

Aus dem Sozialpädiatrischen Zentrum für chronisch kranke Kinder  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Adipositas-assoziierte Insulinsekretionsstörung bei  
Kindern und Jugendlichen: Klinische, laborchemische und  
molekulargenetische Charakterisierung**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Helena Enders-Seidlitz

aus Berlin

Datum der Promotion: 18.12.2020

## **Vorwort**

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

### **Phänotyp und Genetik einer Adipositas-assoziierten Insulinsekretionsstörung**

H. Enders-Seidlitz, M. Gong, W. Chen, D. Simaite, F. Spagnoli, P. Kühnen, A. Ernert, H. Krude, A. Grüters, S. Wiegand, K. Raile.

Abstracts der JA-PED 2015 – Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED) und der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie e. V. (AGPD); Essen, 6.-8. November 2015.

Monatsschr Kinderheilkd 2015 · 163:1058–1093 DOI 10.1007/s00112-015-3454-0.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> .....	<b>II</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1. Abstract</b> .....	<b>1</b>
1.1. Deutsche Version.....	1
1.2. Englische Version .....	2
<b>2. Einleitung</b> .....	<b>3</b>
2.1. Adipositas im Kindes- und Jugendalter.....	3
2.1.1. Definition, Epidemiologie und Bedeutung.....	3
2.1.2. Komorbiditäten der Adipositas.....	5
2.2. Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter .....	7
2.2.1. Diabetesformen .....	7
2.2.2. Typ 2 Diabetes.....	8
2.2.2.1. Epidemiologie .....	8
2.2.2.2. Pathophysiologie und Komorbiditäten .....	9
2.2.2.3. Beurteilung von Insulinsekretion und Insulinresistenz.....	17
2.2.3. Monogene Diabetesformen.....	18
2.2.3.1. Allgemeines und Funktion der pankreatischen Betazelle .....	18
2.2.3.2. Bedeutung einer exakten, molekulargenetischen Diagnose.....	22
2.3. Fragestellungen.....	23
<b>3. Patienten und Methoden</b> .....	<b>25</b>
3.1. Patientenkollektiv .....	25
3.2. Methoden .....	27
3.2.1. Diagnostik von Glukoseregulation und Komorbiditäten der Adipositas.....	27
3.2.1.1. Der orale Glukosetoleranztest (OGTT).....	27
3.2.1.2. Berechnung von Insulinresistenz und Betazellfunktion .....	27
3.2.1.3. Berechnung von BMI und BMI-SDS-Wert.....	28
3.2.1.4. Diagnostik von Fettstoffwechselstörungen .....	29
3.2.1.5. Blutdruck-Diagnostik.....	29
3.2.1.6. Transaminasen .....	30
3.2.1.7. Gewichtsstatus bei Geburt.....	30
3.2.2. Genetische Untersuchung.....	30
3.2.2.1. DNA-Extrahierung.....	30
3.2.2.2. DNA-Quantifizierung und Qualitätsprüfung.....	31

3.2.2.3.	Targeted Enrichment.....	31
3.2.2.4.	Bioinformatische Validierung bekannter oder neuer Varianten.....	31
3.2.3.	Statistik.....	31
3.3.	Ein-/Ausschlusskriterien und Studiendesign .....	32
3.3.1.	Auswertung klinischer Patientendaten.....	32
3.3.1.1.	Einschlusskriterien.....	32
3.3.1.2.	Ausschlusskriterien.....	33
3.3.1.3.	Stratifizierung in Gruppen.....	33
3.3.2.	Genetische Untersuchung .....	34
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>35</b>
4.1.	Querschnittstudie.....	35
4.1.1.	Gesamtstichprobe.....	35
4.1.1.1.	Allgemeine Charakteristika.....	35
4.1.1.2.	Prävalenz von gestörter Glukoseregulation.....	36
4.1.1.3.	Metabolische Komorbiditäten der Adipositas.....	37
4.1.2.	Risikogruppe: Gestörte Glukoseregulation.....	38
4.1.2.1.	Allgemeine Charakteristika.....	38
4.1.2.2.	Indices der Insulinresistenz.....	38
4.1.2.3.	Gewichtsstatus bei Geburt.....	40
4.1.2.4.	Metabolische Komorbiditäten der Adipositas.....	40
4.1.3.	Niedrige Insulinsekretion vs. hohe Insulinresistenz .....	43
4.1.3.1.	Allgemeine Charakteristika.....	43
4.1.3.2.	Metabolische Komorbiditäten der Adipositas.....	44
4.1.4.	Zusammenfassung Querschnitt .....	46
4.2.	Longitudinale Studie.....	46
4.2.1.	Veränderung klinischer Charakteristika.....	47
4.2.2.	Verlauf der Glukoseregulation .....	48
4.2.3.	Verlauf von Insulinresistenz und Betazellfunktion .....	50
4.2.4.	Zusammenfassung Longitudinale Kohorte .....	53
4.3.	Genetische Untersuchung.....	54
4.3.1.	OGTT-Verlauf der ausgewählten Patientengruppe .....	54
4.3.2.	Patientencharakteristika und Ergebnisse des Targeted Enrichment.....	54
4.3.3.	Mutationen im Kontext der Gesamtkohorte.....	58
4.3.4.	Beispiele einzelner Mutationen .....	58
4.3.4.1.	OGTT-Verlauf verschiedener Mutationen im Vergleich.....	58
4.3.4.2.	Exemplarische Darstellung eines longitudinalen Verlaufs .....	60
4.3.5.	Oligogene Vererbungsmechanismen.....	60

4.3.6.	Zusammenfassung Genetik.....	61
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>63</b>
5.1.	Diskussion der Ergebnisse.....	63
5.1.1.	Querschnittsstudie.....	63
5.1.1.1.	Prävalenz von gestörter Glukoseregulation und Komorbiditäten der Adipositas.....	63
5.1.1.2.	Risikogruppe mit gestörter Glukoseregulation.....	67
5.1.1.3.	Niedrige Insulinsekretion vs. hohe Insulinresistenz.....	70
5.1.2.	Longitudinale Untersuchung.....	72
5.1.2.1.	Verlauf klinischer Charakteristika und der Glukoseregulation.....	72
5.1.2.2.	Verlauf von Insulinresistenz und Betazellfunktion.....	73
5.1.3.	Genetische Untersuchung.....	76
5.1.3.1.	Anteil monogener Diabetesformen.....	76
5.1.3.2.	Diskussion der einzelnen Genmutationen.....	78
5.1.3.3.	Monogene vs. oligogene vs. polygene Vererbungsmechanismen.....	82
5.2.	Diskussion der Methoden, Limitationen und methodische Einschränkungen.....	84
5.2.1.	Die Patientenkohorte.....	84
5.2.2.	Der OGTT als diagnostisches Medium.....	85
5.2.3.	Indices zur Abschätzung von Betazellfunktion und Insulinresistenz.....	86
5.2.4.	Diagnostik der Adipositas und assoziierter Komorbiditäten.....	87
5.2.5.	Pilotkohorte und genetische Untersuchung.....	89
5.3.	Bedeutung der Ergebnisse und Ausblick.....	90
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>93</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>109</b>
7.1.	Kandidatengene des Targeted Enrichment.....	109
<b>8.</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>114</b>
<b>9.</b>	<b>Anteilerklärung an der erfolgten Publikation.....</b>	<b>115</b>
<b>10.</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>116</b>
<b>11.</b>	<b>Publikationsliste.....</b>	<b>118</b>
<b>12.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>119</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition des Metabolischen Syndroms für KiJu nach IDF.....	6
Tabelle 2: Charakteristika von T1D, T2D und monogenem DM .....	8
Tabelle 3: Metabolische Wirkungen von Insulin.....	10
Tabelle 4: Häufige MODY-Formen und klinische Merkmale .....	19
Tabelle 5: Hinweise auf das Vorliegen eines monogenen Diabetes .....	23
Tabelle 6: Interpretation von Nüchtern-Glukosemessungen und des OGTT .....	27
Tabelle 7: Indices der Insulinresistenz und Betazellfunktion .....	28
Tabelle 8: Definition von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen.....	29
Tabelle 9: Referenzwerte zur Beurteilung von Lipidbefunden.....	29
Tabelle 10: Charakteristika der Gesamtgruppe / Querschnitt.....	35
Tabelle 11: Charakteristika von Risiko- und Vergleichsgruppe .....	38
Tabelle 12: Fettstoffwechsel von Risiko- und Vergleichsgruppe .....	41
Tabelle 13: Blutdruck von Risiko- und Vergleichsgruppe.....	42
Tabelle 14: Leberstoffwechsel von Risiko- und Vergleichsgruppe .....	42
Tabelle 15: Gegenüberstellung klinischer Charakteristika des 1. und 3. Tertils der AUCges (Ins/Glu).....	43
Tabelle 16: Verteilung der Glukosetoleranz auf die Tertile der AUCges (Ins/Glu) .....	43
Tabelle 17: Fettstoffwechsel von Patienten eingeteilt nach Tertilen der AUCges (Ins/Glu) ....	45
Tabelle 18: Klinische Charakteristika im Verlauf .....	47
Tabelle 19: Vergleich der Veränderung klinischer Charakteristika, 1. und 3. Tertil AUCges...	52
Tabelle 20: Patientencharakteristika der Teilgruppe Genetik.....	56
Tabelle 21: Beschreibung der Mutationen.....	57

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hyperbolischer Zusammenhang von Insulinsensitivität und -sekretion .....	11
Abbildung 2: Mechanismus der Insulinsekretion in der Betazelle .....	18
Abbildung 3: Codierung und Aufbau des ATP-abhängigen Kaliumkanals.....	21
Abbildung 4: Gliederung der Studie.....	25
Abbildung 5: Berechnung der AUGges (Ins/Glu) .....	33
Abbildung 6: Prävalenz gestörter Glukoseregulation .....	36
Abbildung 7: Vorliegen von IFG und IGT .....	36
Abbildung 8: Prävalenz einer Insulinresistenz nach Gewichtsklassen .....	37
Abbildung 9: Verteilung des HOMA-IR.....	39
Abbildung 10: Verteilung des Matsuda-Index.....	39
Abbildung 11: Insulinresistenz in Abhängigkeit von der Insulinsekretion.....	39
Abbildung 12: KiJu mit IGR stratifiziert nach Gewichtsstatus bei Geburt .....	40
Abbildung 13: Pathologische Fettstoffwechselfparameter .....	41
Abbildung 14: Gewichtsklassen nach Tertilen der AUCges (Ins/Glu) .....	44
Abbildung 15: Prävalenz der Acanthosis nigricans nach Tertilen der AUCges (Ins/Glu) .....	45
Abbildung 16: Verlauf der Glukoseregulation nach einem Jahr.....	48
Abbildung 17: Entwicklung von Insulinsekretion und -resistenz, 1. Tertil AUCges (Ins/Glu).51	
Abbildung 18: Entwicklung von Insulinsekretion und -resistenz, 3. Tertil AUCges (Ins/Glu).51	
Abbildung 19: OGTT-Verlauf von Gesamtgruppe und Teilgruppe Genetik.....	54
Abbildung 20: Monogene Defekte im Kontext der Gesamtkohorte.....	58
Abbildung 21: OGTT-Verlauf der Patienten mit <i>ABCC8</i> -Mutation .....	59
Abbildung 22: OGTT-Verlauf der Patienten mit <i>GCK</i> - und <i>PTF1A</i> -Mutation .....	60
Abbildung 23: Longitudinaler Verlauf von Proband 2 ( <i>ABCC</i> -Mutation).....	60
Abbildung 24: Oligogene Vererbungsmechanismen.....	61

## Abkürzungsverzeichnis

### Maßeinheiten:

bp	Basenpaare
°C	Grad Celsius
cm	Zentimeter
g	Gramm
h	Stunde
kg	Kilogramm
kg/m <sup>2</sup>	Kilogramm pro Quadratmeter
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
min	Minute
ml	Milliliter
µl	Mikroliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mV	Millivolt
mmol/l	Millimol pro Liter
n	Anzahl
ng	Nanogramm
p	Irrtumswahrscheinlichkeit P
U/l	Units pro Liter
mU/l	Milli-Units pro Liter

### Weitere Abkürzungen:

ABCC8	ATP-binding cassette, subfamily C, member 8
ADA	American Diabetes Association
ADP	Adenosindiphosphat
AGA	Arbeitsgemeinschaft Adipositas
AGPD	Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie
ALT	Alaninaminotransferase
APS	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen
APV	Adipositas-Patienten-Verlaufsdokumentation
AST	Aspartataminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the Curve
BMI	Body-Mass-Index
BZ	Blutzucker
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
DBP	Diastolischer Blutdruck
DEXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
DI	Disposition Index
DPV	Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation
DNA	Deoxyribonucleic acid/Desoxyribonucleinsäure
ECOG	European Childhood Obesity Group
ECRC	Experimental and Clinical Research Center
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
et al.	et alii/aliae = und andere
GCK	Glukokinase
GLP-1	Glukagon-like peptid-1
Glu	Glukose
GLUT2/4	Glukosetransporter 2/4
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
HbA1c	Hämoglobin, das an Glukose gebunden ist

HDL	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HEC	Hyperinsulinämisch-euglykämische Clamp
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insuline Resistance
ICT	Intensivierte konventionelle (Insulin-)Therapie
IDEFICS	Identification and prevention of Dietary- and lifestye-induced health Effects In Children and infants
IDF	International Diabetes Federation
IFG	Impaired fasting glucose/erhöhte Nüchtern glukose
IGR	Impaired glucose regulation/gestörte Glukoseregulation
IGT	Impaired glucose tolerance /gestörte Glukosetoleranz
IL-6	Interleukin-6
Ins	Insulin
IOTF	International Obesity Task Force
IR	Insulinresistenz
IRS	Insulin-Rezeptor-Substrat
ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
ISSI-2	Insulin secretion-sensitivity index-2/oraler Disposition Index
ivGTT	Intravenöser Glukosetoleranztest
K	Kalium
KCNJ11	Potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11
KiGGs	Kinder- und Jugendgesundheitsurvey/ Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
KiJu	Kinder und Jugendliche
LDL	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LMS	Least-Mean-Squares-Algorithmus
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
MW	Mittelwert
NAFLD	Nonalcoholic fatty liver disease/Nichtalkoholische Fettlebererkrankung
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis/Fettleberkrankheit
NGR	Normale Glukoseregulation
NGS	Next Generation Sequencing
NDM	Neonataler Diabetes mellitus
NGT	Normale Glukosetoleranz
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
P.	Perzentile
PCOS	Polyzystisches Ovarsyndrom
PNDM	Permanenter neonataler Diabetes mellitus
R-HOMA	Homöostase-Model-Assessment der Insulinresistenz
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SBP	Systolischer Blutdruck
SD	Standard Deviation/Standardabweichung
SDS	Standard Deviation Score
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SPZ	Sozialpädiatrisches Zentrum
SUR1	Sulfonylurea receptor 1/Sulfonylharnstoffrezeptor 1
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
TODAY	Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth
TNDM	Transienter neonataler Diabetes mellitus
T1D	Typ-1-Diabetes mellitus
T2D	Typ-2-Diabetes mellitus
WBISI	Matsuda-Index
WHO	World Health Organization



# 1. Abstract

## 1.1. Deutsche Version

**Einleitung:** Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen (KiJu) lag 2015 weltweit bei 23 % und stellt damit ein globales Gesundheitsproblem dar. Eine Adipositas geht häufig mit metabolischen Komorbiditäten einher, etwa 1 % der adipösen Jugendlichen entwickeln einen Typ-2-Diabetes (T2D). Der genetische und pathophysiologische Hintergrund des T2D bei KiJu ist noch wenig erforscht. Bei Erwachsenen sind über genomweite Assoziationsstudien Gene mit erhöhtem Diabetesrisiko bekannt, davon reguliert der überwiegende Anteil die Insulinsekretion.

Ziel dieser Studie ist die Erhebung von Prävalenzen einer gestörten Glukoseregulation (IGR) und Parametern des metabolischen Syndroms in einer Kohorte adipöser KiJu. Des Weiteren sollen KiJu mit Hinweis auf Insulinsekretionsstörung klinisch näher charakterisiert werden und eine Subkohorte auf das Vorliegen monogener Diabetesformen getestet werden.

**Methodik:** Bei 903 KiJu mit Übergewicht oder Adipositas wurden ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT; Glucose + Insulin, 0-120 Minuten) durchgeführt sowie metabolische und anthropometrische Parameter erfasst. Zur Abschätzung von Insulinresistenz und Betazellfunktion wurden Matsuda-Index und AUC<sub>Ges</sub> (Ins/Glu) berechnet. Bei 141 Patienten erfolgte eine zweite Untersuchung im longitudinalen Verlauf von einem Jahr. Von 39 KiJu mit IGR und Hinweis auf Insulinsekretionsstörung (Insulin im OGTT <200 mU/l) wurde eine Subgruppe von 12 Patienten mittels Next Generation Sequencing auf das Vorliegen von Mutationen in 103 Kandidatengenen (MODY, neonataler DM, Syndromaler DM, T2D-Suszeptibilitätsgene) getestet.

**Ergebnisse:** In der Gesamtgruppe zeigten 4,5 % eine erhöhte Nüchtern glukose, 9,4 % eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) und 1,2 % einen T2D. Patienten mit IGR wiesen deutlich häufiger ein metabolisches Syndrom auf. Im longitudinalen Verlauf zeigte sich bei leichter Gewichtsabnahme häufig eine Verbesserung des Glukosestoffwechsels.

Patienten mit relativem Insulinmangel (unteres Tertil der AUC<sub>Ges</sub> (Ins/Glu)) waren im Vergleich zur übrigen Kohorte signifikant leichter (BMI-SDS 2,56 (±0,55) und 2,86 (±0,50), p<0,001) und seltener von metabolischen Komorbiditäten betroffen. Im longitudinalen Verlauf zeigte diese Kohorte kaum Veränderungen klinischer Parameter sowie eine konstant niedrige Betazellfunktion. In der Pilotkohorte (n=12) mit Hinweis auf Insulinsekretionsstörung konnte bei 5 Patienten ein monogener Defekt zugeordnet werden (ABCC8 (n=3), GCK (n=1), GLI2/PTF1A (n=1)).

**Schlussfolgerung:** Indices der Betazellfunktion und Insulinresistenz können in der klinischen Routine helfen, Patienten mit möglicher Insulinsekretionsstörung zu identifizieren. Die

Prävalenz von 40 % pathogener Mutationen in der Pilotstudie deutet auf einen Anteil von etwa 1,7 % monogener Diabetesformen in einer großen Kohorte adipöser KiJu hin. Eine erfolgreiche molekulargenetische Diagnose kann helfen die genetische Beratung der Familien und die individuelle Therapie zu verbessern.

## 1.2. Englische Version

**Introduction:** In 2015 the prevalence of overweight and obesity in children and adolescents was 23 % worldwide and therefore presents as a global health issue. Obesity is often accompanied by metabolic comorbidities. About 1 % of obese adolescents develop type 2 diabetes (T2D), however little is known about the genetic and pathophysiological background in young age. Genome-wide association studies in adults have revealed genes with increased diabetes risk, most of them regulating insulin secretion.

The objective of this study is the clinical characterisation of a group of obese adolescents regarding the prevalence of impaired glucose regulation (IGR) and metabolic syndrome. We also want to investigate adolescents with insulin secretion defects more closely and analyse possible candidate genes of diabetes in a subcohort.

**Methods:** We recruited 903 children and adolescents with overweight or obesity, completed an oral glucose tolerance test (OGTT; glucose + insulin, 0-120 minutes), and recorded metabolic and anthropometric parameters. In order to estimate insulin resistance and beta-cell function we calculated Matsuda-Index and the area under the curve (AUC<sub>ges</sub> Ins/Glu). 141 patients participated in a follow-up after one year. Out of 39 patients with IGR and low beta cell function (insulin in OGTT <200 mU/l) we tested a subgroup of 12 patients using Next Generation Sequencing in order to identify possible mutations in 103 candidate genes (MODY, neonatal diabetes, syndromal diabetes, T2D susceptibility genes).

**Results:** In the overall group 4.5 % showed impaired fasting glucose, 9.4 % impaired glucose tolerance (IGT), and 1.2 % T2D. Patients with IGR showed higher prevalence of metabolic syndrome. In the longitudinal course a small weight reduction often led to improved glucose metabolism. Compared to the subgroup with high insulin resistance, patients with insufficient insulin secretion were significantly lighter (BMI-SDS 2,56 ( $\pm 0,55$ ) and 2,86 ( $\pm 0,50$ ),  $p < 0,001$ ) and less affected by metabolic comorbidities. In the follow-up of 12 months, this cohort showed consistent clinical parameters and low beta-cell function. In the subgroup of patients with insulin secretion disorder, we found 5 monogenetic defects (ABCC8 (n=3), GCK (n=1), GLI2/PTF1A (n=1)).

