesmana LA. Non-alcoholic fatty pancreas disease as a risk factor for pancreatic cancer based on endoscopic ultrasound examination among pancreatic cancer patients: A single-center experience. *JGH Open*. 2018;2(1):4-7.
63. Gaborit B, Abdesselam I, Kober F, Jacquier A, Ronsin O, Emungania O, Lesavre N, Alessi M-C, Martin JC, Bernard M, Dutour A. Ectopic fat storage in the pancreas using 1H-MRS: importance of diabetic status and modulation with bariatric surgery-induced weight loss. *Int J Obes*. 2015;39(3):480-487.
64. Chai J, Liu P, Jin E, Su T, Zhang J, Shi K, Hong X, Yin J, Yu H. MRI chemical shift imaging of the fat content of the pancreas and liver of patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2016;11(2):476-480.
65. Heber SD, Hetterich H, Lorbeer R, Bayerl C, Machann J, Auweter S, Storz C, Schlett CL, Nikolaou K, Reiser M, Peters A, Bamberg F. Pancreatic fat content by magnetic resonance imaging in subjects with prediabetes, diabetes, and controls from a general population without cardiovascular disease. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177154.
66. Tirkes T, Jeon CY, Li L, Joon AY, Seltman TA, Sankar M, Persohn SA, Territo PR. Association of Pancreatic Steatosis With Chronic Pancreatitis, Obesity, and Type 2 Diabetes Mellitus. *Pancreas*. 2019;48(3):420-426.
67. Nadarajah C, Fananapazir G, Cui E, Gichoya J, Thayalan N, Asare-Sawiri M, Menias CO, Sandrasegaran K. Association of pancreatic fat content with type II diabetes mellitus. *Clin Radiol*. 2020;75(1):51-56.
68. Boga S, Koksal AR, Sen İ, Kurul Yeniay M, Yilmaz Ozguven MB, Serin E, Erturk SM, Alkim H, Alkim C. Liver and pancreas: 'Castor and Pollux' regarding the relationship between hepatic steatosis and pancreas exocrine insufficiency. *Pancreatol*. 2020;20(5):880-886.
69. Poitout V, Amyot J, Semache M, Zarrouki B, Hagman D, Fontés G. Glucolipotoxicity of the Pancreatic Beta Cell. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801(3):289-298.
70. Zhou Y-P, Grill V. Long Term Exposure to Fatty Acids and Ketones Inhibits B-Cell Functions in Human Pancreatic Islets of Langerhans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(5):1584-1590.
71. El-Assaad W, Buteau J, Peyot M-L, Nolan C, Roduit R, Hardy S, Joly E, Dbaibo G, Rosenberg L, Prentki M. Saturated Fatty Acids Synergize with Elevated Glucose to Cause Pancreatic β -Cell Death. *Endocrinology*. 2003;144(9):4154-4163.
72. Maedler K, Oberholzer J, Bucher P, Spinass GA, Donath MY. Monounsaturated Fatty Acids Prevent the Deleterious Effects of Palmitate and High Glucose on Human Pancreatic β -Cell Turnover and Function. *Diabetes*. 2003;52(3):726-733.

73. Dubois M, Kerr-Conte J, Gmyr V, Bouckenooghe T, Muharram G, D'Herbomez M, Martin-Ponthieu A, Vantuyghem MC, Vandewalle B, Pattou F. Non-esterified fatty acids are deleterious for human pancreatic islet function at physiological glucose concentration. *Diabetologia*. 2004;47(3):463-469.
74. Roomp K, Kristinsson H, Schwartz D, Ubhayasekera K, Sargsyan E, Manukyan L, Chowdhury A, Manell H, Satagopam V, Groebe K, Schneider R, Bergquist J, Sanchez JC, Bergsten P. Combined lipidomic and proteomic analysis of isolated human islets exposed to palmitate reveals time-dependent changes in insulin secretion and lipid metabolism. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176391.
75. Lee Y, Hirose H, Ohneda M, Johnson JH, McGarry JD, Unger RH. β -Cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: Impairment in adipocyte- β -cell relationships. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91(23):10878-10882.
76. Shimabukuro M, Higa M, Zhou Y-T, Wang M-Y, Newgard CB, Unger RH. Lipoapoptosis in Beta-cells of Obese Prediabetic fa/fa Rats. *J Biol Chem*. 1998;273(49):32487-32490.
77. Kelpel CL, Moore PC, Parazzoli SD, Wicksteed B, Rhodes CJ, Poitout V. Palmitate Inhibition of Insulin Gene Expression Is Mediated at the Transcriptional Level via Ceramide Synthesis. *J Biol Chem*. 2003;278(32):30015-30021.
78. Hagman DK, Hays LB, Parazzoli SD, Poitout V. Palmitate Inhibits Insulin Gene Expression by Altering PDX-1 Nuclear Localization and Reducing MafA Expression in Isolated Rat Islets of Langerhans. *J Biol Chem*. 2005;280(37):32413-32418. doi:10.1074/jbc.M506000200
79. Carpentier A, Mittelman SD, Lamarche B, Bergman RN, Giacca A, Lewis GF. Acute enhancement of insulin secretion by FFA in humans is lost with prolonged FFA elevation. *Am J Physiol*. 1999;276(6):E1055-E1066.
80. Carpentier AC, Bourbonnais A, Frisch F, Giacca A, Lewis GF. Plasma Nonesterified Fatty Acid Intolerance and Hyperglycemia Are Associated with Intravenous Lipid-Induced Impairment of Insulin Sensitivity and Disposition Index. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1256-1264.
81. Giacca A, Xiao C, Oprescu AI, Carpentier AC, Lewis GF. Lipid-induced pancreatic β -cell dysfunction: focus on in vivo studies. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;300:E255-E262.
82. Lytrivi M, Castell A-L, Poitout V, Cnop M. Recent Insights Into Mechanisms of β -Cell Lipo- and Glucolipotoxicity in Type 2 Diabetes. *J Mol Biol*. 2020;432(5):1514-1534.
83. Pinnick KE, Collins SC, Londos C, Gauguier D, Clark A, Fielding BA. Pancreatic Ectopic Fat Is Characterized by Adipocyte Infiltration and Altered Lipid Composition. *Obesity*. 2008;16(3):522-530.
84. Saisho Y. Pancreas Volume and Fat Deposition in Diabetes and Normal Physiology: Consideration of the Interplay Between Endocrine and Exocrine Pancreas. *Rev Diabet Stud*. 2016;13(2-3):132-147.
85. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, Bontemps S, van Waesberghe JHT, Schindhelm RK, Mari A, Heine RJ, Diamant M. Pancreatic Fat Content and β -Cell Function in Men With and Without Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(11):2916-2921.
86. Heni M, Machann J, Staiger H, Schwenzer NF, Peter A, Schick F, Claussen CD, Stefan N, Häring H-U, Fritsche A. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(3):200-205.
87. Szczepaniak LS, Victor RG, Ruchi M, Nelson MD, Szczepaniak EW, Tyer N, Chen I, Unger RH, Bergman RN, Lingvay I. Pancreatic Steatosis and Its Relationship to β -Cell Dysfunction in Humans. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2377-2383.
88. Fukase A, Fukui T, Sasamori H, Hiromura M, Terasaki M, Mori Y, Hayashi T, Yamamoto T, Ohara M, Goto S, Nagaïke H, Hirano T, Yamagishi S. Pancreatic fat accumulation evaluated by multidetector computed tomography in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2020;11(5):1188-1196.
89. van der Zijl NJ, Goossens GH, Moors CCM, van Raalte DH, Muskiet MHA, Pouwels PJW, Blaak EE, Diamant M. Ectopic Fat Storage in the Pancreas, Liver, and Abdominal Fat Depots: Impact on β -Cell Function in Individuals with Impaired Glucose Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):459-467.

90. Wong VW, Wong GL, Yeung DK, Abrigo JM, Kong AP, Chan RS, Chim AM, Shen J, Ho C, Woo J, Chu WC, Chan HL. Fatty Pancreas, Insulin Resistance, and β -Cell Function: A Population Study Using Fat-Water Magnetic Resonance Imaging. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(4):589-597.