**Conclusion:** The calculation of beta-cell function and insulin resistance indices can help to identify patients with insulin secretion disorder in clinical routine. The prevalence of 40 % mutations of known diabetes genes in this pilot study suggests a proportion of about 1,7 % monogenic T2D in a cohort of obese adolescents. A successful molecular genetic diagnosis can help to improve the genetic consultation of the families and the individual therapy.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Adipositas im Kindes- und Jugendalter**

#### **2.1.1. Definition, Epidemiologie und Bedeutung**

Die Prävalenz einer Adipositas im Kindes- und Jugendalter liegt weltweit bei etwa 170 Millionen und ist in den letzten Jahrzehnten zu einer der größten Herausforderungen unseres Gesundheitssystems geworden (1). Eine Adipositas liegt vor, wenn der Körperfettanteil an der Gesamtkörpermasse erhöht ist. Zur genaueren Quantifizierung von Übergewicht und Adipositas hat sich weltweit der Body-Mass-Index (BMI) als Parameter durchgesetzt, der in der klinischen Routine einfach zu erheben ist, da er sich aus Körpergröße und -gewicht errechnet. Auf Grundlage verschiedener Studien empfehlen die International Obesity Task Force (IOTF) sowie die European Childhood Obesity Group (ECOG) die Verwendung des BMI als akzeptables Maß der Gesamt-Körper-Fett-Masse bei Kindern und Jugendlichen (2-4). Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten beeinflussen die physiologische Änderung der prozentualen Körperfettmasse, was die Beurteilung der individuellen BMI-Werte anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilen erforderlich macht. Als Referenzwerte in Deutschland dienen Perzentilenkurven nach Kronmeyer-Hausschild, die auf Grundlage der Körpergröße- und Körpergewichtsdaten von über 34.000 Kindern und Jugendlichen (KiJu) in Deutschland erhoben wurden (5). Nach Vorgaben der ECOG (3) und Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Adipositas (AGA) (siehe S2-Leitlinie, Stand 2015) sind KiJu, die über der 90. Perzentile liegen, übergewichtig, über der 97. Perzentile adipös und oberhalb der 99,5. Perzentile extrem adipös.

In den letzten drei Jahrzehnten zeigte sich international der Trend einer Zunahme von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen, wobei diese in Nordamerika, Europa und Teilen der westpazifischen Länder besonders ausgeprägt war. Dabei nahm insbesondere der Anteil extrem adipöser KiJu zu (6, 7). Im Kontrast zu Entwicklungsländern (8) scheint die Prävalenz von Adipositas bei KiJu in Industrieländern seit dem Jahr 2000 ein Plateau erreicht zu haben (9). Die Daten von Schuleingangsuntersuchungen in Deutschland zeigten einen Anstieg von Übergewicht und Adipositas bis zum Jahr 2004, in den darauffolgenden Jahren stagnierten die Zahlen, in manchen Bundesländern sind die Prävalenzraten sogar leicht gesunken (10). Im Rahmen des repräsentativen Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) des Robert-Koch-Instituts in den Jahren 2003-2006 sind erstmalig Daten erhoben worden, die deutschlandweit die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas darstellen. Bei 14.836 KiJu im Alter von 3-17 Jahren wurden unter anderem die Parameter Gewicht und Körpergröße erfasst und der BMI nach den Perzentilen von Kronmeyer-Hausschild (5) beurteilt. Die Erhebung ergab einen Anteil von 15 %

übergewichtigen KiJu, 6,3 % haben bereits eine manifeste Adipositas. Für Deutschland bedeutet das in Zahlen einen Anteil von 1,9 Millionen übergewichtigen und davon 800.000 adipösen KiJu. Am höchsten ist die Prävalenz der Adipositas mit 8,5 % bei den 14-17-jährigen (11). Vor dem Hintergrund der Referenzpopulation aus den 1980er- und 1990er-Jahren hat sich bis zum Jahr 2006 der Anteil der übergewichtigen KiJu (Adipöse eingeschlossen) um 50 % erhöht, in der Altersgruppe der 14-17-jährigen hat sich der Anteil fast verdoppelt (11). In der Altersstufe der 7-10-jährigen sind Jungen etwas häufiger von Übergewicht und Adipositas betroffen, bei den 11-13-jährigen dreht sich das Verhältnis um und der Anteil übergewichtiger bzw. adipöser Mädchen überwiegt leicht (11).

Als wichtigste Einflussfaktoren, die in Zusammenhang mit der Entstehung einer Adipositas stehen, werden auf Grundlage der KiGGS-Daten die Punkte Sozialstatus und Migrationshintergrund benannt. Ein niedriger sozialer Status hat bei den Mädchen größere Auswirkungen als bei den Jungen. So sind beispielsweise mit 15 % in der Altersgruppe der 14-17-jährigen Mädchen dreimal so viele Jugendliche von einer Adipositas betroffen wie in Familien mit gutem Sozialstatus. KiJu mit Migrationshintergrund sind deutlich häufiger betroffen als die gleichaltrige Referenzgruppe, wobei dieser Effekt im Jugendalter abgeschwächt auftritt (11).

In der 2. Welle der KiGGS-Studie wurden in den Jahren 2014-2017 erneut Daten von 3.561 KiJu im Rahmen eines Untersuchungs- und Befragungssurveys erhoben. Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas zeigte sich im Vergleich zur Basiserhebung in den Jahren 2003-2006 stabil (12). Dies verdeutlicht erneut, dass in Deutschland ein Plateau der Adipositasprävalenz erreicht ist und durch bevölkerungsweite Interventions- und Präventionsstrategien zumindest eine Stagnation der Prävalenz erreicht werden konnte.

Im Rahmen der IDEFICS-Studie (**I**dentification and prevention of **D**ietary- and lifestyle-induced health **E**ffects **I**n **C**hildren and infant**S**) wurden auf europäischer Ebene ernährungs- und lebensstilbedingte Erkrankungen bei Kindern mit dem Focus auf Übergewicht und Adipositas sowie assoziierten Komorbiditäten untersucht. Es waren insgesamt 16.228 KiJu aus acht europäischen Ländern im Alter von 2-10 Jahren beteiligt (13). Mit einem Anteil von 18,5 % der KiJu mit Übergewicht (eingeschlossen Adipositas) und etwa 7 % mit Adipositas (13) ist die europaweite Prävalenz mit den KiGGS-Daten aus Deutschland vergleichbar (11).

Die WHO beschreibt die Adipositas aufgrund der massiven Zunahme der Prävalenz als eine der größten Herausforderungen für das Gesundheitswesen des 21. Jahrhunderts (7, 14). Die Behandlung der Adipositas und mit ihr assoziierter Folgeerkrankungen (siehe 2.1.2) stellt bereits im Kindes- und Jugendalter einen relevanten Kostenfaktor für das Gesundheitssystem dar (15, 16). Prävalenz und Entwicklungstendenzen der Adipositas legen nahe, dass die Behandlung betroffener Individuen nicht ausreicht, sondern vielmehr ein frühes Eingreifen auf gesundheitspolitischer Ebene besonders im Bereich der Prävention angezeigt ist (17). Dies

wird im Rahmen der IDEFICS-Interventionsstudie verfolgt, wobei die Baseline-Gruppe in Interventions- und Kontrollgruppe unterteilt und nach 2 Jahren erneut untersucht wurde (18). Obwohl ein multidimensionaler Ansatz verfolgt wurde, konnte das Präventionsprogramm nicht zu einer Reduktion der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas beitragen (13). Dies verdeutlicht die Schwere der Problematik und die Notwendigkeit weiterer Forschung in Hinblick auf effektivere Präventionsprogramme auf diesem Gebiet.

### **2.1.2. Komorbiditäten der Adipositas**

Das Vorliegen einer Adipositas ist häufig mit verschiedenen Komorbiditäten, die bereits im Kindes- und Jugendalter auftreten, und Folgeerkrankungen, die sich erst im Erwachsenenalter manifestieren, assoziiert. Eine zeitige Diagnostik, die verschiedene Stoffwechselfparameter umfasst, ist von höchster Bedeutung, da bei erfolgreicher Diagnose auch zunächst symptomfreie Begleiterkrankungen der Adipositas frühzeitig therapiert werden können, um einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko im Erwachsenenalter vorzubeugen (19, 20). Eine Adipositas ist bereits im Kindes- und Jugendalter mit folgenden Erkrankungen assoziiert, die in verschiedenen Studien folgende Prävalenzen zeigten:

- Fettstoffwechselstörung (erhöhtes Gesamt- und Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL), erniedrigtes High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL), erhöhte Triglyceride): ca. 25-40 % (21-23)
- Hypertonus (d. h. erhöhte systolische und/oder diastolische Blutdruckwerte): ca. 30-40 % (21-23)
- gestörte Glukosetoleranz (IGT): 6-7 % im Alter <18 Jahre, ab Beginn der Pubertät bis zu 30 % (21, 23-25)
- Typ-2-Diabetes (T2D): ca. 1-2 % (23, 24)
- nicht-alkoholische Fettleberkrankheit (NASH): 7-10 % (laut AGA: [www.a-g-a.de](http://www.a-g-a.de), Stand 06/2018)

Der Symptomkomplex bestehend aus viszeraler Adipositas, Fettstoffwechselstörung, Insulinresistenz (IR) bzw. T2D und fakultativ dem Vorliegen einer NASH, Hyperurikämie oder einem polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS) wird auch als metabolisches Syndrom bezeichnet. In der Pädiatrie gibt es keine allgemeingültige Definition des metabolischen Syndroms, sondern verschiedene Adaptionen von Definitionen für Erwachsene, die als gemeinsame Merkmale ein Maß für die Adipositas (BMI oder Hüftumfang), den Blutdruck, Blutfettwerte (Triglyceride, LDL, HDL) und Diabetes-assoziierte Risikofaktoren (erhöhte Nüchtern glukose, gestörte Glukosetoleranz oder Hyperinsulinämie) umfassen (26). Im Jahr 2007 hat die „International Diabetes Federation“ (IDF) eine Definition des metabolischen Syndroms herausgegeben, die verschiedene Parameter je nach Altersklasse berücksichtigt. Diese

Definition wird in der klinischen Praxis am häufigsten angewandt und unterstreicht das Vorliegen einer abdominellen Adipositas als notwendige Voraussetzung für die Diagnose des metabolischen Syndroms bei Kiju ab 10 Jahren (27).

**Tabelle 1: Definition des Metabolischen Syndroms für Kiju nach IDF**

Altersgruppe	Adipositas (Bauchumfang)	Blutdruck (mmHg)	HDL (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	Blutzucker (mg/dl)
6-10 Jahre	≥90. P.				
10-16 Jahre*	≥90. P.	SBP≥130 o. DBP≥85	<40	≥150	Nüchtern glukose ≥100 oder bekannter T2D
>16 Jahre*	≥94 cm ♂ ≥80 cm ♀	SBP ≥130 o. DBP ≥85	<40 ♂ <50 ♀	≥150	Nüchtern glukose ≥100 oder bekannter T2D

P.: Perzentile; SBP: systolischer Blutdruck; DBP: diastolischer Blutdruck

\* Vorliegen einer zentralen Adipositas und zwei weiterer Faktoren notwendig

Weltweit geht der Anstieg der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen mit einer Erhöhung der Prävalenz des metabolischen Syndroms in dieser Altersgruppe einher. Über die gesamte pädiatrische Population wird die mittlere Prävalenz des metabolischen Syndroms auf 3,3 % geschätzt, bei übergewichtigen Kiju beträgt sie 11,9 % und liegt bei 29,2 % in der Gruppe der adipösen Kiju (28). Insgesamt ist die Prävalenz bei Jungen höher als bei Mädchen (5,1 % vs. 3,0 %) und steigt mit dem Alter (28). In Bezug auf die Ethnizität findet sich die höchste Prävalenz bei Kiju mexikanisch-amerikanischen Ursprungs gefolgt von der weißen Bevölkerung und Afroamerikanern (29, 30).

Das Vorhandensein verschiedener Parameter des metabolischen Syndroms im frühen Lebensalter führt bereits im Kindesalter zu arteriosklerotischen Veränderungen und der Ablagerung fibröser Plaques in der Aorta und den Koronargefäßen (31). Dabei besteht insbesondere eine Assoziation zu erhöhtem BMI, Hypertonus und dem Vorliegen einer Fettstoffwechselstörung (31). Eine andere Studie hat gezeigt, dass eine Adipositas schon im präpubertären Alter mit einer erhöhten Intima-Media-Dicke einhergeht und zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit kardiovaskulärer Ereignisse im Erwachsenenalter führt (32).

Weitere nicht-metabolische Komorbiditäten treten im orthopädischen Bereich (Genua valga, Pes planus, Epiphysiolysis capitatis femoris), im Bereich der Pulmonologie (Asthma, Schlaf-Apnoe-Syndrom) und im neurologischen Bereich (Pseudotumor cerebri) auf. Außerdem zeigen Kiju mit Adipositas häufiger eine Proteinurie, das Auftreten einer Cholelithiasis sowie eine Pubertas praecox (33-35). Neben medizinischen Komorbiditäten treten im Vergleich zu normalgewichtigen Referenzgruppen gehäuft Probleme im psychosozialen Bereich auf. Adipöse Kiju leiden häufiger unter einer Depression, Angst-, Somatisierungs- oder Essstörung (36). Außerdem wird die Lebensqualität signifikant niedriger bewertet und entspricht der von krebserkrankten Kiju (37).

Das Vorliegen einer Adipositas im Kindes- und Jugendalter zeigt eine sehr hohe Persistenz im weiteren Lebensverlauf. Die Studienlage ist nicht sehr einheitlich, deutet aber darauf hin, dass 50-80 % der Adipositas bis in das Erwachsenenalter bestehen bleiben (38, 39).

## **2.2. Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter**

### **2.2.1. Diabetesformen**

Der Begriff „Diabetes mellitus“ beschreibt eine komplexe Stoffwechselstörung, die durch eine chronische Hyperglykämie aufgrund von Defekten der Insulinsekretion und/oder Insulinwirkung gekennzeichnet ist und verschiedene Diabetestypen, die sich in Bezug auf Pathogenese und klinische Charakteristika unterscheiden, umfasst (40). Die American Diabetes Association (ADA) klassifiziert die Diabetesformen hinsichtlich ihrer Ätiologie in Typ-1-Diabetes (T1D) mit einer Zerstörung der Betazellen und konsekutiv absolutem Insulinmangel (a: autoimmun, b: idiopathisch), T2D mit unterschiedlicher Ausprägung von Insulinresistenz und Betazellfunktionsstörung sowie andere spezifische Typen, die durch genetische Defekte der Betazellfunktion und Insulinwirkung, Erkrankungen des exokrinen Pankreas, Endokrinopathien, medikamentöse und infektiöse Ursachen sowie weitere genetische Syndrome, die mit einem Diabetes assoziiert sind, entstehen (41).

Im Kindes- und Jugendalter sind in den westlichen Ländern mehr als 90 % der Diabetespatienten an einem T1D erkrankt (42). In der peripubertären Periode sowie in bestimmten Risikopopulationen erlangen eine erfolgreiche Diagnose und Charakterisierung des T2D mit steigender Inzidenz und Prävalenz jedoch immer größere Bedeutung (43, 44). Monogene Diabetesformen machen im Kindes- und Jugendalter etwa 1-4 % der Diabetesfälle aus und sollten bei positiver Familienanamnese für Diabetes näher untersucht werden (45-47). Tabelle 2 stellt verschiedene Charakteristika der drei häufigsten Diabetesformen im KiJu-Alter gegenüber. Parameter wie das Manifestationsalter, die klinische Präsentation der Manifestation und das Vorliegen einer Adipositas können zwar auf einen bestimmten Diabetestyp hinweisen, von einer rein klinischen Diagnose sollte jedoch abgesehen werden (48). So präsentieren sich beispielsweise immer mehr KiJu mit einem T1D als übergewichtig (49) und die klinische Manifestation eines T2D ist sehr variabel und kann auch in Form einer Ketoazidose erfolgen (50).

Die korrekte Klassifikation eines Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter stellt eine diagnostische Herausforderung dar, die weitreichende Konsequenzen hinsichtlich Therapie und Schulung der KiJu hat. Da es in der klinischen Präsentation Überschneidungen zwischen den verschiedenen Diabetesformen gibt, können verschiedene diagnostische Tools bei der Klassifikation weiterhelfen. Neben der Bestimmung von Diabetes-assoziierten-Autoantikörpern können die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests (OGTT), die

Bestimmung von HbA1c-Wert sowie C-Peptid-Spiegeln und eine molekulargenetische Diagnostik bei der Differentialdiagnose hilfreich sein (48).

Hinsichtlich des Themas dieser Arbeit sind v. a. der T2D und monogene Diabetesformen interessant und werden in den folgenden Abschnitten ausführlicher beschrieben.

**Tabelle 2: Charakteristika von T1D, T2D und monogenem DM**

	<b>Typ 1 Diabetes</b>	<b>Typ 2 Diabetes</b>	<b>Monogener Diabetes (MODY)</b>
<b>Ätiologie</b>	Betazelldestruktion mit absolutem Insulinmangel a) autoimmun b) idiopathisch	Insulinresistenz und Betazell-dysfunktion	monogene Defekte der Betazellfunktion
<b>Genetik</b>	polygen	polygen	monogen
<b>Manifestationsalter</b>	6 Monate - Erwachsenenalter	während der Pubertät oder später	meist postpubertär (Ausnahmen: NDM, GCK-MODY)
<b>Klinisches Bild</b>	meistens akut, schnell	variabel	variabel
<b>Autoimmunität</b>	ja	nein	nein
<b>Ketoazidose</b>	häufig	selten	häufig bei NDM, selten bei anderen Formen
<b>Blutzuckerspiegel</b>	hoch	variabel	variabel
<b>Adipositas</b>	populationsbezogene Prävalenz	erhöhte Prävalenz	populationsbezogene Prävalenz
<b>Acanthosis nigricans</b>	nein	ja	nein
<b>Häufigkeit (% von allen Diabetesformen)</b>	>90 %	in den meisten Ländern <10 %	1-4 %
<b>Elternteil mit Diabetes</b>	2-4 %	80 %	90 %

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young, NDM: neonataler Diabetes mellitus, GCK: Glukokinase

Quelle: adaptiert nach ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 (48)

## **2.2.2. Typ 2 Diabetes**

### **2.2.2.1. Epidemiologie**

Mit einer Anzahl von etwa 7,6 Millionen Betroffenen über die gesamte Bevölkerung befindet sich Deutschland im weltweiten Vergleich unter den zehn Ländern mit der höchsten absoluten Anzahl an Menschen mit Diabetes, wobei insbesondere für den T2D eine extrem hohe Dunkelziffer vermutet wird (51). In der Altersgruppe ab 55 Jahren gibt es etwa 270.000 Neuerkrankungen pro Jahr (52) und in Bezug auf gesundheitsökonomische Aspekte entfallen auf Kosten in Zusammenhang mit der Behandlung von Diabetes und assoziierten Folgeerkrankungen jährlich etwa 11 % der Krankenversicherungsbeiträge (53).

Im Kindes- und Jugendalter stellt der T2D im Vergleich zum T1D, der in Europa im Alter unter 25 Jahren über 90 % der Diabetesfälle ausmacht, eine vergleichsweise kleine Gruppe dar. Derzeit gibt es in Deutschland etwa 800 KiJu mit einem manifesten T2D, wobei ähnlich wie im Erwachsenenalter eine hohe Dunkelziffer zu vermuten ist (54). Trotz dieser auf den ersten Blick scheinbar kleinen Gruppe ist ein besonderes Augenmerk darauf zu richten, da parallel zum Anstieg der Prävalenz der Adipositas im Kindes- und Jugendalter weltweit auch ein Anstieg der Fälle von T2D zu beobachten ist (55). Daten aus Deutschland zeigen eine Verfünffachung der Neuerkrankungen von T2D in den letzten zehn Jahren bei Jugendlichen und gehen von ca. 200 Neuerkrankungen im Alter von 12-19 Jahren pro Jahr aus (56).

Die Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV) ist eine Initiative in Deutschland, Österreich, der Schweiz und Luxemburg, deren Ziel die Verbesserung von Behandlungsergebnissen von Diabetespatienten durch standardisierte Dokumentation, objektiven Vergleich von Qualitätsindikatoren und multizentrische Therapieforschung ist. DPV-Erfassungen aus dem Jahr 2014 haben gezeigt, dass ein Anteil von 5 % der Manifestationen im Alter von 11-18 Jahren auf den T2D entfällt. Der longitudinale Trend der Anzahl von Neumanifestationen des T2D, die im DPV erfasst werden, hat eine deutliche Steigerung der Neudiagnosen von 1995-2005 gezeigt, danach gab es eine Stabilisierung der Zahlen (57, 58).

Im Hinblick auf die Ethnizität der betroffenen KiJu werden bei der Prävalenz des T2D große Unterschiede zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen deutlich. In der SEARCH-Studie in den USA, die eine Kohorte von 2.435 KiJu umfasst, macht der T2D bei den weißen, nicht-hispanischen KiJu 6 % aller Diabetesfälle aus. KiJu mit hispanischer (22 %), afroamerikanischer (33 %) und asiatischer Abstammung (40 %) sowie amerikanische Ureinwohner (70 %) sind deutlich häufiger betroffen (59).

Hinsichtlich des Alters bei Manifestation des T2D wird eine Parallele zur physiologisch erhöhten Insulinresistenz während der Pubertät evident. Das mittlere Alter bei der Manifestation beträgt 13,5 Jahre, bei männlichen Jugendlichen erfolgt die Manifestation durchschnittlich ein Jahr später als bei den Mädchen (60). Insgesamt manifestieren sich 40 % aller pädiatrischen T2D-Fälle im Alter von 10-14 Jahren, die restlichen 60 % treten im Alter von 15-19 Jahren auf (61, 62).

## **2.2.2.2. Pathophysiologie und Komorbiditäten**

### **2.2.2.2.1. Physiologie der Glukosehomöostase**

Die Hormone Insulin und Glukagon sind die Hauptmediatoren in der Regulation der Blutglukose. Während Insulin durch seine anabole Funktion zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels führt, bewirkt Glukagon mit antagonistischer Funktion eine Anhebung des Blutzuckers.