91. Begovatz P, Koliaki C, Weber K, Strassburger K, Nowotny B, Nowotny P, Müssig K, Bunke J, Pacini G, Szendrödi J, Roden M. Pancreatic adipose tissue infiltration, parenchymal steatosis and beta cell function in humans. *Diabetologia*. 2015;58(7):1646-1655.
92. Komada H, Sakaguchi K, Hirota Y, Sou A, Nakamura T, Kyotani K, Kawamitsu H, Sugimura K, Okuno Y, Ogawa W. Pancreatic fat content assessed by 1H magnetic resonance spectroscopy is correlated with insulin resistance, but not with insulin secretion, in Japanese individuals with normal glucose tolerance. *J Diabetes Investig*. 2018;9(3):505-511.
93. Nowotny B, Kahl S, Klüppelholz B, Hoffmann B, Giani G, Livingstone R, Nowotny PJ, Stamm V, Herder C, Tura A, Pacini G, Hwang J-H, Roden M. Circulating triacylglycerols but not pancreatic fat associate with insulin secretion in healthy humans. *Metabolism*. 2018;81:113-125.
94. Guglielmi V, Sbraccia P. Type 2 diabetes: Does pancreatic fat really matter? *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(2):e2955.
95. Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, Lopez-Jimenez F. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: A systematic review and meta-analysis. *Int J Obes*. 2010;34(5):791-799.
96. Kim CH. Measurements of Adiposity and Body Composition. *Korean J Obes*. 2016;25(3):115-120.
97. Thomas EL, Frost G, Taylor-Robinson SD, Bell JD. Excess body fat in obese and normal-weight subjects. *Nutr Res Rev*. 2012;25(1):150-161.
98. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH. Trends in waist circumference among U.S. adults. *Obes Res*. 2003;11(10):1223-1231.
99. Hsu C-H, Lin J-D, Hsieh C-H, Lau SC, Chiang W-Y, Chen Y-L, Pei D, Chang J-B. Adiposity measurements in association with metabolic syndrome in older men have different clinical implications. *Nutr Res*. 2014;34(3):219-225.
100. Cameron AJ, Magliano DJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Carstensen B, Alberti KGMM, Tuomilehto J, Barr ELM, Pavvaday VK, Kowlessur S, Söderberg S. The influence of hip circumference on the relationship between abdominal obesity and mortality. *Int J Epidemiol*. 2012;41(2):484-494.
101. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes*. 2010;34(6):949-959.
102. Kamel EG, McNeill G, Han TS, Smith FW, Avenell A, Davidson L, Tohill P. Measurement of abdominal fat by magnetic resonance imaging, dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry in non-obese men and women. *Int J Obes*. 1999;23(7):686-692.
103. Poll LW, Wittsack H-J, Willers R, Mödder U, Heinemann L, Kapitza C, Rave K. Correlation Between Anthropometric Parameters and Abdominal Fat Volumes Assessed by a Magnetic Resonance Imaging Method in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2004;6(6):844-849.
104. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior J-C, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AMWJ, Pichard C. Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1226-1243.
105. Pietrobelli A, Rubiano F, St-Onge M-P, Heymsfield SB. New bioimpedance analysis system: improved phenotyping with whole-body analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(11):1479-1484.
106. Thomas EL, Collins AL, McCarthy J, Fitzpatrick J, Durighel G, Goldstone AP, Bell JD. Estimation of abdominal fat compartments by bioelectrical impedance: the validity of the ViScan measurement system in comparison with MRI. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(5):525-533.
107. Pietiläinen KH, Kaye S, Karmi A, Suojanen L, Rissanen A, Virtanen KA. Agreement of bioelectrical impedance with dual-energy X-ray absorptiometry and MRI to estimate changes in body fat, skeletal muscle and visceral fat during a 12-month weight loss intervention. *Br J Nutr*. 2013;109(10):1910-1916.

108. Chen K-T, Chen Y-Y, Wang C-W, Chuang C-L, Chiang L-M, Lai C-L, Lu H-K, Dwyer GB, Chao S-P, Shih M-K, Hsieh K-C. Comparison of Standing Posture Bioelectrical Impedance Analysis with DXA for Body Composition in a Large, Healthy Chinese Population. *PLoS One*. 2016;11(7):e0160105.
109. Wingo BC, Barry VG, Ellis AC, Gower BA. Comparison of segmental body composition estimated by bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;28:141-147.
110. Chan YL, Leung SSF, Lam WWM, Peng XH, Metreweli C. Body fat estimation in children by magnetic resonance imaging, bioelectrical impedance, skinfold and body mass index: A pilot study. *J Paediatr Child Health*. 1998;34(1):22-28.
111. Ulbrich EJ, Nanz D, Leinhard OD, Marcon M, Fischer MA. Whole-Body Adipose Tissue and Lean Muscle Volumes and Their Distribution across Gender and Age: MR-Derived Normative Values in a Normal-Weight Swiss Population. *Magn Reson Med*. 2018;79(1):449-458.
112. Neovius M, Hemmingsson E, Freyschuss B, Uddén J. Bioelectrical Impedance Underestimates Total and Truncal Fatness in Abdominally Obese Women. *Obesity*. 2006;14(10):1731-1738.
113. Varady KA, Santosa S, Jones PJH. Validation of Hand-Held Bioelectrical Impedance Analysis with Magnetic Resonance Imaging for the Assessment of Body Composition in Overweight Women. *Am J Hum Biol*. 2007;19:429-433.
114. Deurenberg P. Limitations of the bioelectrical impedance method for the assessment of body fat in severe obesity. *AM J Clin Nutr*. 1996;64(suppl):449S-452S.
115. Woodrow G, Devine Y, Cullen M, Lindley E. Application of bioelectrical impedance to clinical assessment of body composition in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2007;27(5):496-502.
116. Browning LM, Mugridge O, Chatfield M, Dixon A, Aitken S, Joubert I, Prentice AM, Jebb SA. Validity of a new abdominal bioelectrical impedance device to measure abdominal and visceral fat: comparison with MRI. *Obes (Silver Spring)*. 2010;18(12):2385-2391.
117. Chaudry O, Grimm A, Friedberger A, Kemmler W, Uder M, Jakob F, Quick HH, von Stengel S, Engelke K. Magnetic Resonance Imaging and Bioelectrical Impedance Analysis to Assess Visceral and Abdominal Adipose Tissue. *Obesity*. 2020;28(2):277-283.
118. Dehghan M, Merchant AT. Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies? *Nutr J*. 2008;7:26.
119. Schweitzer L, Geisler C, Pourhassan M, Braun W, Glüer C-C, Bosity-Westphal A, Müller MJ. What is the best reference site for a single MRI slice to assess whole body skeletal muscle and adipose tissue volumes in healthy adults? *Am J Clin Nutr*. 2015;102(1):58-65.
120. Müller MJ, Braun W, Pourhassan M, Geisler C, Bosity-Westphal A. Application of standards and models in body composition analysis. *Proc Nutr Soc*. 2016;75(2):181-187.
121. Eggers H, Börnert P. Chemical Shift Encoding-Based Water-Fat Separation Methods. *J Magn Reson Imaging*. 2014;40(2):251-268.
122. Ma J. Dixon Techniques for Water and Fat Imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28(3):543-558.
123. Borga M, West J, Bell JD, Harvey NC, Romu T, Heymsfield SB, Leinhard OD. Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. *J Investig Med*. 2018;66(5):887-895.
124. Maddalo M, Zorza I, Zubani S, Nocivelli G, Calandra G, Soldini P, Mascaro L, Maroldi R. Validation of a free software for unsupervised assessment of abdominal fat in MRI. *Phys Medica*. 2017;37:24-31.
125. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr*. 1978;40(3):497-504.
126. Lohman TG. Skinfolts and Body Density and Their Relation to Body Fatness: A Review. *Hum Biol*. 1981;53(2):181-225.

127. Ludescher B, Machann J, Eschweiler GW, Vanhöfen S, Maenz C, Thamer C, Claussen CD, Schick F. Correlation of fat distribution in whole body MRI with generally used anthropometric data. *Invest Radiol.* 2009;44(11):712-719.
128. Duren DL, Sherwood RJ, Czerwinski SA, Lee M, Choh AC, Siervogel RM, Chumlea WC. Body Composition Methods: Comparisons and Interpretation. *J Diabetes Sci Technol.* 2008;2(6):1139-1146.