Insulin ist ein Peptidhormon, das in den Betazellen des Pankreas gebildet wird. Die Synthese erfolgt über die Bildung von Präproinsulin an den Ribosomen zu Proinsulin, das dann durch die Abspaltung von C-Peptid zum reifen Insulin modifiziert wird. Das Insulin wird in Vesikeln gespeichert und bei Anstieg des Blutzuckerspiegels sezerniert (63). Auf den genauen Mechanismus der Insulinsekretion wird in Abschnitt 2.2.3.1 näher eingegangen. Neben einem erhöhten Blutzuckerspiegel haben Aminosäuren, Fettsäuren, Enterohormone (z. B. GLP-1) und ein erhöhter Parasympathikotonus eine sekretionsstimulierende Wirkung. Inhibierend wirken ein erhöhter Sympathikotonus (Noradrenalin, Adrenalin) sowie die Ausschüttung von Somatostatin. Die Insulinwirkung wird über den membranständigen Insulinrezeptor vermittelt, der aus zwei alpha- und zwei beta-Untereinheiten aufgebaut ist (64). Die Bindung von Insulin bewirkt eine Konformationsänderung, wodurch die Tyrosinkinasedomäne der beta-Untereinheit aktiviert wird (63). Es kommt zu einer Autophosphorylierung und der Phosphorylierung einer Reihe von Signaltransduktionsproteinen (insbesondere des Insulin-Rezeptor-Substrats (IRS 1 und 2)), wodurch intrazelluläre Signalwege aktiviert werden. Über den Ras/Raf/MAP-Kinase-Signalweg vermittelt Insulin seine wachstums-stimulierende Wirkung durch eine verstärkte Genexpression. Über die Aktivierung der PI3-Kinase entsteht PIP3 in der Zellmembran, was wiederum zu einer Aktivierung der Proteinkinase B führt und eine Senkung des cAMP-Spiegels zur Folge hat (63). Dieser Mechanismus reguliert die metabolische Wirkung an verschiedenen Zielorganen (65, 66). Insulin wirkt an den Zielorganen anabol, d. h. es stimuliert Stoffwechselwege, die zu einer Auffüllung der Energiespeicher führen und hemmt gleichzeitig Stoffwechselwege, die die Energiespeicher abbauen (67). In Tabelle 3 sind schnelle und langsame Wirkungen von Insulin dargestellt.

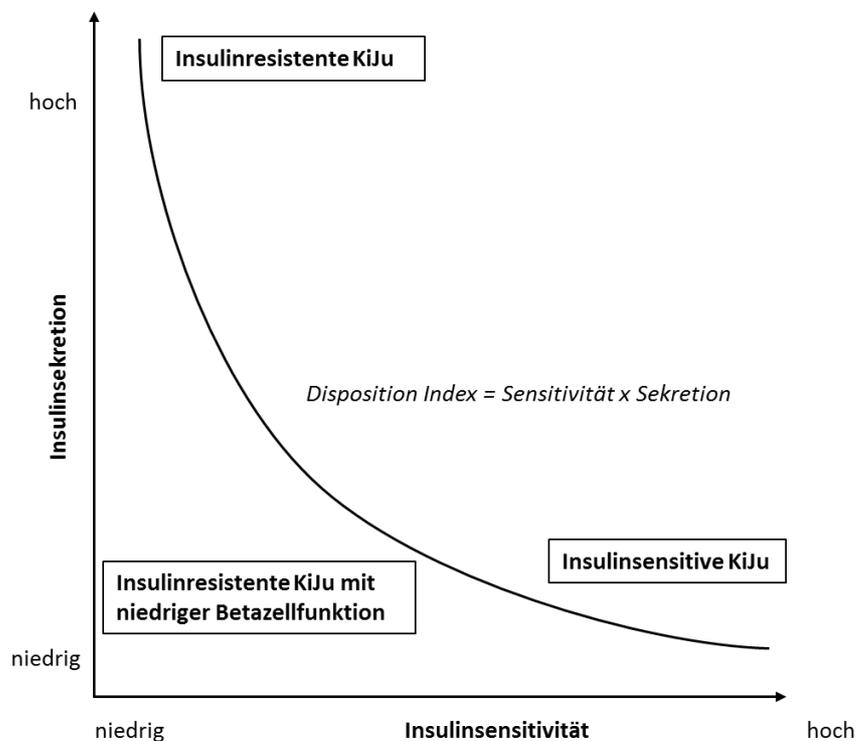
**Tabelle 3: Metabolische Wirkungen von Insulin**

	<b>schnelle Wirkung</b>	<b>langsame Wirkung</b>
<b>Kohlenhydrat-stoffwechsel</b>	<p><u>Senkung des BZ über:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Einbau von GLUT4 in die Plasmamembran von Skelettmuskel- und Fettzellen</li> <li>→ Glukoseaufnahme ↑</li> <li>- Stimulation der Glukoseverwertung <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glykolyse und Glykogensynthese ↑</li> <li>• Glykogenolyse und Glukoneogenese ↓</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- gesteigerte Synthese von GLUT4 in Skelettmuskel- und Fettzellen</li> <li>- Induktion bzw. Repression von Enzymen, die Glykolyse und Pentosephosphatweg fördern bzw. Glukoneogenese hemmen</li> </ul>
<b>Fett-stoffwechsel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fettsäuresynthese und Lipogenese ↑</li> <li>- Fettsäureabbau und Lipolyse ↓</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fettsäuresynthese ↑</li> <li>- Fettspeicherabbau ↓</li> </ul>
<b>Protein-stoffwechsel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aminosäuresynthese ↑</li> <li>→ Proteinbiosynthese ↑</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proteinbiosynthese ↑</li> </ul>

BZ: Blutzucker; GLUT4: Glukosetransporter 4

Die Insulinrezeptoren gesunder Individuen in Leber-, Muskel- und Fettgewebe reagieren sehr sensitiv auf die Ausschüttung von Insulin. Das Zusammenspiel von Insulinsekretion und -sensitivität führt dazu, dass die Glukosekonzentration unter physiologischen Bedingungen sowohl im nüchternen als auch im postprandialen Zustand in einem engen Bereich relativ konstant gehalten wird (68).

Dieses Verhältnis lässt sich durch einen hyperbolischen Zusammenhang beschreiben und ist konstant bei normaler Glukosetoleranz (69). Eine verringerte Insulinsensitivität kann durch eine erhöhte Insulinsekretion kompensiert werden und das Produkt der beiden Parameter, auch als Disposition Index bezeichnet, bleibt unverändert. Dieser Index spiegelt die Betazellfunktion vor dem Hintergrund einer vorliegenden Insulinresistenz deutlich genauer wider als eine alleinige Quantifizierung der Insulinsekretion (70).



**Abbildung 1: Hyperbolischer Zusammenhang von Insulinsensitivität und -sekretion**

Abb. adaptiert nach Arslanian et al. (69)

#### 2.2.2.2.2. Betazellfunktion und Insulinresistenz

Wie im vorherigen Absatz beschrieben, ist die dynamische Interaktion zwischen Insulinbedarf und -sekretion für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase unerlässlich. Insulinresistenz und Betazellfunktion scheinen bei der Entstehung eines T2D im Kindes- und Jugendalter pathogenetische Schlüsselrollen zu spielen (71).

Eine Sekretionsstörung der Betazelle resultiert entweder aus einer fortschreitenden Reduktion der Betazellmasse oder aus einer Dysfunktion der Sekretion, die im Rahmen einer Insulinresistenz mit vermehrtem Insulinbedarf zu Tage tritt (71). Hinsichtlich der Betazellmasse ist aus Autopsien an Erwachsenen mit T2D bekannt, dass deren Betazellmasse

bis zu 65 % im Vergleich zur nicht-diabetischen Kontrollgruppe reduziert ist (72, 73). Bei KiJu spielt die Reduktion der Betazellmasse in Hinblick auf die Entstehung eines T2D wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle, sondern hat eher langfristige Folgen, die zu einer späteren Entwicklung eines Diabetes mellitus im Erwachsenenalter führen (74). Viel entscheidender bei der Entwicklung einer gestörten Glukosehomöostase scheint im Kindes- und Jugendalter eine Störung der Betazellfunktion zu sein.

Ein manifester T2D folgt auf Stadien gestörter Glukoseregulation. Dabei wird unterschieden zwischen erhöhter Nüchternglukose (Impaired fasting glucose, IFG) und gestörter Glukosetoleranz (Impaired glucose tolerance, IGT), die die dynamische Kohlenhydrattoleranz nach Gabe einer standardisierten Glukosemenge in Form des OGTT widerspiegelt (siehe auch 3.2.1.1) (41). Diese Stadien werden auch als „Prädiabetes“ bezeichnet und sollten nicht als eigene klinische Entitäten, sondern viel mehr als Risikofaktoren für die Entstehung eines Diabetes betrachtet werden (41). In einer longitudinalen Studie an adipösen Jugendlichen mit IGT wurde gezeigt, dass über einen Zeitraum von 23 Monaten 45 % ihre Glukosetoleranz normalisieren konnten, 30 % auf dem Stadium einer IGT blieben und 25 % einen T2D entwickelten (75).

Eine gestörte Betazellfunktion geht einem T2D häufig voraus und kann bereits beim Vorliegen eines „Prädiabetes“ diagnostiziert werden. In einer Studie wurden über den Verlauf von 3 Jahren bei adipösen Jugendlichen mit normaler Glukosetoleranz (NGT) mehrere OGTTs durchgeführt und Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen im Serum bestimmt, um die Betazellfunktion abzuschätzen. Im longitudinalen Verlauf zeigte sich, dass KiJu, die eine IGT bzw. einen T2D entwickelten, bereits vor der Verschlechterung des Glukosestoffwechsels eine signifikant niedrigere Betazellfunktion als die Gruppe mit konstant normaler Glukosetoleranz hatten (76).

Sowohl KiJu mit IGT als auch mit T2D zeigen eine verminderte Ausschüttung in der ersten Phase der Insulinsekretion, wobei die Abnahme von bis zu 70 % bei KiJu mit T2D im Vergleich zur Abnahme von 40 % bei IGT deutlich ausgeprägter ist (77). Die zweite Phase der Insulinsekretion scheint bei KiJu mit IGT weitgehend erhalten zu sein, wohingegen bei KiJu mit T2D auch die Ausschüttung in dieser Phase bis zu 60 % reduziert ist (77). In Hinblick auf die Entstehung einer gestörten Insulinsekretion beim T2D wurden in den letzten Jahren über genomweite Assoziationsstudien (GWAS) überwiegend Kandidatengene identifiziert, die die Betazellfunktion betreffen (siehe Abschnitt 2.2.2.2.4) (78).

Eine Insulinresistenz ist dadurch gekennzeichnet, dass insulinregulierte Gewebe eine verminderte Sensitivität auf Insulin zeigen, was konsekutiv eine Hyperinsulinämie zur Folge hat. Durch die verminderte Versorgung von Muskel- und Fettgewebe mit Glukose wird eine Hyperglykämie begünstigt. Dieser Prozess wird zusätzlich durch den Wegfall der

insulinvermittelten hemmenden Wirkung auf Glykogenolyse und Glukoneogenese in der Leber verstärkt (79).

Die Insulinresistenz ist eine der ersten metabolischen Veränderungen bei adipösen Kiju, die bereits 10-20 Jahre vor der Diabetesmanifestation entstehen kann und einen der besten Prädiktoren für die Entwicklung eines T2D darstellt (80). Bei der Betrachtung der IR muss zwischen physiologischen und pathologischen Mechanismen unterschieden werden. Eine physiologische IR tritt während der Pubertät auf, wobei die Insulinsensitivität unabhängig vom Stadium der Glukosetoleranz um etwa 30 % abnimmt und invers zur erhöhten Ausschüttung von Wachstumshormon korreliert ist (81). Eine pathologische IR tritt in Zusammenhang mit dem Vorliegen einer Adipositas auf. Dabei stellt eine Adipositas unabhängig von der Ethnizität die häufigste Ursache für eine IR in der pädiatrischen Altersgruppe dar (82). In der kaukasischen Bevölkerung werden 55 % der Varianz der Insulinsensitivität durch das Vorliegen einer Adipositas erklärt (83). Wie eine Adipositas auf biochemischer Ebene zu einer Insulinresistenz führt, wird im nächsten Absatz näher beschrieben.

In der Gesamtbetrachtung der Diabetesentstehung lassen sich eine gestörte Betazellfunktion und die vorherrschende Insulinresistenz nur schwer voneinander trennen, da im Endeffekt das Zusammenspiel beider Faktoren zur Manifestation beiträgt. Die fehlende Kompensation einer erniedrigten Insulinsensitivität durch eine gesteigerte Insulinausschüttung führt zu einem Verlust des hyperbolischen Zusammenhangs und mit Absinken des Disposition Index zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz (68, 69). Die Manifestation eines Diabetes kann als „2-hit“-Erkrankung beschrieben werden, bei der eine früh vorliegende Insulinresistenz notwendigerweise durch eine gestörte Insulinsekretion begleitet wird und dann im Endeffekt zu einer Hyperglykämie und einem manifesten T2D führt (68, 70, 84).

Sowohl Betazellfunktion als auch Insulinresistenz werden durch Genetik und Umweltfaktoren beeinflusst, was eine genaue Zuordnung im Nachhinein oft schwierig macht. So wurde bei Nachkommen von Eltern mit T2D festgestellt, dass sich deren Insulinsensitivität bei normalem Körpergewicht nicht von der Vergleichsgruppe unterscheidet. Bei Gewichtszunahme waren die Abnahme der Insulinsensitivität und Betazellfunktion jedoch deutlich ausgeprägter, was zeigt, dass eine genetische Veranlagung häufig erst getriggert durch Umweltfaktoren zu Tage tritt (85).

In den folgenden Absätzen werden die wichtigsten Einflussfaktoren auf Betazellfunktion und Insulinresistenz näher betrachtet und in Bezug auf ihre pathogenetischen Mechanismen beschrieben.

#### **2.2.2.2.3. Rolle der Adipositas**

Das Vorliegen einer extremen Adipositas stellt einen der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer IGT und eines T2D bei Jugendlichen dar (86). Eine Studie hat gezeigt, dass in einer großen Kohorte von Jugendlichen mit T2D 10,4 % übergewichtig und 79,4 % adipös

sind (87). Der Zusammenhang zwischen Adipositas und T2D scheint bei Kiju sogar noch größer als bei Erwachsenen zu sein (58).

Ein Mechanismus, der die Entstehung eines T2D aufgrund einer Adipositas erklärt, ist die Steigerung der hepatischen und peripheren Insulinresistenz. Die genauen pathogenetischen Mechanismen, die den Link zwischen Adipositas und einer gesteigerten IR herstellen, sind derzeit Gegenstand der Forschung. Beim Vorliegen einer IR sind Glukosehomöostase und Lipogenese in der Leber gestört. Es kommt zu einem Anstieg der freien Fettsäuren, die wiederum die hepatische Insulinwirkung beeinträchtigen, die hepatische Glukoseproduktion fördern und zur Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine führen (88, 89). Die Akkumulation von freien Fettsäuren und Lipiden im Gewebe der Leber führt zur Produktion toxischer Metabolite, die eine Phosphorylierung des IRS-1 zur Folge haben und verantwortlich für die herabgesetzte intrahepatische Insulinwirkung sind (90). Der erhöhte Serumspiegel freier Fettsäuren führt außerdem zu einer verminderten Glukoseaufnahme durch den Skelettmuskel, was wiederum zu einer Hyperglykämie führt (91).

Das Fettgewebe wirkt eigenständig als endokrines Organ, das an der Regulation von systemischem Stoffwechsel und Inflammation beteiligt ist (92). Zytokine, die durch das Fettgewebe ausgeschüttet werden, werden auch als Adipokine bezeichnet. Eine gestörte Produktion oder Sekretion dieser Adipokine führt zu einer Dysfunktion des Fettgewebes und ist an der Entstehung einer Adipositas-assoziierten Inflammation und Insulinresistenz beteiligt (93). Insbesondere die erhöhte Ausschüttung von Tumornekrosefaktor-alpha (TNF $\alpha$ ), Interleukin-6 (IL-6) und Resistin sind mit der Entstehung einer Insulinresistenz assoziiert (92). Das Zytokin Adiponektin führt zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität und ist bei Adipositas herunterreguliert (93). Die Verbesserung der Insulinsensitivität durch Adiponektin geschieht hauptsächlich über die Reduktion der Expression von Enzymen der Glukoneogenese in der Leber (94), aber auch die Glukoseaufnahme in den Skelettmuskel wird verbessert (95). Wie auch bei Erwachsenen ist das Risiko für einen T2D mit dem Muster der abdominellen Fettverteilung assoziiert. In einer Studie wurden 118 adipöse Jugendliche nach Tertilen der viszeralen Fettverteilung hinsichtlich Glukosetoleranz, Insulinmenge und Leptinspiegel beurteilt. Mit Zunahme der viszeralen Fettmasse (unabhängig vom BMI) zeigten sich eine erhöhte IR und gestörte Glukosetoleranz sowie erniedrigte Leptinspiegel bei relativ niedrigem abdominellen subkutanen Fettgewebe (96). Eine besondere Rolle scheint die hepatische Fettmasse einzunehmen. Eine erhöhte Lebersteatose ist mit einer erhöhten IR und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines T2D assoziiert. Allerdings ist unklar, ob die Lebersteatose eine Konsequenz oder eine Ursache für die gestörte Insulinsensitivität darstellt (97).

#### 2.2.2.2.4. Genetische Faktoren

Für eine Beteiligung genetischer Faktoren bei der Entstehung des T2D sprechen zum einen klinische Beobachtungen und Häufungen innerhalb von Familien und zum anderen die Identifikation von Kandidatengenen mittels neuer molekulargenetischer Methoden.

Im Hinblick auf die Familienanamnese wird insbesondere bei KiJu, die bereits vor dem Erwachsenenalter an einem T2D erkrankt sind, eine sehr starke familiäre Assoziation deutlich. In der TODAY-Kohorte (Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth), die 929 KiJu mit T2D umfasst, hatten 60 % der Studienteilnehmer eine positive Familienanamnese in Bezug auf Verwandte 1. Grades, unter Hinzunahme der Großeltern stieg der Anteil sogar auf 89 % (60). Bei eineiigen Zwillingen entwickeln 90 % mit einem erkrankten Geschwistermitglied im weiteren Verlauf auch einen T2D (98). Des Weiteren spricht die deutlich erhöhte Prävalenz von T2D in bestimmten ethnischen Gruppen, die unter denselben Umweltbedingungen wie die restliche Bevölkerung leben, für eine genetische Prädisposition (78).

Durch genomweite Assoziationsstudien (GWAS) und die Möglichkeit globaler Referenzen über Gendatenbanken (z. B. „International HapMap Project“ und „1000 Genomes Project“) konnten in den letzten Jahren über 80 unabhängige Genloci, die mit einem T2D assoziiert sind, identifiziert werden (99). Eines der ersten Gene, das identifiziert wurde, ist *TCF7L2*. Es codiert für einen Transkriptionsfaktor, der im Wnt-Signalweg beteiligt ist, und eine zentrale Rolle bei der Betazellproliferation und Insulinsekretion spielt (100). Dies konnte im Rahmen der SEARCH-Studie auch in einer Kohorte von KiJu mit T2D bestätigt werden, wobei festgestellt wurde, dass bei afrikanisch-amerikanischen Jugendlichen mit einer Variation von *TCF7L2* ein erhöhtes Risiko der frühen Entwicklung eines T2D besteht (101).

Interessanterweise ist der Großteil der identifizierten Varianten an der Regulation der Insulinsekretion beteiligt, nur wenige tragen zu einer Beeinträchtigung der Insulinsensitivität bei (99). Über GWAS können jedoch nur häufige Varianten (Häufigkeit > 5 %) identifiziert werden, die eine kleine Effektstärke haben und das Risiko für die Entstehung eines T2D um etwa 5-40 % erhöhen (99). Somit werden durch die bisher identifizierten Suszeptibilitätsloci nur 10 % der familiären Häufung des T2D erklärt, was die Schlussfolgerung nahelegt, dass seltene Varianten mit einer großen Effektstärke für einen Großteil der Diabetesfälle verantwortlich sein könnten (102).

Außerdem spielen zusätzliche Faktoren wie Gen-Umwelt-, Gen-Gen-Interaktionen und epigenetische Mechanismen eine Rolle. Studien, die Langzeiteffekte einer intrauterinen Mangelernährung und/oder Hyperglykämie in Folge eines Gestationsdiabetes untersucht haben, konnten zeigen, dass epigenetische Veränderungen wie DNA-Methylierung und Histonmodifikationen den Effekt von Umweltfaktoren auf das T2D-Risiko im weiteren Lebensverlauf modifizieren (103). Insgesamt besteht auf diesem Gebiet noch großer Forschungsbedarf, da bisher nur ein Bruchteil der genetischen Komponente des T2D erklärt

werden konnte und weitere potenzielle Varianten/Gene sowie die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen identifiziert werden müssen, um ein besseres Verständnis für das Gesamtbild der genetischen Architektur des polygenen T2D zu bekommen.