129. Toomey C, McCreesh K, Leahy S, Jakeman P. Technical considerations for accurate measurement of subcutaneous adipose tissue thickness using B-mode ultrasound. *Ultrasound.* 2011;19(2):91-96.
130. Albanese C V., Diessel E, Genant HK. Clinical Applications of Body Composition Measurements Using DXA. *J Clin Densitom.* 2003;6(2):75-85.
131. Deutsche Strahlenschutzkommission. 274. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 19./ 20. Februar 2015. Strahlenhygienische Aspekte bei Röntgenuntersuchungen zur Bestimmung der Körperzusammensetzung (insbesondere Knochendichtemessungen) mittels Dual X-ray Absorptiometry (DXA). Published online 2015.
https://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse_PDF/2015/DXA.pdf?__blob=publicationFile
132. Kuriyan R, Thomas T, Ashok S, Jayakumar J, Kurpad AV. A 4-compartment model based validation of air displacement plethysmography, dual energy X-ray absorptiometry, skinfold technique & bio-electrical impedance for measuring body fat in Indian adults. *Indian J Med Res.* 2014;139(5):700-707.
133. Kaul S, Rothney MP, Peters DM, Wacker WK, Davis CE, Shapiro MD, Ergun DL. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry for Quantification of Visceral Fat. *Obesity.* 2012;20(6):1313-1318.
134. Neeland IJ, Grundy SM, Li X, Adams-Huet B, Vega GL. Comparison of visceral fat mass measurement by dual-X-ray absorptiometry and magnetic resonance imaging in a multiethnic cohort: the Dallas Heart Study. *Nutr Diabetes.* 2016;6(7):e221.
135. Frøssing S, Nylander MC, Chabanova E, Kistorp C, Skouby SO, Faber J. Quantification of visceral adipose tissue in polycystic ovary syndrome: dual-energy X-ray absorptiometry versus magnetic resonance imaging. *Acta radiol.* 2018;59(1):13-17.
136. Hu P, Huo Y, Kong D, Carr JJ, Abramson RG, Hartley KG, Landmann BA. Automated Characterization of Body Composition and Frailty with Clinically Acquired CT. *Comput Methods Clin Appl Musculoskelet Imaging (2017).* 2018;10734:25-35.
137. Lee SJ, Liu J, Yao J, Kanarek A, Summers RM, Pickhardt PJ. Fully automated segmentation and quantification of visceral and subcutaneous fat at abdominal CT: Application to a longitudinal adult screening cohort. *Br J Radiol.* 2018;91:20170968.
138. Klopfenstein BJ, Kim MS, Krisky CM, Szumowski J, Rooney WD, Purnell JQ. Comparison of 3 T MRI and CT for the measurement of visceral and subcutaneous adipose tissue in humans. *Br J Radiol.* 2012;85(1018):e826-e830.
139. Fosbøl MØ, Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2015;35(2):81-97.
140. Dempster P, Aitkens S. A new air displacement method for the determination of human body composition. *Med Sci Sports Exerc.* 1995;27(12):1692-1697.
141. Ludwig UA, Klausmann F, Baumann S, Honal M, Hövener J-B, König D, Deibert P, Büchert M. Whole-Body MRI-Based Fat Quantification: A Comparison to Air Displacement Plethysmography. *J Magn Reson Imaging.* 2014;40(6):1437-1444.
142. Ehrman JK, Kerrigan DJ, Keteyian SJ, eds. Body Composition and Weight Management. In: *Advanced Exercise Physiology: Essential Concepts and Applications.* Champaign, IL: Human Kinetics; 2018:207-228.
143. Navarro MP, Vaquero MP. Potassium: Physiology. In: Caballero B, Finglas PM, Toldrá F, eds. *Encyclopedia of Food and Health.* Oxford: Academic Press; 2016:432-438.
144. Murgatroyd P, Bluck L, Watson L. Methods for Assessing Nutritional Status and Body Composition. In: Lovegrove JA, Leanne H, Sharma S, Lanham-New SA, eds. *Nutrition Research Methodologies.* Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015:169-185.

145. Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M, Drebber U, Geier A, Hampe J, Hellerbrand C, Panthil-Warth A, Schattenberg JM, Schramm C, Seitz HK, Stefan N, Tacke F, Tannapfel A, Lynen Jansen P, Bojunga J. S2k-Leitlinie nicht alkoholische Fettlebererkrankungen. *Z Gastroenterol.* 2015;53(7):668-723.
146. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. Histopathologische Diagnose der nicht-alkoholischen und alkoholischen Fettlebererkrankung. *AWMF online.* Published online 2009. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/035-004l_S2k_Histopathologische_Diagnose_der_nicht-alkoholischen_und_alkoholischen_Fettlebererkrankung_2009_abgelaufen.pdf
147. Lee Y, Lingvay I, Szczepaniak LS, Ravazzola M, Orci L, Unger RH. Pancreatic steatosis: harbinger of type 2 diabetes in obese rodents. *Int J Obes.* 2010;34(2):396-400.
148. Lingvay I, Esser V, Legendre JL, Price AL, Wertz KM, Adams-Huet B, Zhang S, Unger RH, Szczepaniak LS. Noninvasive Quantification of Pancreatic Fat in Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):4070-4076.
149. Smits MM, van Geenen EJM. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(3):169-177.
150. Coulier B. Pancreatic Lipomatosis: An Extensive Pictorial Review. *J Belgian Soc Radiol.* 2016;100(1):39.
151. Lee DH. Imaging evaluation of non-alkoholic fatty liver disease: focused on quantification. *Clin Mol Hepatol.* 2017;23:290-301.
152. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ. The Utility of Radiological Imaging in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2002;123:745-750.
153. Lee SS, Park SH, Kim HJ, Kim SY, Kim M-Y, Kim DY, Suh DJ, Kim KM, Bae MH, Lee JY, Lee S-G, Yu ES. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: Prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. *J Hepatol.* 2010;52(4):579-585.
154. Lee JS, Kim SH, Jun DW, Han JH, Jang EC, Park JY, Son BK, Kim SH, Jo YJ, Park YS, Kim YS. Clinical implications of fatty pancreas: Correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol.* 2009;15(15):1869-1875.
155. Wells MM, Li Z, Addeman B, McKenzie CA, Mujoomdar A, Beaton M, Bird J. Computed Tomography Measurement of Hepatic Steatosis: Prevalence of Hepatic Steatosis in a Canadian Population. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;2016:4930987.
156. Dendl LM, Schreyer A. Steatosis hepatis – eine Herausforderung? *Radiologe.* 2012;52:745-752.
157. Meng K, Lee CH, Saremi F. Metabolic Syndrome and Ectopic Fat Deposition: What Can CT and MR Provide? *Acad Radiol.* 2010;17(10):1302-1312.
158. Kim SY, Kim H, Cho JY, Lim S, Cha K, Lee KH, Kim YH, Kim JH, Yoon Y-S, Han H-S, Kang HS. Quantitative Assessment of Pancreatic Fat by Using Unenhanced CT: Pathologic Correlation and Clinical Implications. *Radiology.* 2014;271(1):104-112.
159. Yamazaki H, Tauchi S, Kimachi M, Dohke M, Hanawa N, Kodama Y, Katanuma A, Yamamoto Y, Fukuhara S, Fukuma S. Independent association between prediabetes and future pancreatic fat accumulation: a 5-year Japanese cohort study. *J Gastroenterol.* 2018;53(7):873-882.
160. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, Monchamp T, Allen-Auerbach M, Rizza RA, Butler PC. Pancreas Volumes in Humans from Birth to Age One Hundred Taking Into Account Sex, Obesity, and Presence of Type-2 Diabetes. *Clin Anat.* 2007;20(8):933-942.
161. Kim HJ, Byun JH, Park SH, Shin YM, Kim PN, Ha HK, Lee M-G. Focal Fatty Replacement of the Pancreas: Usefulness of Chemical Shift MRI. *Am J Roentgenol.* 2007;188:429-432.
162. Paul J, Shihaz AVH. Pancreatic steatosis: a new diagnosis and therapeutic challenge in Gastroenterology. *Arq Gastroenterol.* 2020;57(2):216-220.

163. Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Curr Pharm Des.* 2018;24(38):4574-4586.