#### 2.2.2.2.5. **Pränatale Exposition**

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Neugeborene, die mit ihrem Geburtsgewicht (bezogen auf das Gestationsalter) unter der 10. (small for gestational age) bzw. über der 90. Perzentile (large for gestational age) liegen, mit erhöhter Wahrscheinlichkeit im Verlauf ihres Lebens einen T2D entwickeln. Der Zusammenhang von Geburtsgewicht und T2D-Risiko wird in Form einer U-förmigen Kurve wiedergespiegelt (104).

Ein niedriges Geburtsgewicht, das durch eine intrauterine Mangelernährung bedingt ist, ist mit einer Insulinresistenz assoziiert. In Kombination mit einer Gewichtszunahme während der Adoleszenz ist das Risiko für die Entwicklung eines T2D im Erwachsenenalter deutlich erhöht (105).

Makrosome Neugeborene waren intrauterin häufig einer Umgebung mit maternal-fetaler Hyperglykämie und konsekutiv fetaler Hyperinsulinämie ausgesetzt, typischerweise in Form eines Gestationsdiabetes der Mutter. Dies beeinflusst die Entwicklung des Fettgewebes und der pankreatischen Betazellen, was im weiteren Verlauf zur Entwicklung einer Adipositas und eines gestörten Glukosestoffwechsels führt (106). Bei Pima-Indianern, einer Bevölkerungsgruppe mit einer extrem hohen Prävalenz von T2D, wurde gezeigt, dass mehr als zwei Drittel der Nachkommen von Müttern mit Gestationsdiabetes im Alter von 34 Jahren einen T2D entwickelt hatten (107).

#### 2.2.2.2.6. **Klinische Präsentation und Komorbiditäten**

Die klinische Präsentation der KiJu mit T2D ist sehr variabel. Etwa 40 % sind asymptomatisch und werden bei routinemäßigen klinischen Kontrollen identifiziert (62). Symptome bei Manifestation eines T2D sind auf die Hyperglykämie zurückzuführen und zeigen sich in Form von Polyurie, Polydipsie und Nykturie, wobei die Symptome deutlich geringer als bei Manifestation eines T1D ausgeprägt sind (61, 62). Auch eine Manifestation in Form einer diabetischen Ketoazidose wird in etwa 5-13 % der Fälle berichtet (108, 109). Ein metabolisches Syndrom (siehe 2.1.2) liegt in den meisten Fällen schon zum Diagnosezeitpunkt vor, mikro- und makrovaskuläre Komplikationen scheinen sich deutlich schneller zu entwickeln als bei normalgewichtigen KiJu (60).

In Anbetracht dieser Tatsachen ist in Hochrisikogruppen ein frühes Screening bezüglich der Komorbiditäten unbedingt erforderlich und der Status der Glukosetoleranz muss überprüft werden.

### 2.2.2.3. Beurteilung von Insulinsekretion und Insulinresistenz

Goldstandard zur Beurteilung einer möglichen Insulinresistenz ist die hyperinsulinämisch-euglykämische Clamp-Technik (HEC) (110). Da diese jedoch invasiv, sehr aufwändig und in der klinischen Routine nicht durchführbar ist, können verschiedene Indices aus Nüchtern-glukose- und Nüchterninsulinwerten bzw. Glukose- und Insulinwerten während des OGTTs zur Abschätzung von Insulinresistenz und Betazellfunktion berechnet werden und als Surrogatparameter dienen.

Indices aus Nüchternwerten spiegeln vor allem die hepatische Insulinresistenz wider (111). Sehr weit verbreitet ist das Homöostase-Model-Assessment der Insulinresistenz (R-HOMA) von Matthews et al. (112). Hierfür gibt es von Allard et al. alters- und geschlechtsspezifische Normwerte, wobei Werte, die oberhalb der 95. Perzentile liegen, auf eine IR hinweisen (113). Während Nüchternwerte und der frühe Glukoseanstieg im OGTT eher die hepatische IR widerspiegeln, geben die Werte im gesamten Verlauf des OGTTs Aufschluss über die periphere IR von Muskel- und Fettgewebe (114). Die besten Korrelationen zum HEC zeigt bei Kindern und Jugendlichen der Matsuda-Index (WBISI), der als Surrogatparameter für die Insulinsensitivität dient (115-117).

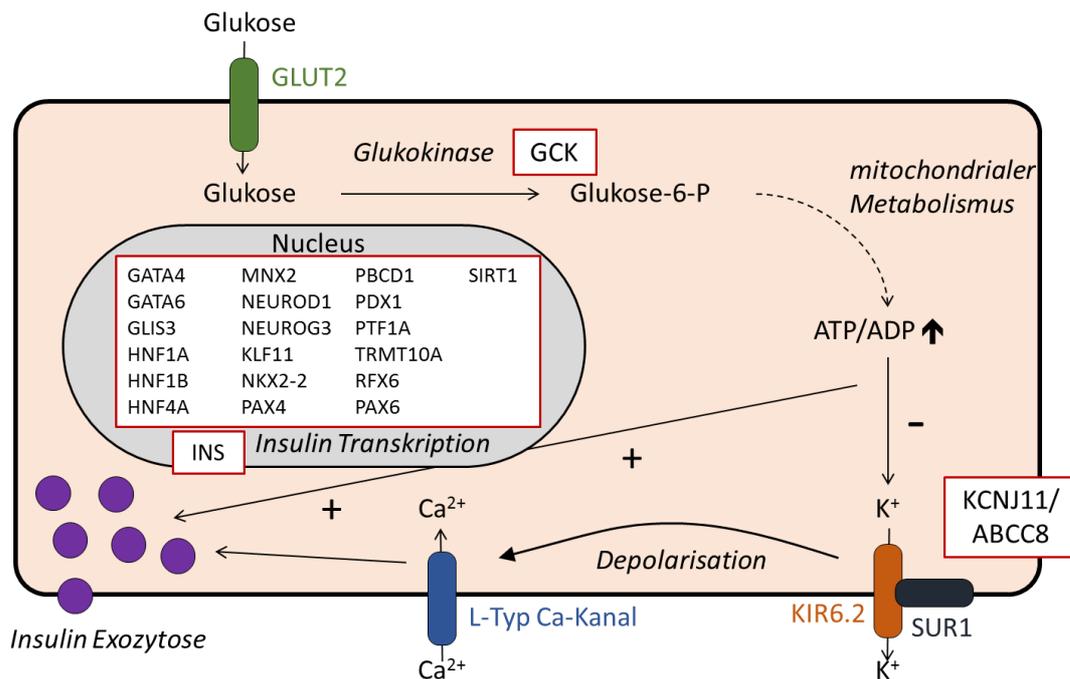
Die „Area under the Curve“ (AUC) für Insulin im Verhältnis zu Glukose stellt die Insulinsekretion im Verhältnis zum Blutzucker (BZ) dar und ist ein guter Parameter für die Beurteilung der Betazellfunktion (118, 119).

Wie in Absatz 2.2.2.2.1 beschrieben, ist es im Hinblick auf die Entwicklung eines T2D unerlässlich, die Betazellfunktion im Kontext der Insulinsensitivität zu betrachten (68). Es konnte sowohl bei Erwachsenen als auch bei adipösen Kindern und Jugendlichen ein hyperbolischer Zusammenhang zwischen Insulinsensitivität bzw. -resistenz und Betazellfunktion gezeigt werden, was bedeutet, dass bei glukosetoleranten Menschen eine Zunahme der Insulinresistenz durch eine gesteigerte Insulinsekretion kompensiert wird (120, 121). Kann diese Kompensation nicht mehr aufrechterhalten werden, kommt es zur Entwicklung einer IGT bzw. eines T2D. Der Disposition Index als Produkt aus Insulinsensitivität und Betazellfunktion nimmt somit über die Entwicklung von NGT über IGT bis zum T2D ab (122). Der ursprüngliche DI wird aus Parametern des intravenösen Glukosetoleranztests (ivGTT) berechnet (123). Neuere Studien zeigen, dass aber auch Indices aus OGTT-Werten hyperbolische Eigenschaften aufweisen und somit ein oraler Disposition Index berechnet werden kann (118, 124). Das Produkt aus Matsuda Index und Total-AUC, der „insulin secretion-sensitivity index-2“ (ISSI-2), zeigt sehr gute Korrelationen zum eigentlichen Disposition Index (118, 124). Die genaue Berechnung der Indices wird im Methodikteil dieser Arbeit näher beschrieben.

## 2.2.3. Monogene Diabetesformen

### 2.2.3.1. Allgemeines und Funktion der pankreatischen Betazelle

Der Begriff „monogener Diabetes mellitus“ beschreibt eine heterogene Gruppe von Diabetesformen, die alle durch Mutation in einem einzigen Gen entstehen und etwa 1-4 % aller pädiatrischen Diabetesfälle ausmachen (45-47). Die Vererbung erfolgt dominant, rezessiv oder mitochondrial, der Diabetes kann aber auch durch eine De-novo-Mutation bedingt sein (125). Betroffen sind Gene, deren Defekte eine abnorme Pankreas- und Inselzellentwicklung oder eine gestörte Insulinsekretion zur Folge haben. Es sind mehr als 30 Gene bekannt, die einen monogenen Diabetes verursachen (126).



**Abbildung 2: Mechanismus der Insulinsekretion in der Betazelle**

Abbildung 2 stellt die Physiologie der Insulinsekretion in der pankreatischen Betazelle dar. Nach einer Mahlzeit steigt die Glukosekonzentration im Blut an und Glukose gelangt über die Kapillaren zu den Betazellen im Pankreas. Über den GLUT2-Transporter wird Glukose in die Betazelle transportiert und durch die Glukokinase (GCK) phosphoryliert, was den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt im Glukosestoffwechsel darstellt. Über den mitochondrialen Metabolismus entsteht Adenosintriphosphat (ATP). Das erhöhte Verhältnis von ATP zu ADP beeinflusst die Eigenschaften des ATP-abhängigen Kaliumkanals (K-Kanal). Bei niedriger Glukosekonzentration im Blut ist der K-Kanal geöffnet und erhält dadurch das Ruhemembranpotenzial von -70 mV aufrecht. Bei Anstieg von ATP schließt sich der Kanal, was dazu führt, dass Kaliumionen nicht mehr aus der Zelle gelangen und das Membranpotenzial ansteigt. Die Depolarisation führt zur Öffnung des spannungsabhängigen L-Typ-Calcium-

Kanals und dem Einstrom von Calcium in die Zelle, was die Exozytose von Insulin zur Folge hat (127, 128).

Die rotumrandeten Kästen stellen Gene monogener Diabetesformen dar, die an der Pankreas- und Betazellentwicklung beteiligt sind oder eine wichtige Rolle in verschiedenen Schritten der Insulinsekretion spielen und beispielsweise zu einer gestörten Umsetzung von Glukose, einem gestörten Metabolismus in den Betazellen oder einer Störung der Membrandepolarisation am ATP-abhängigen K-Kanal führen (129, 130).

Der Begriff „Maturity Onset Diabetes of the Young“ (MODY) beschreibt eine Gruppe von monogenen Diabetesformen, die erstmals 1974 als eine milde Form des familiären Diabetes klassifiziert wurden (131). MODY ist definiert als ein dominant vererbter, nicht-autoimmuner Diabetes, der in der Kindheit, Adoleszenz oder im jungen Erwachsenenalter (normalerweise <25 Jahre) auftritt (132).

**Tabelle 4: Häufige MODY-Formen und klinische Merkmale**

(adaptiert nach ISPAD (133) und Sanyoura et al. (134))

<b>MODY-Typ</b>	<b>Gen</b>	<b>Proteinfunktion</b>	<b>Klinik</b>	<b>Therapie</b>
<b>MODY 1</b>	<i>HNF4A</i>	Transkriptionsfaktor	DM mit variablem Beginn, neonatale Makrosomie und Hypoglykämie, (mutationsspezifisch)	Sulfonylharnstoffe
<b>MODY 2</b>	<i>GCK</i>	Enzym der Glykolyse	milde asymptomatische Hyperglykämie, Gestationsdiabetes	Diät
<b>MODY 3</b>	<i>HNF1A</i>	Transkriptionsfaktor	DM mit variablem Beginn, renale Glukosurie	Sulfonylharnstoffe
<b>MODY 4</b>	<i>PDX1</i>	Transkriptionsfaktor	homozygot: Pankreasagenesie	Diät / OAD / Insulin
<b>MODY 5</b>	<i>HNF1B</i>	Transkriptionsfaktor	DM, renale Entwicklungsstörungen, genitale Fehlbildungen	Insulin
<b>MODY 6</b>	<i>NEUROD1</i>	Transkriptionsfaktor	Adipositas und Insulinresistenz	OAD / Insulin
<b>MODY 7</b>	<i>KLF11</i>	Transkriptionsfaktor	gestörte Glukosetoleranz / Diabetes	OAD / Insulin
<b>MODY 8</b>	<i>CEL</i>	Enzym der Lipase	Exokrine Pankreasinsuffizienz, Diabetes	OAD / Insulin
<b>MODY 9</b>	<i>PAX4</i>	Transkriptionsfaktor	Ketoazidose, Diabetes	Diät / OAD / Insulin
<b>MODY 10</b>	<i>INS</i>	Hormon	Neonataler Diabetes, MODY	OAD / Insulin
<b>MODY 11</b>	<i>BLK</i>	Tyrosinkinase	Adipositas	Diät / OAD / Insulin
<b>MODY 12</b>	<i>ABCC8</i>	SUR1 (am K-Kanal der Betazelle)	Neonataler Diabetes, MODY	Sulfonylharnstoffe
<b>MODY 13</b>	<i>KCNJ11</i>	Kir6.2 (am K-Kanal der Betazelle)	Neonataler Diabetes, MODY	Sulfonylharnstoffe
<b>MODY 14</b>	<i>APPL1</i>	Serin-/Threoninkinase	Diabetes im Erwachsenenalter	Diät / OAD / Insulin

DM: Diabetes mellitus; OAD: orale Antidiabetika; MODY: Maturity-onset Diabetes of the Young

Es werden 14 MODY-Formen unterschieden, die auf Defekte in verschiedenen Genen zurückzuführen sind und alle eine elementare Rolle in der Entwicklung oder Funktion der pankreatischen Betazelle spielen (135). Mutationen in den Genen *GCK* und *HNF1A* machen mit etwa 70 % den Großteil der MODY-Fälle aus (136). Dabei werden ständig neue Mutationen entdeckt, für das *GCK*-Gen sind über 600 Mutationen beschrieben (137), für *HNF1A* sind über 200 verschiedene Mutationen bekannt (138). Die MODY-Formen mit ihren klinischen Merkmalen und Therapiemöglichkeiten sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

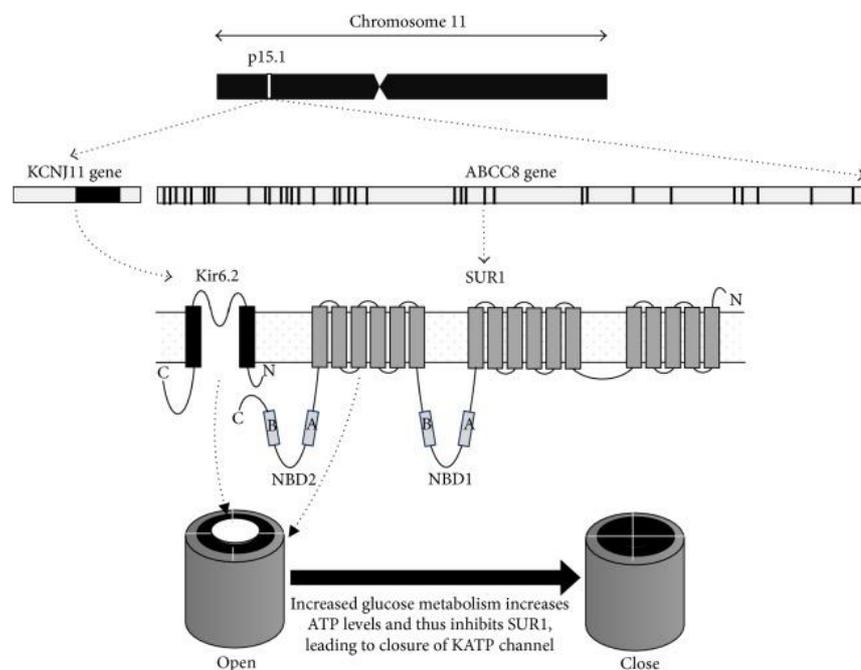
Patienten mit einer heterozygoten *GCK*-Mutation (MODY 2) sind klinisch unauffällig und präsentieren sich von Geburt an ausschließlich mit einer milden, nicht progressiven Hyperglykämie (100-145 mg/dl). Unter Provokation mit einer oralen Glukosemenge (OGTT, siehe 3.2.1.1) kommt es zu einem verhältnismäßig geringen Anstieg der Glukosewerte (<60 mg/dl) (139). Die Betroffenen benötigen keine medikamentöse Therapie, sondern können mit einer Diät ausreichend behandelt werden (140).

Der Typ MODY3 (*HNF1A*) ist die häufigste Form eines monogenen Diabetes, die in einem familiären symptomatischen Diabetes resultiert, wobei *HNF1A*-Mutationen 10mal so häufig wie *HNF4A*-Mutationen (MODY1) auftreten (141). Die Manifestation erfolgt während der Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter. Die Nüchternglukose kann zunächst normal sein, nach Mahlzeiten oder Glukosegabe im Rahmen des OGTT kommt es jedoch zu einem starken Anstieg der Glukosekonzentration (>80 mg/dl) (139). Im Verlauf kommt es zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz und zu osmotischen Symptomen, wie einer Polyurie und Polydipsie (125). Sowohl MODY1 als auch MODY3 müssen meist pharmakologisch therapiert werden und reagieren extrem sensitiv auf Sulfonylharnstoffe (142). Eine Mutationen in den beschriebenen MODY-Genen verursacht in den meisten Fällen einen isolierten Diabetes und wird deswegen initial häufig fälschlich als T1D oder bei bestehender Adipositas als T2D klassifiziert (143-145).

Eine weitere Form des monogenen Diabetes ist der neonatale Diabetes mellitus (NDM), der in 1:100.000-260.000 Lebendgeburten auftritt (129, 146). Ein autoimmuner T1D manifestiert sich äußerst selten bei Säuglingen, die jünger als 6 Monate sind (147), deswegen sollte bei diesen Kindern eine molekulargenetische Diagnostik erfolgen (125). Die meisten Säuglinge mit einem NDM sind bei Geburt sehr klein (small for gestational age), was auf eine pränatale Insulindefizienz hinweist (148). Etwa die Hälfte der Patienten benötigt eine lebenslange Therapie, ist also von einem „Permanenten neonatalen Diabetes mellitus“ (PNDM) betroffen. In den anderen Fällen mit einem „Transienten neonatalen DM“ (TNDM) bildet sich die Symptomatik innerhalb weniger Wochen oder Monate zurück, kann aber zu einem späteren Zeitpunkt erneut auftreten (125). Für etwa zwei Drittel der Fälle mit einem TNDM sind genetische Anomalien auf Chromosom 6q24 verantwortlich (2 Kandidatengene: *PLAGL1* und *HYMA1*) (149, 150). Der Großteil der restlichen Fälle mit einem TNDM sowie der

überwiegende Teil der KiJu mit PNDM sind durch Mutationen im ATP-abhängigen K-Kanal bedingt (151). Dieser Kanal ist ein hetero-oktamerischer Komplex, der aus vier Kir6.2-Untereinheiten, die den Kanal formen, und vier regulatorischen SUR1-Untereinheiten aufgebaut ist. Er wird durch die Gene *KCNJ11* und *ABCC8* codiert (128).

Aktivierende Mutationen verhindern den Verschluss des Kanals bei steigender ATP-Konzentration und unterbinden in Folge die adäquate Insulinausschüttung als Reaktion auf eine vorliegende Hyperglykämie (133). Mutationen von *KCNJ11* führen eher zu einem PNDM, wohingegen *ABCC8*-Mutationen häufiger einen TNDM verursachen (125). In der überwiegenden Anzahl der Fälle ist in der Familienanamnese kein NDM bekannt, da die meisten aktivierenden Mutationen von *KCNJ11* und *ABCC8* de novo auftreten (152). Neben den beschriebenen Gendefekten können auch Mutationen im *INS*-Gen, homozygote bzw. compound heterozygote Mutation im *GCK*-Gen sowie Mutationen, die zu verschiedenen Syndromen führen, für die Entstehung eines NDM verantwortlich sein (125).



### Abbildung 3: Codierung und Aufbau des ATP-abhängigen Kaliumkanals

Die Gene *KCNJ11* und *ABCC8* sind nebeneinander auf Chromosom 11p15.1 lokalisiert. *KCNJ11* besteht aus einem einzigen Exon (dunkle Box), das für das Protein Kir6.2 codiert. *ABCC8* hat 35 Exone (dunkle Boxen), die für das Protein SUR1 codieren. Beide sind Untereinheiten des ATP-abhängigen Kaliumkanals der Betazelle. Der Glukosestoffwechsel beeinflusst den ATP-Spiegel und somit die Funktion dieses Kanals.

*ABCC8*: ATP-binding cassette transporter subfamily C member 8; *KCNJ11*: potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11; Kir6.2: inward-rectifier potassium ion channel; SUR1: sulfonylurea receptor 1; NBD1: nucleotide-binding domain 1; NBD2: nucleotide-binding domain 2; N: NH<sub>2</sub> terminal of protein; C: COOH terminal of protein; A: Walker A motif; B: Walker B motif; cAMP: cyclic adenosine monophosphate; ATP: adenosine triphosphate.