164. Ma X, Holalkere N-S, Kambadakone AR, Mino-Kenudson M, Hahn PF, Sahani DV. Imaging-based Quantification of Hepatic Fat: Methods and Clinical Applications. *RadioGraphics.* 2009;29:1253–1280.
165. Bray TJ, Chouhan MD, Punwani S, Bainbridge A, Hall-Craggs MA. Fat fraction mapping using magnetic resonance imaging: insight into pathophysiology. *Br J Radiol.* 2018;90:20170344.
166. Brodsky EK, Chebrolu VV, Block WF, Reeder SB. Frequency Response of Multipoint Chemical Shift Based Spectral Decomposition. *J Magn Reson Imaging.* 2012;32(4):943-952.
167. Qayyum A. MR Spectroscopy of the Liver: Principles and Clinical Applications. *Radiographics.* 2009;29(6):1653-1664.
168. Hamilton G, Yokoo T, Bydder M, Cruite I, Schroeder ME, Sirlin CB, Middleton MS. In vivo characterization of the liver fat 1H MR spectrum. *NMR Biomed.* 2011;24(7).
169. Hu HH, Kim H-W, Nayak KS, Goran MI. Comparison of Fat-Water MRI and Single-voxel MRS in the Assessment of Hepatic and Pancreatic Fat Fractions in Humans. *Obesity.* 2010;18(4):841-847.
170. van Werven JR, Marsman HA, Nederveen AJ, Smits NJ, ten Kate FJ, van Gulik TM, Stoker J. Assessment of Hepatic Steatosis in Patients Undergoing Liver Resection: Comparison of US, CT, T1-weighted Dual-Echo MR Imaging, and Point-resolved 1H MR Spectroscopy. *Radiology.* 2010;256(1):159-168.
171. Koelbringer C, Krššák M, Maresch J, Wrba F, Kaczirek K, Gruenberger T, Tamandl D, Ba-Ssalamah A, Berger-Kulemann V, Weber M, Schima W. Hepatic steatosis assessment with 1H-spectroscopy and chemical shift imaging at 3.0 T before hepatic surgery: Reliable enough for making clinical decisions? *Eur J Radiol.* 2012;81(11):2990-2995.
172. Kühn J-P, Hernando D, Mensel B, Krüger PC, Ittermann T, Mayerle J, Hosten N, Reeder SB. Quantitative Chemical Shift-Encoded MRI Is an Accurate Method to Quantify Hepatic Steatosis. *J Magn Reson Imaging.* 2014;39(6):1494-1501.
173. Hui SCN, So H, Chan DFY, Wong SKH, Yeung DKW, Ng EKW, Chu WCW. Validation of water-fat MRI and proton MRS in assessment of hepatic fat and the heterogeneous distribution of hepatic fat and iron in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Radiol.* 2018;107:7-13.
174. Yokoo T, Serai SD, Pirasteh A, Bashir MR, Hamilton G, Hernando D, Hu HH, Hetterich H, Kühn J-P, Kukuk GM, Loomba R, Middleton MS, Obuchowski NA, Song JS, Tang A, Wu X, Reeder SB, Sirlin CB. Linearity, Bias, and Precision of Hepatic Proton Density Fat Fraction Measurements by Using MR Imaging: A Meta-Analysis. *Radiology.* 2018;286(2):486-498.
175. Hines CDG, Yu H, Shimakawa A, McKenzie CA, Warner TF, Brittain JH, Reeder SB. Quantification of Hepatic Steatosis with 3-T MR Imaging: Validation in ob/ob Mice. *Radiology.* 2010;254(1):119-128.
176. Tang A, Tan J, Sun M, Hamilton G, Bydder M, Wolfson T, Gamst AC, Brunt EM, Loomba R, Lavine JE, Schwimmer JB, Sirlin CB. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: MR Imaging of Liver Proton Density Fat Fraction to Assess Hepatic Steatosis. *Radiology.* 2013;267(2):422-431.
177. Lee H, Jun DW, Kang B-K, Nam E, Chang M, Kim M, Song S, Yoon BC, Lee HL, Lee OY, Choi HS, Lee KN. Estimating of hepatic fat amount using MRI proton density fat fraction in a real practice setting. *Med.* 2017;96(33):e7778.