Quelle: J Diabetes Res. 2015; 2015: 908152. (153)

Manche Gendefekte zeigen eine sehr typische klinische Präsentation, andere Gendefekte sind jedoch äußerst variabel in ihrer klinischen Manifestation und reichen von einem neonatalen Diabetes bis hin zu einem T2D, der erst im mittleren Erwachsenenalter auftritt (135). So hat

beispielsweise in einer kaukasischen Familie, die über 3 Generationen untersucht wurde, eine *ABCC8*-Mutation (His863Tyr) zu einer sehr unterschiedlichen phänotypischen Ausprägung geführt. Bei einem Mädchen wurde im Alter von 2 Monaten ein NDM diagnostiziert, beim Vater war ein T2D mit einem HbA1c-Wert von 9 % bekannt und die Großmutter (väterlicherseits) zeigte eine IGT (154). Die phänotypischen Ausprägungen von Mutationen anderer Gene zeigen, dass das beschriebene Beispiel kein Einzelfall ist. So führen Mutationen auf Chromosom 6q24, die sonst mit einem NDM assoziiert sind, nicht zwangsläufig zur Manifestation nach Geburt, sondern können auch in Form eines T2D oder eines Gestationsdiabetes auftreten (149). Die klinische Variabilität könnte durch verschiedene Faktoren bedingt sein. So spielen sicherlich die Lokation und Art der Mutation sowie die Auswirkung auf das entstehende Protein eine Rolle. Genauso wichtig sind jedoch epigenetische Mechanismen sowie der Einfluss von Umweltfaktoren, die oft erst zu einer Manifestation führen und die betroffenen Individuen klinisch symptomatisch werden lassen (135).

Interessanterweise sind zahlreiche Kandidatengene des polygenen und multifaktoriellen T2D mit Genen, die einen monogenen Diabetes verursachen, kolokalisiert (102), was darauf hindeutet, dass in beiden Erkrankungen dieselben Signal- und Stoffwechselwege beeinträchtigt sind. Über GWAS wurde herausgefunden, dass etwa ein Drittel der monogenen Diabetesgene mit einem T2D assoziiert sind. Dies sind namentlich die Gene *KCNJ11*, *ABCC8*, *GCK*, *SLC2A2*, *HNF1A*, *HNF4A*, *HNF1B*, *PDX1*, *PAX4*, *NEUROD1*, *WFS1*, *PPARG*, *INS* und *GLIS3* (126).

#### **2.2.3.2. Bedeutung einer exakten, molekulargenetischen Diagnose**

Die erfolgreiche molekulargenetische Diagnose eines monogenen Diabetes ist insbesondere in Hinblick auf den klinischen Verlauf und die therapeutischen Konsequenzen von Bedeutung. In den letzten Jahren sind bioinformatische Daten von Genvarianten rasch gewachsen und erleichtern somit die Einschätzung, ob eine seltene Variante krankheitsverursachend für die Entstehung eines Diabetes sein kann (155). Next Generation Sequencing (NGS) ermöglicht das simultane Screening auf Mutationen in verschiedenen Genen und kann helfen bei negativem Screening durch Sanger-Sequencing potenziell krankheitsverursachende Mutationen zu identifizieren (156, 157). Mittels Targeted Enrichment können in einem einzigen Test verschiedene Gene analysiert werden, wobei die Kosten nicht wesentlich höher als bei der Sequenzierung nach Sanger sind. Die Entwicklung verschiedener „targeted NGS panels“ zur Diagnostik monogener Diabetesformen hat gezeigt, dass durch neue diagnostische Methoden die Zahl erfolgreicher molekulargenetischer Diagnosen gesteigert werden kann (158). Bei bestätigter molekulargenetischer Diagnose ist die anamnestische, phänotypische und genetische Untersuchung der Familien unerlässlich. Mittels Sanger-Sequencing können individuelle Varianten eines Diabetesgens innerhalb einer Familie verfolgt werden. Der nächste Schritt ist dann die Bestätigung in weiteren unabhängigen Familien, um die genetische

Evidenz zu erhöhen. Funktionelle Untersuchungen neuer Diabetesgene können dann über pathophysiologische Mechanismen Aufschluss geben und bei verbessertem Verständnis der Betazellfunktion die Grundlage für individuelle Therapieoptionen bilden (125).

Ein monogener Diabetes wird häufig falsch als T1D oder T2D klassifiziert und dahingehend therapiert. Die „International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes“ (ISPAD) nennt mehrere Punkte, die auf das mögliche Vorliegen eines monogenen Diabetes hindeuten und eine molekulargenetische Diagnostik zur Folge haben sollten (125):

**Tabelle 5: Hinweise auf das Vorliegen eines monogenen Diabetes**

<b>primär klassifiziert als Typ 1 Diabetes</b>	<b>primär klassifiziert als Typ 2 Diabetes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifestation vor dem 6. Lebensmonat</li> <li>• positive Familienanamnese</li> <li>• Fehlen von Autoantikörpern</li> <li>• erhaltene Betazellfunktion mit niedrigem Insulinbedarf und erhaltenem C-Peptid über eine partielle Remissionsphase hinaus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fehlen einer extremen Adipositas</li> <li>• Fehlen von Acanthosis nigricans oder anderen Parametern des metabolischen Syndroms</li> <li>• ethnischer Hintergrund mit einer niedrigen Prävalenz von Typ-2-Diabetes</li> <li>• positive Familienanamnese für Diabetes ohne Adipositas</li> <li>• primär insulinpflichtiger Diabetes</li> </ul>

Im Idealfall führt die erfolgreiche Diagnose einer monogenen Diabetesform zu einer Pathogenese-orientierten Umstellung der Therapie. Auch lassen sich der klinische Verlauf besser vorhersehen und das Risiko für Verwandte quantifizieren (135).

Für die verschiedenen MODY-Typen bzw. den NDM gibt es unterschiedliche Therapieempfehlungen, die von einer Diät über orale Antidiabetika bis zu einer Insulintherapie reichen. Patienten mit *GCK*-Mutation sind mit einer Diät meistens ausreichend therapiert, allerdings kann die Entwicklung einer Insulinresistenz über einen längeren Zeitraum die Glukosetoleranz beeinflussen und eine weiterführende Therapie erforderlich machen (159). Liegt eine aktivierende Mutation von Genen, die für den ATP-abhängigen K-Kanal codieren, vor, ist eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen die Therapie der Wahl (160). Sulfonylharnstoffe binden mit hoher Affinität an die Untereinheit SUR1. Das führt dazu, dass sich der Kanal schließt und somit die Insulinsekretion stimuliert wird (161).

### **2.3. Fragestellungen**

In der Einleitung wurde dargestellt, dass bei weltweit steigender Prävalenz der Adipositas immer mehr Kiju eine gestörte Glukosetoleranz oder einen T2D sowie weitere Adipositas-assoziierte Komorbiditäten im Rahmen des metabolischen Syndroms aufweisen. In der Entstehung eines T2D spielen Insulinresistenz und Betazellfunktion zwei pathophysiologische Schlüsselmechanismen, wobei vermutlich v. a. die Insulinsekretion durch eine starke genetische Komponente beeinflusst wird.

Monogene Diabetesformen machen im Kindesalter bis zu 4 % aller Diabeteserkrankungen aus und können sich variabel als neonataler Diabetes, MODY oder früher T2D präsentieren.

Da eine genaue klinische Charakterisierung hinsichtlich der Identifizierung von Risikopatienten mit einer Störung des Glukosestoffwechsels und weiteren Komorbiditäten therapeutisch relevant ist und die Pathogenese des T2D im Kindes- und Jugendalter zum aktuellen Zeitpunkt wenig erforscht ist, wurden folgende Fragestellungen erarbeitet:

1) Mit welcher Prävalenz treten eine gestörte Glukosetoleranz, Typ-2 Diabetes und Parameter des metabolischen Syndroms in einer großen Kohorte adipöser KiJu auf?

2) Welche phänotypischen und metabolischen Kofaktoren der KiJu mit Adipositas sind mit einer erniedrigten Insulinsekretion (basal und im OGTT) assoziiert?

3) Wie entwickeln sich KiJu mit einer gestörten Glukoseregulation im longitudinalen Verlauf und welche Faktoren tragen zu einer Verbesserung bzw. Verschlechterung der Stoffwechsellage bei?

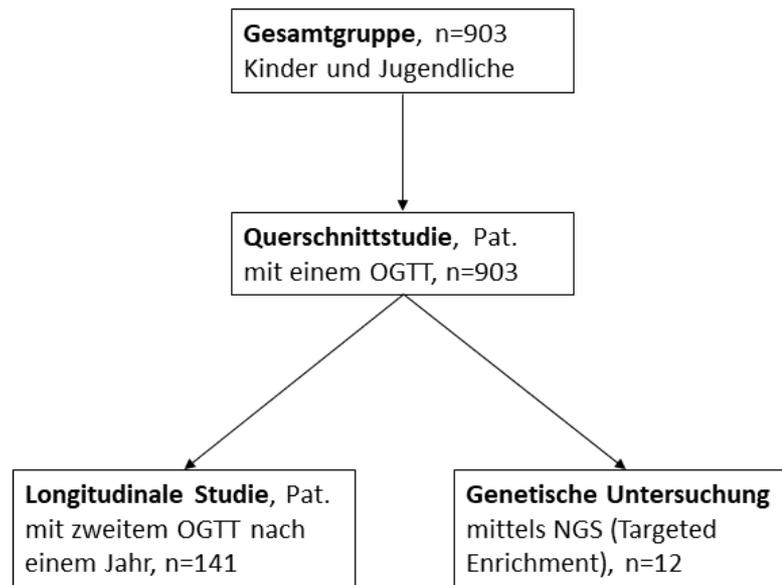
4) Wie stellen sich adipöse Patienten mit Hinweis auf eine Insulinsekretionsstörung in Hinblick auf die Betazellfunktion und klinische Charakteristika longitudinal über ein Intervall von 12 Monaten dar?

5) Lassen sich in einer Subkohorte mit Adipositas-assoziiierter Insulinsekretionsstörung pathogene, seltene Mutationen der Insulinsekretion (monogenetische Diabetesformen, MODY) nachweisen?

### 3. Patienten und Methoden

Die Untersuchung wurde am Sozialpädiatrischen Zentrum (SPZ) der Charité, Campus Virchow-Klinikum, Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité autorisiert (EA2/062/15).

#### 3.1. Patientenkollektiv



**Abbildung 4: Gliederung der Studie**

Querschnittstudie: Das Patientenkollektiv bestand aus n=903 Kindern und Jugendlichen, die im Zeitraum vom 28.01.2010-24.03.2015 im SPZ der Charité in Behandlung waren, das Studiendesign entspricht also einer retrospektiven Beobachtungsstudie ohne Kontrollgruppe. Alle Kiju wurden gemäß der Leitlinie der AGA (S2-Leitlinie der Deutschen Adipositas-Gesellschaft, [www.a-g-a.de](http://www.a-g-a.de)) in der Sprechstunde der Adipositasambulanz im Interdisziplinären SPZ der Charité nach einem multimodalen Konzept behandelt. Dieses Konzept beinhaltet die medizinische Betreuung, Ernährungstherapie sowie das Angebot einer psychologischen und sozialen Beratung. Bei bestehender Indikation (siehe 3.2.1.1) wurde ein OGTT mit der Bestimmung von Glukose- und Insulinwerten im Serum durchgeführt. Die Labordiagnostik umfasste außerdem Parameter des Fettstoffwechsels (Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride) sowie die Transaminasen (AST, ALT) und den HbA1c-Wert.

Anamnestisch wurden bei den Patienten Informationen über die Krankheitsgeschichte und den Gewichtsverlauf sowie eine Familienanamnese in Bezug auf das Vorliegen von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen bei Verwandten 1. und 2. Grades erhoben. Außerdem wurde beim überwiegenden Teil der Patienten Geburtsgewicht, -größe und Gestationsalter erfragt.

Neben der Anamnese wurde routinemäßig ein allgemeiner pädiatrischer Status erfasst, der die Messung von Körperlänge, Körpergewicht und Blutdruck einschließt.

Das Pubertätsstadium wurde anhand der Kriterien nach Tanner (162, 163) bezüglich Pubes, Brust- und Genitalentwicklung beurteilt. Im weiteren Verlauf der Arbeit werden das Tannerstadium I als präpubertär, die Stadien II/III als frühpubertär und die Stadien IV/V als spätpubertär zusammengefasst. Bei Differenzen zwischen Entwicklungsstadien wurde für die Gruppeneinteilung das jeweils höhere Stadium gewertet. Des Weiteren wurde das Vorliegen einer Acanthosis nigricans untersucht und der jeweilige Status zum Zeitpunkt der Untersuchung dokumentiert.

Die klinischen Daten wurden systematisch in einer Datenbank erfasst und bilden die Grundlage für die statistischen Auswertungen der Querschnitts- und Längsschnittuntersuchung.

Longitudinale Studie: Patienten der Gesamtgruppe, bei denen wegen fortbestehender Indikation im Abstand von 10-14 Monaten ein zweiter OGTT durchgeführt wurde, wurden in die Längsschnittuntersuchung einbezogen. In diesem Kollektiv wurde die Veränderung von klinischen Parametern (siehe Querschnittstudie) im Verlauf ausgewertet.

Genetische Untersuchung: Die Auswertung der klinischen Patientendaten bildete die Grundlage für den zweiten Teil dieser Arbeit. Von 39 KiJu mit IGR und Verdacht auf Insulinsekretionsstörung (zu den genauen Auswahlkriterien siehe 3.3.2) wurden als Pilotprojekt 12 Patienten in die genetische Untersuchung einbezogen und mittels NGS auf das Vorliegen bestimmter Kandidatengene (siehe Anhang) getestet. Die Patienten und ihre Eltern wurden im Rahmen der Sprechstunde über die Studie aufgeklärt und bei schriftlicher Einwilligung in die Studie einbezogen. Die Zustimmung der Ethikkommission der Charité lag vor (EA2/062/15).

## 3.2. Methoden

### 3.2.1. Diagnostik von Glukoseregulation und Komorbiditäten der Adipositas

#### 3.2.1.1. Der orale Glukosetoleranztest (OGTT)

Ein OGTT wurde laut Indikation nach AGA-S2-Leitlinie durchgeführt. Diese ist bei KiJu mit einem BMI über der 90. Perzentile ab dem 10. Lebensjahr gegeben, wenn mindestens zwei der folgenden Risikofaktoren vorliegen:

- T2D bei Verwandten 1.-2. Grades
- Vorliegen einer extremen Adipositas (BMI > P. 99,5)
- Vorhandensein von Zeichen der Insulinresistenz oder assoziierter Veränderungen (arterieller Hypertonus, Dyslipidämie, erhöhte Transaminasen, Polyzystisches Ovarsyndrom, Acanthosis nigricans)
- Zugehörigkeit zu einer ethnischen Gruppe mit erhöhtem Risiko (z. B. Asiaten, Afrikaner, Hispanier)

Die Durchführung erfolgte nach Kriterien der WHO (164). Die KiJu ernährten sich in den drei Tagen vor OGTT-Durchführung kohlenhydratreich (>150 g/Tag) und waren zum Zeitpunkt des OGTT mindestens 10 Stunden (h) nüchtern. Die orale Glukose-Belastung erfolgte mit 1,75 g Glukose/kg Körpergewicht bis zu max. 75 g Glukose. Nach 0, 30, 60, 90 und 120 Minuten (min) wurden aus dem Serum Blutglukose- und Insulinwerte bestimmt. Während des gesamten Tests wurde körperliche Ruhe eingehalten.

Die Beurteilung erfolgt nach Richtwerten der ADA zur Diagnostik eines T2D bei KiJu (164):

**Tabelle 6: Interpretation von Nüchtern-Glukosemessungen und des OGTT**

	<b>Zeitpunkt</b>	<b>Venöses Plasma</b>
<b>Normal</b>	0 min	<100 mg dl
	2 h	<140 mg/dl
<b>Gestörte Nüchternglykämie</b>	0 min	100-125 mg/dl
<b>Gestörte Glukosetoleranz</b>	2 h	140-199 mg/dl
<b>Diabetes mellitus</b>	0 min	>125 mg/dl
	2 h	>199 mg/dl

#### 3.2.1.2. Berechnung von Insulinresistenz und Betazellfunktion

Wie in Absatz 2.2.2.3 beschrieben, können Nüchternglukose- und Nüchterninsulinwerte bzw. Glukose- und Insulinwerte während des OGTT zur Berechnung von Indices der Betazellfunktion und Insulinresistenz zur Rate gezogen werden. Diese Indices dienen als Surrogatparameter und erlauben eine Abschätzung ohne Durchführung der invasiven und sehr aufwändigen hyperinsulinämisch-euglykämischen Clamp-Technik. Tabelle 7 stellt die Formeln

zur Berechnung der Indices, Referenzwerte sowie die Aussagekraft (Surrogatparameter für) des jeweiligen Index dar.

**Tabelle 7: Indices der Insulinresistenz und Betazellfunktion**

Index	Berechnung	Surrogatparameter für	Referenzwerte		
<b>HOMA-IR</b> (112)	$\frac{I_0 \left(\frac{\mu U}{ml}\right) \times G_0 \left(\frac{mg}{dl}\right)}{405}$	hepatische Insulinresistenz	Allard et al. (113)		
			95. Perzentile HOMA-IR		
			Alter (Jahre)	Jungen	Mädchen
			9	1,88	2,07
			13	3,28	3,86
			16	3,31	3,10
<b>WBISI (Matsuda)</b> (115)	$\frac{10.000}{\sqrt{I_0 \left(\frac{mU}{l}\right) \times G_0 \left(\frac{mg}{dl}\right) \times I_{Mittelwert} \times G_{Mittelwert}}}$	periphere Insulinsensitivität	Masuccio et al. (165) Präpubertäre Kinder (mittleres Alter: 7,6 J) 5. Perzentile WBISI: 5,67		
<b>30 Min AUC<sub>Ins/Glu</sub></b> (119)	$\frac{I_0 + I_{30}}{G_0 + G_{30}}$	frühe Betazellfunktion	nicht vorhanden		
<b>Total AUC<sub>Ins/Glu</sub></b> (118)	$\frac{I_0 + 2 \times (I_{30} + I_{60} + I_{90}) + I_{120}}{G_0 + 2 \times (G_{30} + G_{60} + G_{90}) + G_{120}}$	Betazellfunktion im gesamten OGTT-Verlauf	nicht vorhanden		
<b>ISSI-2</b> (124)	Total AUC <sub>Ins/Glu</sub> x WBISI	Disposition Index	nicht vorhanden		

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insuline Resistance; WBISI: Matsuda-Index; AUC: Area under the Curve; Ins: Insulin; Glu: Glucose; ISSI-2: insulin secretion-sensivity index-2/oraler Disposition Index

### 3.2.1.3. Berechnung von BMI und BMI-SDS-Wert

Der BMI hat sich als Maß für die Gesamt-Körper-Fett-Masse durchgesetzt, da sich der exakte Fettanteil des Körpers nur mit sehr aufwendigen Methoden, die in der klinischen Routine nicht durchführbar sind, beurteilen lässt. Der BMI berechnet sich aus dem Quotienten von Körpergewicht und Körpergröße<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>). Die AGA empfiehlt die Verwendung des BMI für Kinder und Jugendliche bei Screening- und Verlaufsuntersuchungen (siehe AGA-S2-Leitlinie). Als Referenzwerte dienen alters- und geschlechtsspezifische Perzentilenkurven nach Kronmeyer-Hausschild (5). Die Perzentilberechnung erfolgt dabei nach der LMS-Methode von Cole (166) und ermöglicht auch bei nicht normalverteilten Merkmalen wie dem BMI die Berechnung von Standard Deviation Scores (SDS<sub>LMS</sub>). Der SDS<sub>LMS</sub>-Wert gibt an, um ein Wievielfaches einer Standardabweichung ein BMI-Wert bei gegebenem Alter und Geschlecht ober- oder unterhalb des BMI-Medianwerts liegt.

Er basiert auf folgender Formel:

$$SDS_{LMS} = \frac{[BMI \div M(t)]^{L(t)} - 1}{L(t)S(t)}$$

M entspricht dabei dem 50. BMI-Perzentil, S dem Variations-Koeffizienten des BMI und L berücksichtigt die Verteilungsschiefe des BMI, jeweils abhängig vom Alter (t) und Geschlecht des Kindes. Der  $SDS_{LMS}$ -Wert ermöglicht den Vergleich extrem adipöser KiJu bzw. die Beurteilung von Gewichtsveränderungen einzelner Patienten, da die Perzentilwerte in diesem Bereich keine ausreichenden Vergleichsmöglichkeiten mehr bieten.

Entsprechend den Vorgaben der ECOG (3) und nach Empfehlung der AGA (s. AGA-S2-Leitlinie) wurden in dieser Arbeit folgende statistische Grenzwerte zur Definition von Übergewicht und Adipositas zugrunde gelegt.

**Tabelle 8: Definition von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen**

	BMI-Perzentile
<b>Übergewicht</b>	>90 – 97
<b>Adipositas</b>	>97 – 99,5
<b>extreme Adipositas</b>	>99,5

basierend auf Perzentilenkurven nach Kronmeyer-Hausschild (5)

#### 3.2.1.4. Diagnostik von Fettstoffwechselstörungen

Laut AGA-S2-Leitlinie gehört die Bestimmung eines Nüchtern-Lipidstatus, der das Gesamt-Cholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin sowie die Triglyceride umfasst, zur Basisdiagnostik bei adipösen KiJu. Dabei werden Referenzwerte nach der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS; [www.aps-med.de](http://www.aps-med.de)) zu Grunde gelegt.

**Tabelle 9: Referenzwerte zur Beurteilung von Lipidbefunden**

Alter (Jahre)	Cholesterin (mg/dl)	LDL-Cholesterin (mg/dl)	HDL-Cholesterin (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)
<b>1-3</b>	<140	<90	≥35	<100
<b>4-7</b>	<150	<100	≥40	<110
<b>8-15</b>	<160	<110	≥40	<110
<b>16-19</b>	<170	<110	≥40	<120

#### 3.2.1.5. Blutdruck-Diagnostik

Der Blutdruck wurde nach 5-minütiger Ruhepause beim sitzenden oder liegenden Patienten am rechten Arm auf Herzhöhe gemessen. Die Manschettenbreite wurde so gewählt, dass mindestens 2/3 der Oberarmlänge abgedeckt waren. Die Interpretation der Messwerte erfolgte nach alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilen auf Grundlage der KiGGS-Studie

2003-2006 (167). Als Hypertonus gilt ein systolischer und/oder diastolischer Wert über der 95. Perzentilen.

#### **3.2.1.6. Transaminasen**

Erhöhte Transaminasen können Ausdruck einer nicht-alkoholbedingten Fettlebererkrankung als Komorbidität der Adipositas sein (168). Da erhöhte Alaninaminotransferase- (ALT) bzw. Aspartataminotransferase- (AST) Werte auch Ausdruck einer anderen Hepatopathie sein können, ist der Ausschluss anderer Ursachen sowie eine erweiterte laborchemische Diagnostik obligat (siehe AGA-S2-Leitlinie). Da keine einheitlichen Referenzwerte für KiJu existieren, wurden in dieser Arbeit ALT- und AST-Werte >40 U/l als pathologisch definiert (auf Basis der Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie, [www.gpge.de](http://www.gpge.de)).

#### **3.2.1.7. Gewichtsstatus bei Geburt**

KiJu, bei denen Angaben zu Gestationsalter, Geburtsgröße und -gewicht vorlagen, wurden in Bezug auf den Gewichtsstatus bei Geburt in die Kategorien hypotroph, eutroph und hypertroph eingeteilt. Diese Einteilung erfolgte auf Grundlage von gestationsalter- und geschlechtsspezifischen Perzentilen, die das längenbezogene Geburtsgewicht (g/cm) berücksichtigen. Die Perzentilen gründen auf den Daten der Deutschen Perinatalerhebung der Jahre 2007-2011 (169). Auf Empfehlung der WHO werden Neugeborene unter der 10. Perzentile als hypotroph, innerhalb der 10.-90. Perzentile als eutroph und oberhalb der 90. Perzentile als hypertroph klassifiziert.

### **3.2.2. Genetische Untersuchung**

#### **3.2.2.1. DNA-Extrahierung**

Die DNA wurde mit dem FlexiGene® DNA-KIT (Quiagen) nach einem modifizierten Hersteller-Protokoll aus peripherem EDTA-Blut extrahiert. 2 ml FG1-Puffer wurden in ein 15 ml-Röhrchen pipettiert und 800 µl des EDTA-Bluts hinzugefügt. Die Zellen wurden durch 5maliges Invertieren des Röhrchens und anschließendes Zentrifugieren für 5 min bei 2,000 g lysiert, der Überstand verworfen und das Röhrchen umgedreht auf saugfähigem Papier für 2 min stengelassen. Dieser Schritt wurde einmal wiederholt. Um die Proteinkomplexe der DNA zu lösen, wurden 800 µg FG2-Puffer mit Protease hinzugefügt, die Proben durchmischt bis sich das Pellet gelöst hatte, 3 Mal invertiert und für eine Stunde bei 65 °C im Wasserbad inkubiert. Anschließend wurden 800 µg 2-Propanol hinzugefügt, durch Inversion vermischt bis der DNA-Klumpen sichtbar wurde und für 10 min bei 2,000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen und das Röhrchen auf saugfähigem Papier getrocknet. Danach wurde das Pellet mit 400 µl 70-prozentigem Ethanol gewaschen, durchmischt und für 10 min bei 2,000 g zentrifugiert. Die Flüssigkeit wurde entfernt und das Pellet getrocknet. Anschließend wurden

200 µl FG3-Puffer hinzugefügt und bei 65 °C für eine Stunde im Wasserbad inkubiert, um die DNA vollständig zu lösen. Die isolierte DNA wurde bei -20 °C aufbewahrt.

#### **3.2.2.2. DNA-Quantifizierung und Qualitätsprüfung**

Die DNA Konzentration wurde mittels NanoDrop ND-1000 Spektrophotometer (PeqLab Biotechnologie) bestimmt, DNA mit hoher Qualität wurde definiert als  $A_{260}/A_{280}$  Ratio von 1.7-1.9. Die Integrität der genomischen DNA wurde kontrolliert mittels 0.8 % Agarosegel, aufgetragen wurden je 20 ng extrahierte DNA und Molekulargewichtsstandard (Thermo Scientific). Intakte DNA erschien als klare Bande in hohem Molekulargewicht (~20,000 bp) ohne Schlieren.

#### **3.2.2.3. Targeted Enrichment**

Die gezielte Anreicherung (Targeted Enrichment) mehrerer Genomregionen ermöglicht es mit hoher Spezifität und Sensitivität sowohl seltene als auch häufig auftretende Varianten zu erkennen. Für dieses Projekt wurde ein Custom Designed Assay von Illumina entworfen, der folgende Gene bzw. Genloci enthielt (ECRC, Dr. Maolian Gong, Tabelle siehe 7.1 (Anhang)):

- 38 Gene monogener Diabetesformen und Diabetessyndrome
- 44 Gene zu weiteren T2D-Suszeptibilitäts-Loci
- 17 Gene aus experimentellen Studien
- 3 Gene in Zusammenhang mit kongenitalem Hyperinsulinismus
- 1 Pankreas-Aplasie-Locus

Insgesamt wurden 1287 Zielregionen abgedeckt. Die Sequenzierung wurde in der Next-Generation-Sequencing Einrichtung des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin (MDC) mit einem Illumina HiSeq2000 durchgeführt.

#### **3.2.2.4. Bioinformatische Validierung bekannter oder neuer Varianten**

Die bioinformatische Analyse der Sequenzierdaten erfolgte durch Kartierung der Sequenzen gemäß dem Human Reference Genome (Hg19). Die Analysen wurden in der ECRC-Forschungsgruppe „Human-Beta-Cell-Dysfunction“ von Dr. Maolian Gong (AG-Raile) durchgeführt.

#### **3.2.3. Statistik**

Die statistische Auswertung der Patientendaten wurde mit dem Statistikprogramm „IBM SPSS Statistics“, Version 22, durchgeführt.

Die deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs sowie die Darstellung klinischer Charakteristika erfolgte mittels Häufigkeiten und Kreuztabellen. Lage- und Streuungsmaße quantitativer Variablen sind bei Normalverteilung als Mittelwert und Standardabweichung

(MW±SD), bei nicht normalverteilten Variablen als Median und 1.-3. Quartil (MD (1.-3. Quartil)) angegeben. Außerdem ist jeweils die Range aufgeführt. Die Variablen wurden mittels Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung untersucht.

Beim statistischen Testen wurde das Signifikanzniveau, d. h. die Irrtumswahrscheinlichkeit auf  $\leq 0,05$  (5 %) festgelegt, eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\leq 0,001$  gilt als hochsignifikant. Signifikante Werte sind mit einem Stern (\*), hochsignifikante Werte mit zwei Sternen (\*\*) markiert.

Querschnittsanalyse: Die Mittelwerte normalverteilter Variablen wurden mit dem t-Test für unverbundene Stichproben verglichen. Bei ordinal skalierten Variablen oder bei Verteilungsschiefe kam der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Lagen kategorial skalierte Variablen vor, wurde mittels Pearson-Quadrat-Test getestet. Bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben wurden die Mittelwertvergleiche mit dem H-Test nach Kruskal-Wallis durchgeführt.

Longitudinale Daten: In der Verlaufsuntersuchung wurden die Mittelwerte normalverteilter Variablen mit dem t-Test für verbundene Stichproben (paired sample t-test) verglichen. Bei quantitativ nicht normal verteilten und ordinal skalierten Parametern kam der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben zum Einsatz. Kategoriale Variablen wurden bei dichotomer Ausprägung mit dem McNemar-Test untersucht, bei mehr als zwei Ausprägungen wurde der Friedmann-Test angewendet.

### **3.3. Ein-/Ausschlusskriterien und Studiendesign**

#### **3.3.1. Auswertung klinischer Patientendaten**

##### **3.3.1.1. Einschlusskriterien**

Es wurden alle Kinder und Jugendlichen im Alter von 2,0–19,08 Jahren mit einem BMI >97. Perzentile, bei denen ein OGTT im Rahmen der Adipositassprechstunde des SPZ der Charité durchgeführt wurde, in die Studie eingeschlossen, solange keine der unten genannten Ausschlusskriterien vorlagen. Alle Eltern und jugendliche Teilnehmer haben ihr Einverständnis zur Auswertung der Daten gegeben. Bei Durchführung mehrerer OGTTs wurde der jeweils erste OGTT für die Querschnittsuntersuchung zu Rate gezogen.

### 3.3.1.2. Ausschlusskriterien

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten beim Vorliegen mind. eines der folgenden Kriterien:

- syndromale Adipositas (z. B. Prader-Willi-Syndrom)
- sekundäre Adipositas, andere endokrinologische Primärerkrankungen (z. B. Hypothyreose)
- Typ-1-DM
- Alter >20 Jahre

### 3.3.1.3. Stratifizierung in Gruppen

Im Rahmen der Auswertung klinischer Patientendaten wurden die KiJu in verschiedene Gruppen unterteilt und miteinander verglichen:

#### 1) Stratifizierte Gruppen in der Querschnittuntersuchung (Gesamtgruppe, n=903)

##### a) Gestörte vs. normale Glukoseregulation

Die Risikogruppe „Gestörte Glukoseregulation“ umfasst alle Patienten mit gestörter Nüchternglykämie (IFG), gestörter Glukosetoleranz (IGT) und einem Diabetes mellitus (T2D). Die Grenzwerte entsprechen denen der ADA (164) (siehe 3.2.1.1).

##### b) Niedrige Insulinsekretion vs. extreme Insulinresistenz

Grundlage für diese Einteilung ist der Insulinsekretionsindex AUC<sub>ges</sub> (Ins/Glu). Dieser Index berechnet sich aus der „Area under the Curve“ (AUC) von Insulin im Verhältnis zur AUC von Glukose über den gesamten OGTT-Verlauf. Patienten, die mit der AUC<sub>ges</sub> (Ins/Glu) im unteren Bereich liegen, zeigen im Verhältnis zum Glukoseverlauf eine niedrige Insulinausschüttung, Patienten im oberen Bereich schütten sehr viel Insulin aus, was für das Vorliegen einer Insulinresistenz spricht. Zur besseren Veranschaulichung sind im Folgenden zwei Beispiel-OGTTs in den extremen Randgruppen der AUC<sub>ges</sub> (Ins/Glu) dargestellt.

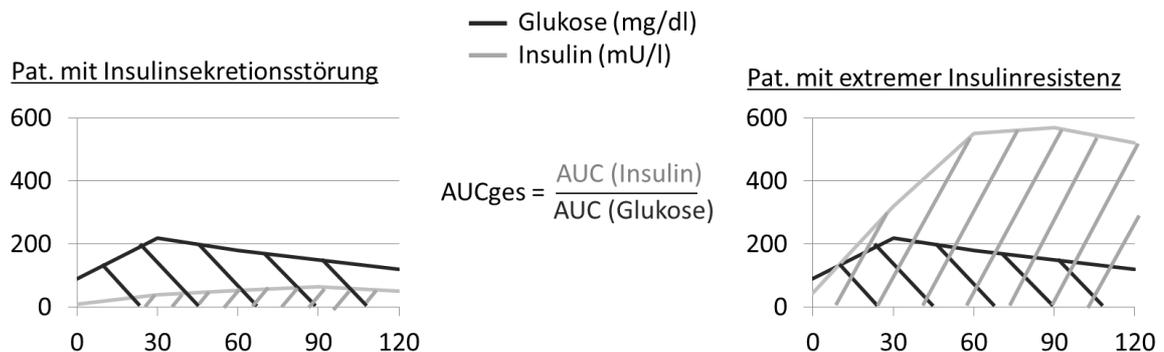


Abbildung 5: Berechnung der AUC<sub>ges</sub> (Ins/Glu)

Um Patienten mit niedriger Insulinsekretion und Insulinresistenz in verschiedenen Parametern zu vergleichen, wurden Tertile der AUC<sub>ges</sub> (Ins/Glu) gebildet. Für eine bessere Trennschärfe der Extrembereiche werden oberes und unteres Tertil miteinander verglichen.

## 2) Stratifizierte Gruppen in der longitudinalen Untersuchung (Teilgruppe, n=141)

### **a) Verbesserung vs. Verschlechterung der Glukoseregulation**

Die Untergruppe „Verbesserung“ setzt sich aus KiJu zusammen, die sich im Verlauf vom ersten zum zweiten OGTT in Bezug auf ihre Glukoseregulation verbessert haben, das heißt nach ADA-Kriterien (164) vom Stadium T2D zu IGT bzw. von IGT zu NGT gewechselt haben. Analog dazu haben sich KiJu der Untergruppe „Verschlechterung“ in der Glukoseregulation um eine bzw. zwei Stufen verschlechtert.

### **b) Niedrige Insulinsekretion vs. extreme Insulinresistenz im Verlauf**

Es erfolgte erneut die Einteilung in Tertile der AUC<sub>ges</sub> (Ins/Glu) wie oben beschrieben. Das Vorliegen longitudinaler Daten ermöglichte zusätzlich eine Auswertung der klinischen Parameter in Bezug auf ihre Veränderung über den Zeitraum von 12 Monaten.

## **3.3.2. Genetische Untersuchung**

Im Rahmen einer Pilotstudie wurde eine Subkohorte mittels NGS (Targeted Enrichment) auf das Vorliegen von Mutationen in 103 Kandidatengenen (siehe 7.1) untersucht.

Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer gestörten Glukoseregulation sowie der Verdacht auf eine Insulinsekretionsstörung (Insulin-Maximum im OGTT <200 mU/l). Diese Kriterien trafen auf 39 KiJu der Gesamtkohorte zu, wovon im Rahmen dieser Studie 12 Patienten genetisch untersucht wurden. Grundlage für die Grenze von 200 mU/l war die Auswertung der OGTT-Verläufe einzelner Patienten (n=6) mit GCK- und HNFA-Mutation, die in unserer Diabetesambulanz in Behandlung sind.

Die Eltern und ab dem 14. Lebensjahr die Probandanden wurden persönlich über die Studie aufgeklärt und alle ihre Fragen beantwortet. Nach schriftlicher Zustimmung zur Teilnahme an der Studie wurde im Rahmen der routinemäßig durchgeführten venösen Blutentnahme ein EDTA-Röhrchen zur Extrahierung von Patienten-DNA abgenommen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Querschnittstudie

#### 4.1.1. Gesamtstichprobe

##### 4.1.1.1. Allgemeine Charakteristika

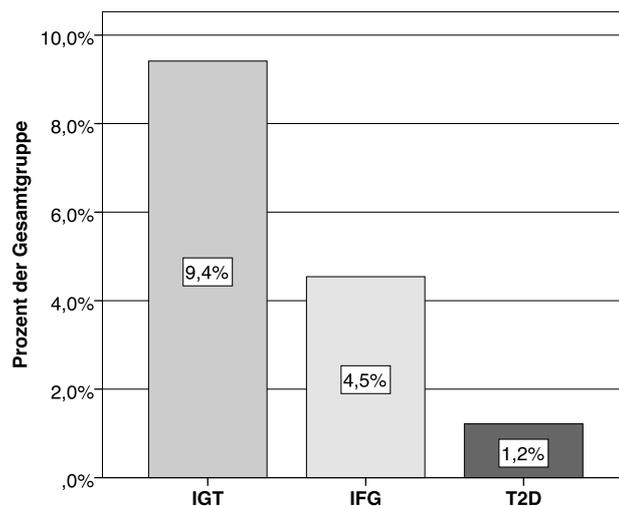
Die Gesamtgruppe bestand aus n=903 Kindern und Jugendlichen, bei denen im Rahmen der Adipositassprechstunde im SPZ der Charité mind. ein OGTT durchgeführt wurde. Es lag ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis (49,9 % männlich und 50,1 % weiblich) vor. Das mediane Alter (1.-3. Quartil) beim ersten OGTT betrug 14,2 (12,5-15,6) Jahre. Der mediane BMI lag bei 32,7 (29,6-37,2) kg/m<sup>2</sup>, der Mittelwert ( $\pm$ SD) des BMI-SDS bei 2,70 ( $\pm$ 0,54). Weitere Charakteristika der Gesamtgruppe sind in Tabelle 10 dargestellt.

**Tabelle 10: Charakteristika der Gesamtgruppe / Querschnitt**

<b>Parameter</b>	<b>Anzahl (%) / Median (1.-3. Quartil) / Mittelwert (<math>\pm</math>SD) (Range)</b>
<b>Geschlecht</b>	
Männlich	n=451 (49,9 %)
Weiblich	n=452 (50,1 %)
<b>Alter (in Jahren)</b>	
Median (1.-3.Quartil) (Range)	14,2 (12,5-15,6) (2,0-19,1)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	
Median (1.-3. Quartil) (Range)	32,7 (29,6-37,2) (19,9-57,7)
<b>BMI-SDS</b>	
Mittelwert ( $\pm$ SD) (Range)	2,70 ( $\pm$ 0,54) (0,69-4,30)
<b>Gewichtsklassen</b>	
Normalgewichtig:	n=4 (0,5 %)
Übergewichtig:	n=67 (7,9 %)
Adipös:	n=221 (25,9 %)
Extrem adipös:	n=560 (65,7 %)
Fehlend:	n=51
<b>Tanner-Stadien</b>	
I: präpubertär	n=43 (7,2 %)
II/III: frühpubertär	n=171 (28,7 %)
IV/V: spätpubertär	n=381 (64,0 %)
Fehlend:	n=308

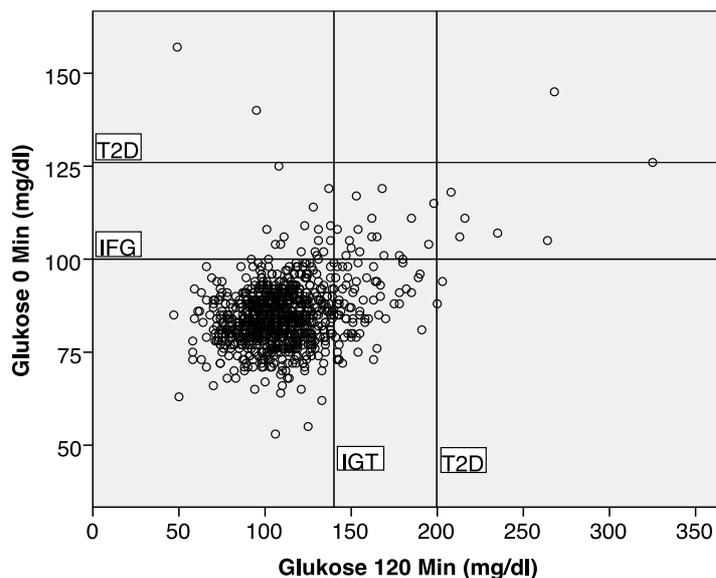
BMI: Body Mass Index; SDS: Standard Deviation Score; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

#### 4.1.1.2. Prävalenz von gestörter Glukoseregulation



**Abbildung 6: Prävalenz gestörter Glukoseregulation**

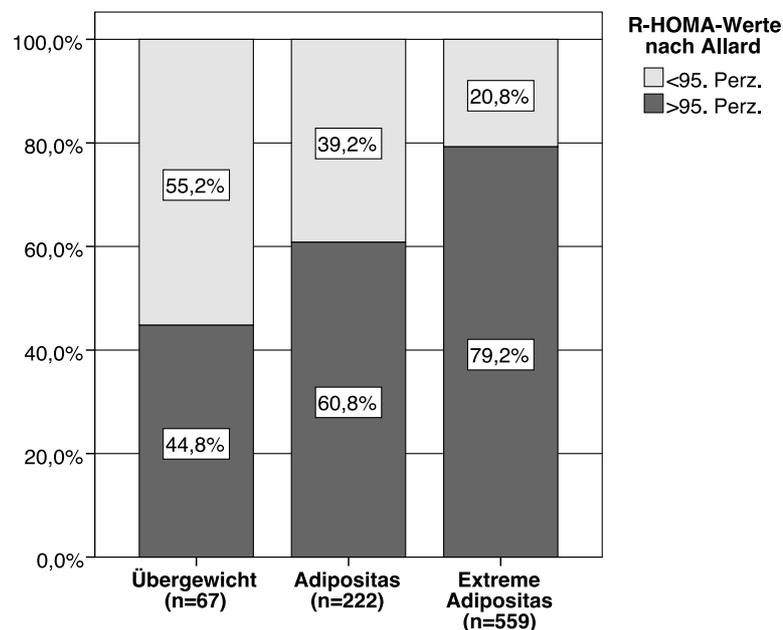
Von der Gesamtgruppe lag bei 12,7 % der Patienten eine gestörte Glukoseregulation, d. h. eine gestörte Glukosetoleranz (IGT), eine gestörte Nüchternglykämie (IFG) oder ein Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) vor (zu den Referenzwerten siehe 3.2.1.1).