178. Guiu B, Petit J-M, Loffroy R, Salem D Ben, Aho S, Masson D, Hillon P, Krause D, Cercueil J-P. Quantification of Liver Fat Content: Comparison of Triple-Echo and in Vivo Proton MR Spectroscopy. *Radiology.* 2009;250(1):95-102.
179. Coe PO, Williams SR, Morris DM, Parkin E, Harvie M, Renehan AG, O'Reilly DA. Development of MR quantified pancreatic fat deposition as a cancer risk biomarker. *Pancreatology.* 2018;18(4):429-437.
180. Fukui H, Hori M, Fukuda Y, Onishi H, Nakamoto A, Ota T, Ogawa K, Ninomiya K, Tatsumi M, Osuga K, Yamada D, Eguchi H, Miyoshi E, Tomiyama N. Evaluation of fatty pancreas by proton density fat fraction using 3-T magnetic resonance imaging and its association with pancreatic cancer. *Eur J Radiol.* 2019;118:25-31.

181. Posse S, Otazo R, Dager SR, Alger J. MR Spectroscopic Imaging: Principles and Recent Advances. *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(6):1301-1325.
182. Rottenkolber M, Ferrari U, Holland L, Aertsen S, Kammer NN, Hetterich H, Fugmann M, Banning F, Weise M, Sacco V, Kohn D, Freiboth I, Hutter S, Hasbargen U, Lehmann R, Grallert H, Parhofer KG, Seissler J, Lechner A. The Diabetes Risk Phenotype of Young Women With Recent Gestational Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):E910-E918.

8. Danksagung

Während meines Promotionsvorhabens haben mich zahlreiche Menschen auf unterschiedliche Art und Weise tatkräftig unterstützt. Ich möchte mich an dieser Stelle von ganzem Herzen bedanken:

Zu Beginn möchte ich mich vor allem bei meiner Betreuerin Frau Dr. med. Nora Sommer bedanken. Sie hatte während der langen Zeit der Promotionsarbeit stets ein offenes Ohr für all meine Anliegen und ein außerordentliches Geschick, Probleme konstruktiv zu lösen. Ihr großes Engagement sowie ihr äußerst herzlicher Umgang mit allen an der Forschungsarbeit beteiligten Personen war die Grundlage für die ausgezeichnete Zusammenarbeit der einzelnen Arbeitsgruppen und somit für den Erfolg meiner Promotion. Nicht zuletzt war sie es, die mich durch ihre langjährige Erfahrung mit der wissenschaftlichen Arbeit vertraut machte und mich motivierte, Publikationen und auf deren Grundlage eine kumulative Dissertation zu erstellen.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn PD Dr. med. Andreas Lechner. Als Leiter der PPS-Diab Studie war er ein zentraler Ansprechpartner für meine wissenschaftliche Arbeit und leistete einen wesentlichen Beitrag zum Gelingen meiner Publikation mit Erst-Autorenschaft. An dieser Stelle möchte ich mich auch bei dem gesamten Team der Diabetes Research Group der Medizinischen Klinik der LMU für die hervorragende Zusammenarbeit bedanken.

Für die anfängliche radiologische Mitbetreuung und die Anregungen bezüglich der Arbeit an meiner Erst-Autorenschaft danke ich ebenfalls Herrn PD Dr. med. Holger Hetterich.

Weiterhin möchte ich Frau Dr. med. Eva Coppenrath danken. Für mich war sie die „gute Seele“ der MRT-Abteilung und eine äußerst wichtige Ansprechpartnerin in den vielen Jahren, in denen ich MRT-Untersuchungen durchgeführt habe.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Tobias Saam danke ich für die Betreuung meiner Dissertation und für die freundschaftliche Zusammenarbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser und seinem Nachfolger Herrn Prof. Dr. med. Jens Ricke möchte ich für die Möglichkeit, die Promotion in der Klinik und Poliklinik für Radiologie des LMU Klinikums durchzuführen, danken.

Der größte Dank gilt meinen Eltern. Mit ihrer uneingeschränkten Hilfsbereitschaft, ihren vielen motivierenden Worten und ihrer großen Geduld waren sie die wichtigsten Stützen während meines Weges durch das Medizinstudium und durch die Promotion.