**Abbildung 7: Vorliegen von IFG und IGT**

Abbildung 7 stellt den Patientenanteil dar, der ohne Diagnostik durch den OGTT falsch negativ in Bezug auf das Vorliegen einer IGR diagnostiziert worden wäre. 8,0 % der Patienten lagen mit der Nüchternglukose im Normbereich, zeigten im OGTT-Verlauf aber Blutzuckerwerte, die nach ADA-Kriterien (siehe 3.2.1.1) einer IGT bzw. einem T2D entsprechen. Somit wären 68 KiJu mit IGT und 4 KiJu mit T2D ohne orale Provokation durch Kohlenhydratgabe falsch negativ getestet worden.

In Bezug auf den R-HOMA-Wert (siehe 3.2.1.2) lag gemäß der Perzentilenkurven von Allard et al. (113) bei 72,3 % der Patienten eine Insulinresistenz vor (>95. Perzentile). In Abbildung 8 ist dargestellt, dass mit zunehmender Adipositas der Patientenanteil mit Insulinresistenz anstieg ( $p < 0,05$ ).



**Abbildung 8: Prävalenz einer Insulinresistenz nach Gewichtsklassen**

#### 4.1.1.3. Metabolische Komorbiditäten der Adipositas

Der Fettstoffwechsel wurde anhand der Laborwerte Gesamtcholesterin, HDL, LDL und den Triglyceriden beurteilt. Bei  $n=788$  Patienten der Gesamtgruppe lagen Werte zu allen Parametern vor. Von diesen Patienten zeigten 74,2 % eine Fettstoffwechselstörung, d. h. erhöhte (Cholesterin, LDL) bzw. erniedrigte (HDL) Werte in mind. einem der Parameter (Referenzwerte siehe 3.2.1.4). Am häufigsten erhöht war das Gesamtcholesterin mit einem Mittelwert ( $\pm$ SD) von 164,2 ( $\pm$ 31,6) mg/dl bei 52,1 % der Kinder und Jugendlichen, gefolgt von erhöhten Triglyceridwerten bei 41,1 % der Patienten mit einem medianen Wert (1.-3. Quartil) von 102,0 (76,0-137,0) mg/dl.

Ein Hypertonus, d. h. ein erhöhter systolischer und/oder diastolischer Blutdruck lag bei 44,8 % der Patienten vor (Werte bei  $n=650$  Patienten der Gesamtgruppe vorhanden). Der Mittelwert ( $\pm$ SA) des systolischen Blutdrucks lag bei 127,8 ( $\pm$ 14,4) mmHg, der des diastolischen bei 66,6 ( $\pm$ 10,8) mmHg.

Bei 28,9 % der Patienten waren erhöhte Transaminasen (AST und/oder ALT  $>40$  U/l) auffällig (Werte bei  $n=790$  Patienten vorhanden). Mit 27,2 % der Patienten war dabei deutlich häufiger die ALT erhöht (erhöhte AST-Werte bei 13,9 % der Patienten).

#### 4.1.2. Risikogruppe: Gestörte Glukoseregulation

##### 4.1.2.1. Allgemeine Charakteristika

**Tabelle 11: Charakteristika von Risiko- und Vergleichsgruppe**

Parameter	Normale Glukose-regulation (n=788)	Gestörte Glukose-regulation (n=115)	p-Wert
<b>Geschlecht</b>			
Männlich	n=400 (50,8 %)	n=51 (44,3 %)	p=0,199
Weiblich	n=388 (49,2 %)	n=64 (55,7 %)	
<b>Alter (in Jahren)</b>			
Median (1.-3. Quartil) (Range)	14,2 (12,4-15,6) (2,0-19,1)	14,3 (12,7-15,6) (10,1-19,0)	p=0,277
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Median (1.-3. Quartil) (Range)	<b>32,6</b> (29,5-36,9) (19,9-57,7)	<b>34,6</b> (31,0-37,8) (22,6-54,3)	<b>p=0,008*</b>
<b>BMI-SDS</b>			
Mittelwert (±SD) (Range)	<b>2,69</b> (±0,54) (0,69-4,30)	<b>2,80</b> (±0,54) (1,19-4,17)	<b>p=0,047*</b>
<b>Tanner-Stadien</b>			
I: präpubertär	n=43 (8,3 %)	n=0 (0,0 %)	<b>p=0,029*</b>
II/III: frühpubertär	n=147 (28,5 %)	n=24 (30,4 %)	
IV/V: spätpubertär	n=326 (63,2 %)	n=55 (69,6 %)	
fehlend	n=272	n=36	

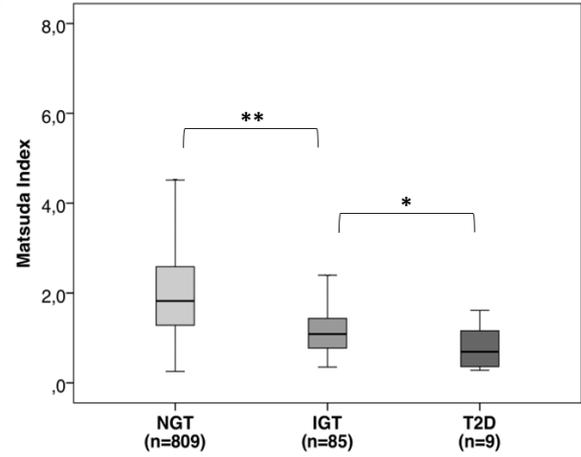
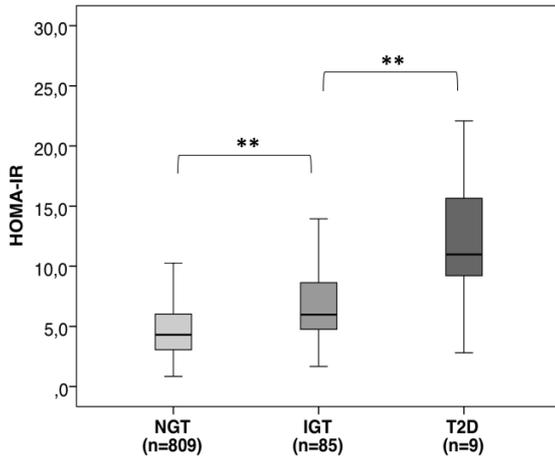
BMI: Body Mass Index; SDS: Standard Deviation Score; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

In Tabelle 11 sind allgemeine Charakteristika von Patienten mit normaler Glukoseregulation (NGR) und Patienten mit gestörter Glukoseregulation (IGR) gegenübergestellt. Geschlechterverteilung und Alter unterschieden sich nicht signifikant ( $p > 0,05$ ) zwischen den beiden Gruppen. Der mediane (1.-3. Quartil) BMI und der Mittelwert des BMI-SDS ( $\pm$ SD) war mit 34,6 (31,0-37,8) kg/m<sup>2</sup> bzw. 2,80 ( $\pm$ 0,54) in der Risikogruppe gegenüber 32,6 (29,5-36,9) kg/m<sup>2</sup> bzw. 2,69 ( $\pm$ 0,54) in der Gruppe mit NGR signifikant ( $p < 0,05$ ) erhöht. Der Anteil an Patienten, die mit dem HOMA-IR über der 95. Perzentile lagen, war mit 88,7 % bei den Patienten mit gestörter Glukoseregulation signifikant ( $p < 0,001$ ) höher als bei der Vergleichsgruppe (69,9 %).

Mit Eintritt in die Pubertät nahm der Anteil von Patienten mit IGR deutlich zu ( $p < 0,05$ ). In der Risikogruppe befand sich keiner der Patienten in der Präpubertät, mit Beginn der frühen Pubertät (Tannerstadium II/III) sowie im Stadium der späten Pubertät (Tannerstadium IV/V) stieg der Anteil der Patienten mit IGR auf 14,0 % (n=24) bzw. 14,4 % (n=55) an.

##### 4.1.2.2. Indices der Insulinresistenz

In diesem Unterkapitel wurde die Gesamtgruppe nach den 2h-Glukosewerten des OGTT in Patienten mit normaler Glukosetoleranz (NGT), gestörter Glukosetoleranz (IGT) und Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) eingeteilt (Referenzwerte siehe 3.2.1.1).

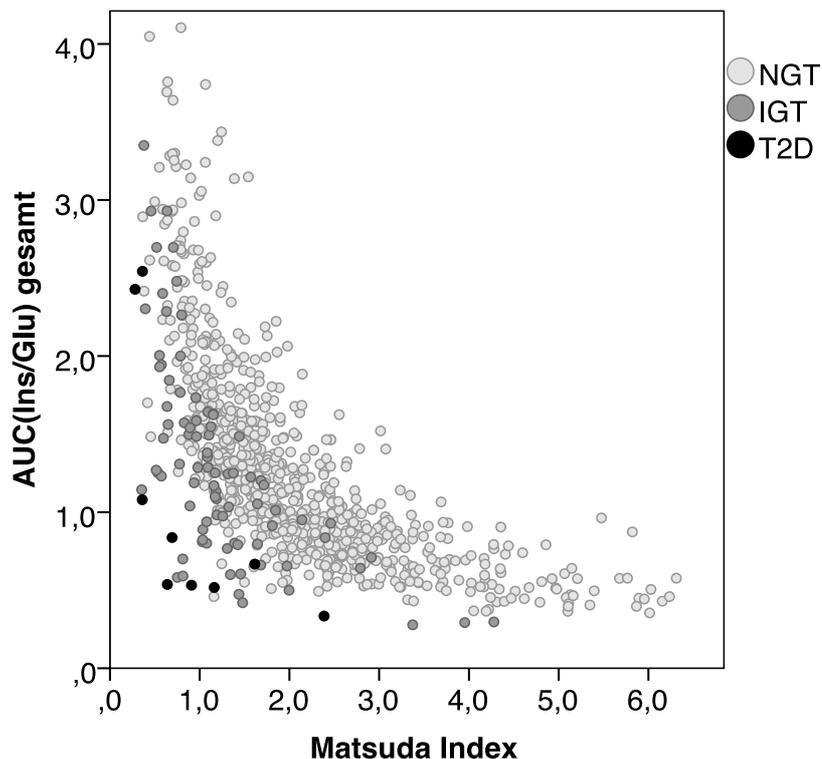


**Abbildung 9: Verteilung des HOMA-IR**

**Abbildung 10: Verteilung des Matsuda-Index**

Die Boxplots in den Abbildung 9 und 10 zeigen die Verteilung von HOMA-IR und Matsuda-Index als Marker der hepatischen bzw. peripheren Insulinresistenz. Der mediane (1.-3. Quartil) HOMA-IR stieg beim Übergang einer NGT zu einer IGT von 4,30 (3,10-6,02) auf 5,98 (4,74-8,76) an ( $p < 0,001$ ). Die Insulinresistenz war mit einem medianen HOMA-IR von 11,00 (6,33-18,87) in der Patientengruppe mit T2D noch wesentlich ausgeprägter.

Ähnlich verhielt es sich mit dem Matsuda-Index, bei dem ein niedriger Wert auf eine gestörte Insulinsensitivität bzw. eine erhöhte Insulinresistenz hindeutet. Der Median sank zwischen NGT und IGT hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) von 1,82 (1,29-2,59) auf 1,09 (0,76-1,44). Die Kinder und Jugendlichen mit einem T2D zeigten einen medianen Matsuda-Index von 0,69 (0,36-1,39).



**Abbildung 11: Insulinresistenz in Abhängigkeit von der Insulinsekretion**

Abbildung 11 stellt die Insulinsensitivität (Matsuda-Index) in Abhängigkeit von der Betazellfunktion (AUC gesamt (Ins/Glu)) dar. Diese Abhängigkeit kann auch durch den Disposition Index (ISSI-2) als Produkt dieser beiden Indices beschrieben werden. Wie in Absatz 2.2.2.2.1 dargelegt wurde, besteht zwischen diesen beiden Parametern ein hyperbolischer Zusammenhang. Die Grafik zeigt, dass bei KiJu mit normaler Glukosetoleranz eine erhöhte Insulinresistenz durch eine gesteigerte Insulinausschüttung der Betazellen kompensiert worden ist. Der mediane Disposition Index lag in dieser Gruppe bei 2,07 (1,74-2,50). In der Patientengruppe mit IGT und T2D konnte eine erhöhte Insulinresistenz nicht mehr durch eine gesteigerte Insulinsekretion ausgeglichen werden, es lag also ein relativer Insulinmangel vor. Der ISSI-2 nahm in diesen Gruppen hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) ab und lag in der IGT-Gruppe nur noch bei 1,30 (1,00-1,66), KiJu mit T2D zeigten einen medianen ISSI-2 von 0,60 (0,44-0,86).

#### 4.1.2.3. Gewichtsstatus bei Geburt

Bei  $n=681$  Patienten waren Daten bezüglich Gestationsalter, Geburtsgewicht und Geburtslänge verfügbar. Abbildung 12 zeigt die Tendenz, dass Patienten mit gestörter Glukosetoleranz bei Geburt häufiger hypo- bzw. hypertroph waren (zur Einteilung siehe 3.2.1.7). Patienten mit IGR machten von den KiJu, die zu Geburt hypo- bzw. hypertroph waren, jeweils einen Anteil von 16 % aus. Von Kindern, die bei Geburt eutroph waren, entwickelten im Verlauf nur 9 % eine IGR.

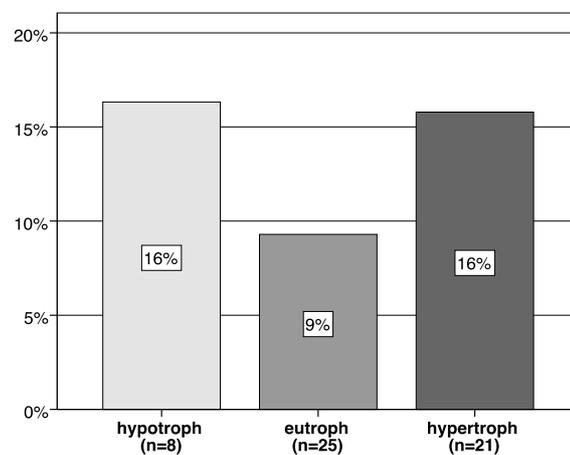


Abbildung 12: KiJu mit IGR stratifiziert nach Gewichtsstatus bei Geburt

#### 4.1.2.4. Metabolische Komorbiditäten der Adipositas

##### 4.1.2.4.1. Fettstoffwechsel

Tabelle 12 stellt die Parameter des Fettstoffwechsels und die Prävalenz der Patienten, die über dem jeweiligen Normbereich lagen, bei Risiko- und Vergleichsgruppe gegenüber. Signifikante ( $p < 0,05$ ) bzw. hochsignifikante ( $p < 0,001$ ) Unterschiede waren bei Cholesterin- und Triglyceridwerten zu beobachten, wobei die Patienten mit IGR jeweils deutlich höhere Werte aufwiesen. Abbildung 13 zeigt, dass der prozentuale Anteil an Patienten mit gestörter

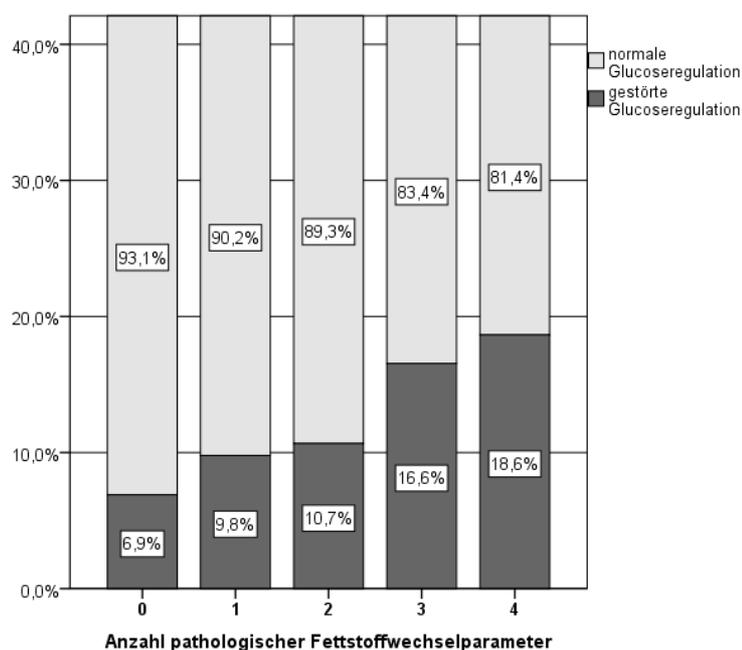
Glukoseregulation mit steigender Zahl an pathologischen Fettstoffwechselfparametern steigt. Patienten mit normalem Fettstoffwechsel wiesen nur in 6,9 % der Fälle eine IGR auf, in der Gruppe mit erhöhten Gesamtcholesterin-, LDL- und Triglycerid- sowie erniedrigten HDL-Werten lag der Anteil bei 18,6 % ( $p < 0,05$ ).

**Tabelle 12: Fettstoffwechsel von Risiko- und Vergleichsgruppe**

Parameter	Normale Glukoseregulation (n=788)	Gestörte Glukoseregulation (n=115)	p-Wert
<b>Cholesterin (mg/dl)</b>	(n=729)	(n=98)	
Mittelwert ( $\pm$ SD)	<b>163,3</b> ( $\pm$ 31,0)	<b>171,2</b> ( $\pm$ 35,1)	<b>p=0,019*</b>
(Range)	(60,0-335,0)	(102,5-290,4)	
<b>&gt; Referenzbereich*</b>	n=371 (50,9 %)	n=60 (61,2 %)	p=0,055
<b>LDL (mg/dl)</b>	(n=707)	(n=89)	
Mittelwert ( $\pm$ SD)	97,5 ( $\pm$ 27,8)	99,6 ( $\pm$ 26,6)	p=0,512
(Range)	(14,0-263,0)	(38,0-185,0)	
<b>&gt; Referenzbereich*</b>	n=239 (33,8 %)	n=36 (40,4 %)	p=0,214
<b>HDL (mg/dl)</b>	(n=727)	(n=98)	
Median (1.-3. Quartil)	45,0 (39,0-51,8)	43,5 (36,0-51,0)	p=0,167
(Range)	(22,0-78,0)	(24,0-71,0)	
<b>&lt; Referenzbereich*</b>	n=205 ( <b>28,2 %</b> )	n=37 ( <b>37,8 %</b> )	<b>p=0,051*</b>
<b>Triglyceride (mg/dl)</b>	(n=716)	(n=92)	
Median (1.-3. Quartil)	<b>100,0</b> (73,3-133,8)	<b>119,5</b> (86,3-156,8)	<b>p&lt;0,001**</b>
(Range)	(24,0-710,0)	(32,0-672,0)	
<b>&gt; Referenzbereich*</b>	n=281 ( <b>39,2 %</b> )	n=51 ( <b>55,4 %</b> )	<b>p=0,003*</b>
<b>Fettstoffwechselstörung gesamt (mind. ein Parameter path.)</b>	(n=700) n=511 ( <b>73,0 %</b> )	(n=88) n=74 ( <b>84,1 %</b> )	<b>p=0,025*</b>

SD: Standard Deviation (Standardabweichung); LDL: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; HDL: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin

\* laut AGA-S2-Leitlinie (siehe 3.2.1.4)



**Abbildung 13: Pathologische Fettstoffwechselfparameter**

#### 4.1.2.4.2. Blutdruck

**Tabelle 13: Blutdruck von Risiko- und Vergleichsgruppe**

Parameter	Normale Glukoseregulation (n=788)	Gestörte Glukoseregulation (n=115)	p-Werte
<b>RR syst. (mmHg)</b>	(n=609)	(n=77)	
Mittelwert (±SD)	<b>127,2</b> (±14,2)	<b>132,9</b> (±15,8)	<b>p=0,004*</b>
(Range)	(76,0-177,0)	(95,0-181,0)	
<b>Hypertonie syst.</b>	n=233 ( <b>40,2 %</b> )	n=42 ( <b>59,2 %</b> )	<b>p=0,002*</b>
<b>RR diast. (mmHg)</b>	(n=607)	(n=77)	
Mittelwert (±SD)	66,5 (±11,0)	67,5 (±9,3)	p=0,326
(Range)	(36,0-102,0)	(37,0-85,0)	
<b>Hypertonie diast.</b>	n=34 (5,7 %)	n=4 (5,5 %)	p=0,935
<b>Hypertonie (mind. ein Wert path.)</b>	(n=579) n=248 ( <b>42,8 %</b> )	(n=71) n=42 ( <b>60,6 %</b> )	<b>p=0,005*</b>

RR: Blutdruck nach Riva-Rocci; syst.: systolischer Blutdruckwert; diast.: diastolischer Blutdruckwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); path.: pathologisch

Der mittlere systolische Blutdruck (±SD) lag in der Risikogruppe mit 132,9 (±15,8) mmHg signifikant (p<0,05) höher als in der Vergleichsgruppe mit 127,2 (±14,2) mmHg. Bei Gegenüberstellung der Prävalenzen eines Hypertonus in den beiden Vergleichsgruppen, lag diese mit 60,6 % in der Risikogruppe IGT versus 42,8 % in der Patientengruppe mit NGT deutlich höher.

#### 4.1.2.4.3. Leberstoffwechsel

**Tabelle 14: Leberstoffwechsel von Risiko- und Vergleichsgruppe**

Parameter	Normale Glukoseregulation (n=788)	Gestörte Glukoseregulation (n=115)	p-Werte
<b>AST (U/l)</b>	(n=697)	(n=94)	
Median (1.-3. Quartil)	27,0 (23,0-34,0)	30,0 (23,0-36,0)	p=0,079
(Range)	(3,2-260,0)	(13,0-153,0)	
<b>&gt;40 U/l</b>	n=93 (13,3 %)	n=17 (18,1 %)	p=0,212
<b>ALT (U/l)</b>	(n=699)	(n=94)	
Median (1.-3. Quartil)	<b>27,0</b> (19,0-42,0)	<b>34,00</b> (23,0-54,3)	<b>p=0,003*</b>
(Range)	(37,0-367,0)	(11,0-226,0)	
<b>&gt;40 U/l</b>	n=182 ( <b>26,0 %</b> )	n=34 ( <b>36,2 %</b> )	<b>p=0,038*</b>
<b>Leberstoffwechselst. gesamt (mind. ein Parameter path.)</b>	(n=696) n=192 ( <b>27,6 %</b> )	(n=94) n=36 ( <b>38,3 %</b> )	<b>p=0,031*</b>

Tabelle 14 zeigt die medianen Werte von AST und ALT (in U/l) sowie die Prävalenz einer Leberstoffwechselstörung in Risiko- und Vergleichsgruppe. Es fällt auf, dass die ALT-Werte in der IGR-Gruppe signifikant (p<0,05) häufiger erhöht waren als in der Vergleichsgruppe (36,2 % versus 26,0 %).

Auch das Vorliegen einer Leberstoffwechselstörung insgesamt, d. h. erhöhte AST- und/oder ALT-Werte, zeigte bei den KiJu mit gestörter Glukosetoleranz eine signifikant ( $p < 0,05$ ) höhere Prävalenz (38,3 % versus 27,6 %).

#### 4.1.3. Niedrige Insulinsekretion vs. hohe Insulinresistenz

##### 4.1.3.1. Allgemeine Charakteristika

**Tabelle 15: Gegenüberstellung klinischer Charakteristika des 1. und 3. Tertils der AUCges (Ins/Glu)**

Parameter	1. Tertil (n=301) (niedrige Insulinsekretion)	3. Tertil (n=301) (hohe Insulinresistenz)	p-Werte
<b>Geschlecht</b>			
Männlich	n=142 (47,2 %)	n=148 (49,2 %)	p=0,625
weiblich	n=159 (52,8 %)	n=153 (50,8 %)	
<b>Alter (in Jahren)</b>			
Median (1.-3. Quartil) (Range)	14,3 (12,5-15,7) (6,3-18,3)	14,0 (12,3-15,6) (7,8-18,8)	p=0,198
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Median (1.-3. Quartil) (Range)	<b>31,6</b> (28,5-36,0) (20,4-54,3)	<b>34,2</b> (31,1-39,0) (24,5-57,7)	<b>p&lt;0,001**</b>
<b>BMI-SDS</b>			
Mittelwert (±SD) (Range)	<b>2,56</b> (±0,55) (0,69-4,14)	<b>2,86</b> (±0,50) (1,50-4,30)	<b>p&lt;0,001**</b>
<b>Tanner-Stadien</b>			
I: vorpubertär	n=13 (6,1 %)	n=12 (6,5 %)	p=0,524
II/III: frühpubertär	n=59 (27,8 %)	n=54 (29,0 %)	
IV/V: spätpubertär	n=140 (66,0 %)	n=120 (64,5 %)	
fehlend	n=89	n=115	

AUC: Area under the Curve; Ins: Insulin; Glu: Glucose; BMI: Body Mass Index; SDS: Standard Deviation Score; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 15 stellt allgemeine Charakteristika des unteren und oberen Tertils eingeteilt nach AUCges (Ins/Glu) (siehe 3.3.1.3) gegenüber. Geschlechterverteilung und Alter unterschieden sich nicht signifikant ( $p > 0,05$ ) zwischen den beiden Gruppen. Auch die Verteilung auf die Pubertätsstadien differierte nicht wesentlich. Auffällig war der hochsignifikante ( $p < 0,001$ ) Unterschied zwischen BMI und BMI-SDS. Bei den Patienten mit geringer Insulinausschüttung lag der mediane (1.-3. Quartil) BMI bei 31,60 (28,50-35,95) kg/m<sup>2</sup>, bei den Patienten mit extrem hohen Insulinwerten war er mit 34,20 (31,10-38,95) kg/m<sup>2</sup> deutlich höher.

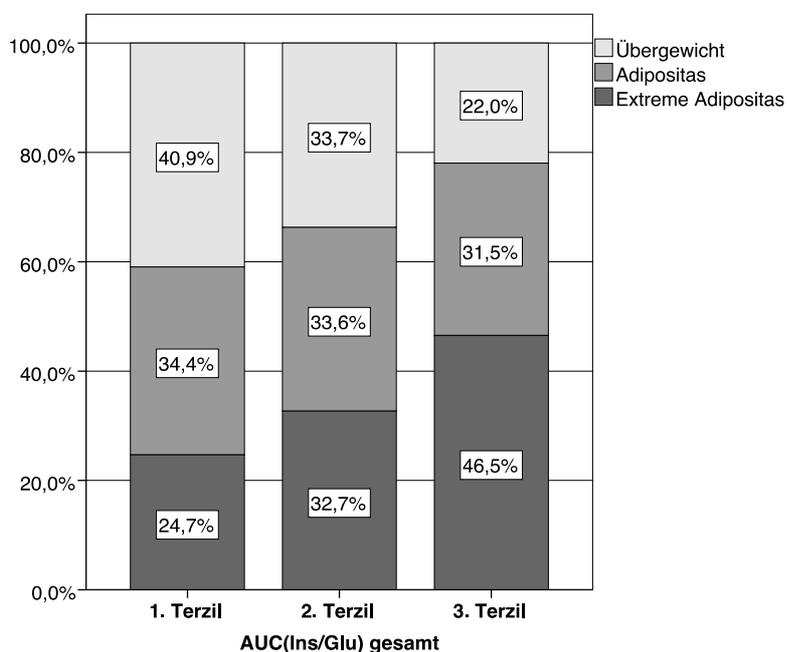
**Tabelle 16: Verteilung der Glukosetoleranz auf die Tertile der AUCges (Ins/Glu)**

	1. Tertil	2. Tertil	3. Tertil	Gesamtsumme
<b>NGT</b>	n=271	n=270	n=268	n=809
<b>IGT</b>	n=24	n=30	n=31	n=85
<b>T2D</b>	n=6	n=1	n=2	n=9

AUC: Area under the Curve; Ins: Insulin; Glu: Glucose; NGT: normale Glukosetoleranz; IGT: gestörte Glukosetoleranz; T2D: Typ-2-Diabetes mellitus

In Tabelle 16 ist dargestellt, wie sich die Patienten mit NGT, IGT und T2D auf die Tertile der AUGges (Ins/Glu) verteilten (1. Tertil AUCges <0,91; 2. Tertil >0,91-1,40; 3. Tertil >1,40). Die Anzahl an Patienten mit NGT war über die drei Gruppen ausgeglichen. Es fiel auf, dass der Anteil an Patienten mit IGT im ersten Tertil niedriger als in den oberen Tertilen war, diese Patienten also eher in den Bereich einer erhöhten Insulinresistenz einzuordnen waren. KiJu mit T2D fanden sich hingegen eher im unteren Tertil, zeigten also eine niedrige bzw. gestörte Insulinsekretion.

Abbildung 14 zeigt die Verteilung der KiJu auf die Gewichtsklassen übergewichtig, adipös und extrem adipös in den Tertilen nach AUCges (Ins/Glu). Der Anteil extrem adipöser Patienten nahm vom ersten Tertil mit 56,5 % bis zum dritten Tertil mit einem Anteil von 75,8 % hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) zu.



**Abbildung 14: Gewichtsklassen nach Tertilen der AUCges (Ins/Glu)**

#### 4.1.3.2. Metabolische Komorbiditäten der Adipositas

Die Prävalenz einer Fettstoffwechselstörung (d. h. mindestens einem erhöhten Fettstoffwechselfparameter) lag in der Gruppe der KiJu mit einer hohen Insulinresistenz insgesamt deutlich höher ( $p < 0,001$ ; 63,9 % im 1. Tertil vs. 79,2 % im 3. Tertil). Die größte Differenz fand sich zwischen den medianen Triglyceridwerten mit 86 (62,00-113,00) mg/dl im unteren Tertil versus 109 (84,27-147,00) mg/dl im oberen Tertil ( $p < 0,001$ ).

Auch die Prävalenz eines Hypertonus lag in der oberen Randgruppe deutlich höher ( $p = 0,001$ ). In dieser Gruppe wiesen  $n = 111$  (52,4 %) Patienten einen Bluthochdruck auf. Im Vergleich dazu waren es im unteren Tertil nur  $n = 81$  (36,0 %) Patienten.

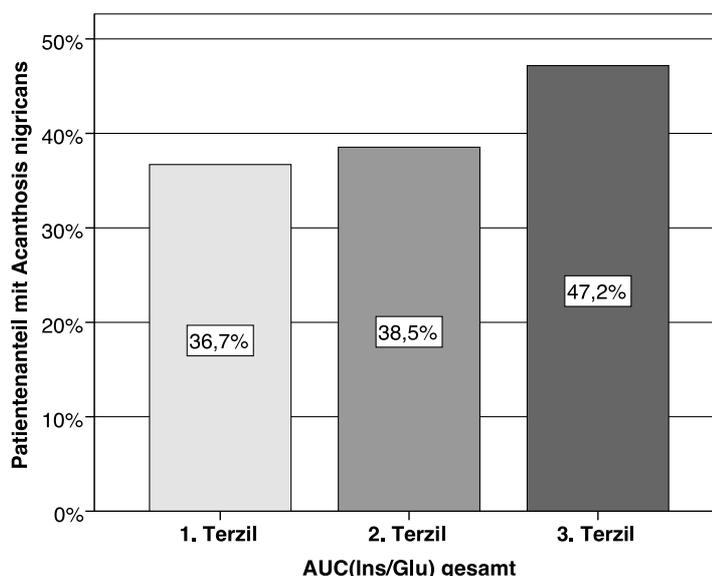
**Tabelle 17: Fettstoffwechsel von Patienten eingeteilt nach Tertilen der AUCges (Ins/Glu)**

Parameter	1. Tertil (n=301) (niedrige Insulinsekretion)	3. Tertil (n=301) (hohe Insulinresistenz)	p-Werte
<b>Cholesterin (mg/dl)</b>	(n=276)	(n=273)	
Mittelwert (±SD)	<b>158,5</b> (±32,6)	<b>166,8</b> (±31,9)	<b>p=0,003*</b>
(Range)	(102,5-335,0)	(65,0-290,4)	
<b>&gt; Referenzbereich*</b>	n=115 ( <b>41,7 %</b> )	n=147 ( <b>53,8 %</b> )	<b>p=0,004*</b>
<b>LDL (mg/dl)</b>	(n=269)	(n=260)	
Mittelwert (±SD)	<b>93,3</b> (±28,7)	<b>101,0</b> (±26,6)	<b>p=0,001*</b>
(Range)	(29,0-263,0)	(15,0-185,0)	
<b>&gt; Referenzbereich*</b>	n=75 ( <b>27,9 %</b> )	n=97 ( <b>37,3 %</b> )	<b>p=0,021*</b>
<b>HDL (mg/dl)</b>	(n=275)	(n=273)	
Median (1.-3. Quartil)	<b>46,0</b> (40,0-52,0)	<b>43,0</b> (37,0-48,5)	<b>p&lt;0,001**</b>
(Range)	(24,0-78,0)	(23,0-77,0)	
<b>&gt; Referenzbereich*</b>	n=67 ( <b>24,4 %</b> )	n=101 ( <b>37,0 %</b> )	<b>p=0,001*</b>
<b>Triglyceride (mg/dl)</b>	(n=269)	(n=269)	
Median (1.-3. Quartil)	<b>86,0</b> (62,0-113,0)	<b>109,0</b> (84,3-147,0)	<b>p&lt;0,001**</b>
(Range)	(30,0-710,0)	(24,0-560,0)	
<b>&lt; Referenzbereich*</b>	n=72 ( <b>26,8 %</b> )	n=130 ( <b>48,3 %</b> )	<b>p&lt;0,001**</b>
<b>Fettstoffwechselstörung gesamt (mind. ein Parameter pathologisch)</b>	(n=263) n=168 ( <b>63,9 %</b> )	(n=260) n=206 ( <b>79,2 %</b> )	<b>p&lt;0,001**</b>

SD: Standard Deviation (Standardabweichung); LDL: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; HDL: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin

\* laut AGA-S2-Leitlinie (siehe 3.2.1.4)

Abbildung 15 stellt die Prävalenz einer Acanthosis nigricans in den einzelnen Tertilen dar. Es fällt auf, dass der Anteil bei höherer Insulinsekretion bzw. -resistenz zunahm. Im ersten Tertil waren nur 36,7 % der KiJu von einer Acanthosis nigricans betroffen, im dritten Tertil mit 47,2 % deutlich mehr Patienten (p<0,05).



**Abbildung 15: Prävalenz der Acanthosis nigricans nach Tertilen der AUCges (Ins/Glu)**

#### **4.1.4. Zusammenfassung Querschnitt**

In der Querschnittsstudie zeigten 12,7 % der Kohorte eine gestörte Glukoseregulation (9,4 % mit IGT, 4,5 % mit IFG, 1,2 % mit T2D). Neben einer Störung des Glukosestoffwechsels wiesen ein Großteil der KiJu weitere Parameter des metabolischen Syndroms auf: 74,2 % waren von einer Fettstoffwechselstörung betroffen, 44,8 % zeigten erhöhte Blutdruckwerte und 29 % erhöhte Transaminasen als Hinweis auf einen gestörten Leberstoffwechsel.

Die Risikogruppe von Patienten mit gestörter Glukoseregulation war deutlich adipöser und weiter in der Pubertät vorangeschritten. Auch weitere Komorbiditäten der Adipositas traten in dieser Gruppe signifikant häufiger auf.

Die Berechnung von Indices der Betazellfunktion und Insulinsensitivität zeigte einen hyperbolischen Zusammenhang dieser Parameter, der im Stadium normaler Glukosetoleranz bei erhöhter Insulinresistenz zu einer kompensatorisch erhöhten Ausschüttung von Insulin führte. In den Stadien einer IGT oder eines T2D kam es bei relativem Insulinmangel mit fehlender Kompensationsfähigkeit der Betazellen zu einem Absinken des Disposition Index als Produkt von Matsuda-Index (Surrogatparameter für Insulinsensitivität) und AUC<sub>Ges</sub> (Ins/Glu) (Surrogatparameter für Betazellfunktion).

Bei Einteilung der Kohorte nach Betazellfunktion (AUC<sub>Ges</sub> (Ins/Glu)) fielen KiJu mit niedriger Insulinsekretion durch einen insgesamt signifikant niedrigeren BMI und einen besseren metabolischen Status im Sinne einer selteneren Manifestation assoziierter Komorbiditäten auf.

#### **4.2. Longitudinale Studie**

In diesem Kapitel wird der Verlauf klinischer Patientendaten mit besonderem Fokus auf die Entwicklung der Glukoseregulation sowie im Detail von Insulinresistenz und Betazellfunktion nach einem Jahr dargestellt. Die longitudinale Studie umfasste 141 Kinder und Jugendliche, bei denen mit einem medianen Abstand von 12,0 (11,0-13,0) Monaten bei fortbestehender Indikation laut AGA-S2-Leitlinie erneut ein OGTT durchgeführt wurde. Von diesen Patienten waren n=68 (48,2 %) männlich und n=73 (51,8 %) weiblich. Das mediane Alter der Stichprobe lag zum Zeitpunkt des ersten OGTT bei 14,3 (12,7-15,6) Jahren, der mittlere BMI-SDS bei 2,67 ( $\pm 0,50$ ).

Die Kinder und Jugendlichen der Stichprobe unterschieden sich hinsichtlich des Geschlechts, Alter, BMI-SDS und Pubertätsfortschritt (nach Tanner) nicht signifikant von den übrigen Patienten der Gesamtgruppe, folglich ist die Stichprobe als repräsentativ für die Gesamtgruppe zu betrachten.

Im weiteren Verlauf wird der Zeitpunkt des ersten OGTT als T0 und der folgende Zeitpunkt als T12 bezeichnet.

#### 4.2.1. Veränderung klinischer Charakteristika

In Tabelle 18 ist der Verlauf ausgewählter klinischer Charakteristika sowie Indices der Betazellfunktion und Insulinresistenz dargestellt. Vom ersten zum zweiten OGTT ist der Mittelwert des BMI-SDS signifikant ( $p < 0,05$ ) von 2,67 ( $\pm 0,50$ ) auf 2,60 ( $\pm 0,56$ ) gesunken. Erwartungsgemäß hat ein Pubertätsfortschritt stattgefunden und zum Zeitpunkt T12 befanden sich deutlich weniger Patienten in der Prä- und Frühpubertät. Hinsichtlich der metabolischen Komorbiditäten zeigten sich keine signifikanten ( $p > 0,05$ ) Unterschiede zwischen dem ersten und zweiten OGTT.

Der Matsuda-Index ist signifikant gestiegen, woraus sich ableiten lässt, dass sich die periphere Insulinsensitivität verbessert hat. Die AUC<sub>ges</sub> (Ins/Glu), d. h. die Insulinausschüttung im Verhältnis zur Glukose, hat über den Zeitraum von einem Jahr signifikant ( $p < 0,05$ ) abgenommen. Der ISSI-2 als Produkt aus Insulinsensitivität und Insulinsekretion zeigte im longitudinalen Verlauf keine signifikante Änderung. Bezüglich des 2h-Glukosewerts zeigte die Patientenstichprobe eine deutliche Verbesserung, da dieser von 110 mg/dl zum Zeitpunkt T0 auf 103 mg/dl zum Zeitpunkt T12 gesunken ist ( $p = 0,001$ ).

**Tabelle 18: Klinische Charakteristika im Verlauf**

Parameter	1. OGTT (T0)	2. OGTT (T12)	p-Wert
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Mittelwert ( $\pm$ SD)	33,5 ( $\pm$ 5,3)	33,5 ( $\pm$ 5,5)	p=0,495
(Range)	(21,5-54,4)	(22,5-53,9)	
<b>BMI-SDS</b>			
Mittelwert ( $\pm$ SD)	<b>2,67</b> ( $\pm$ 0,50)	<b>2,60</b> ( $\pm$ 0,56)	<b>p=0,023*</b>
(Range)	(1,19-4,15)	(0,37-3,97)	
<b>Tanner-Stadien</b>			
I: vorpubertär	n=5 (5,2 %)	n=1 (1,1 %)	<b>p=0,001*</b>
II/III: frühpubertär	n=25 (26,0 %)	n=15 (16,0 %)	
IV/V: spätpubertär	n=66 (68,8 %)	n=78 (83,0 %)	
fehlend	n=45	n=47	
<b>HOMA-IR</b>			
Median (1.-3. Quartil)	4,30 (3,06-6,50)	4,42 (3,03-6,72)	p=0,737
(Range)	(1,30-59,30)	(1,18-42,47)	
<b>Matsuda-Index</b>			
Median (1.-3. Quartil)	<b>1,90</b> (1,37-2,81)	<b>1,96</b> (1,41-3,23)	<b>p=0,020*</b>
(Range)	(0,36-7,57)	(0,40-10,00)	
<b>AUC<sub>ges</sub> (Ins/Glu)</b>			
Median (1.-3. Quartil)	<b>1,16</b> (0,86-1,60)	<b>1,08</b> (0,73-1,53)	<b>p=0,008*</b>
(Range)	(0,31-4,94)	(0,32-5,84)	
<b>ISSI-2</b>			
Median (1.-3. Quartil)	2,33 (1,86-2,81)	2,27 (1,79-2,81)	p=0,557
(Range)	(0,41-5,70)	(0,41-1,79)	
<b>2h-Glu (mg/dl)</b>			
Median (1.-3. Quartil)	<b>110,0</b> (94,5-127,0)	<b>103,0</b> (88,0-119,0)	<b>p=0,001*</b>
(Range)	(59,0-264,0)	(47,0-256,0)	

BMI: Body Mass Index; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SDS: Standard Deviation Score; AUC: Area under the Curve; Ins: Insulin; Glu: Glucose

#### 4.2.2. Verlauf der Glukoseregulation

Abbildung 16 zeigt den Verlauf der Glukoseregulation der 141 KiJu, eingeteilt nach den 2h-Glukosewerten des OGTT in Patienten mit IGT, NGT und T2D (zu den Referenzwerten siehe 3.2.1.1).

Zum Zeitpunkt T0 zeigten n=121 KiJu (85,8 %) eine normale Glukosetoleranz. Von dieser Gruppe entwickelten im Verlauf n=7 (5,0 % der Gesamtgruppe) Patienten eine gestörte Glukosetoleranz.

Initial lag bei n=19 (13,5 %) Kindern und Jugendlichen eine IGT vor. Bei 12 (8,5 %) Patienten dieser Gruppe fand im Verlauf eine Normalisierung der Glukosetoleranz statt, bei 2 (1,4 %) Patienten manifestierte sich ein T2D. Ein Patient (0,7 %) wies zum Zeitpunkt T0 sowie zum Zeitpunkt T12 einen T2D auf.

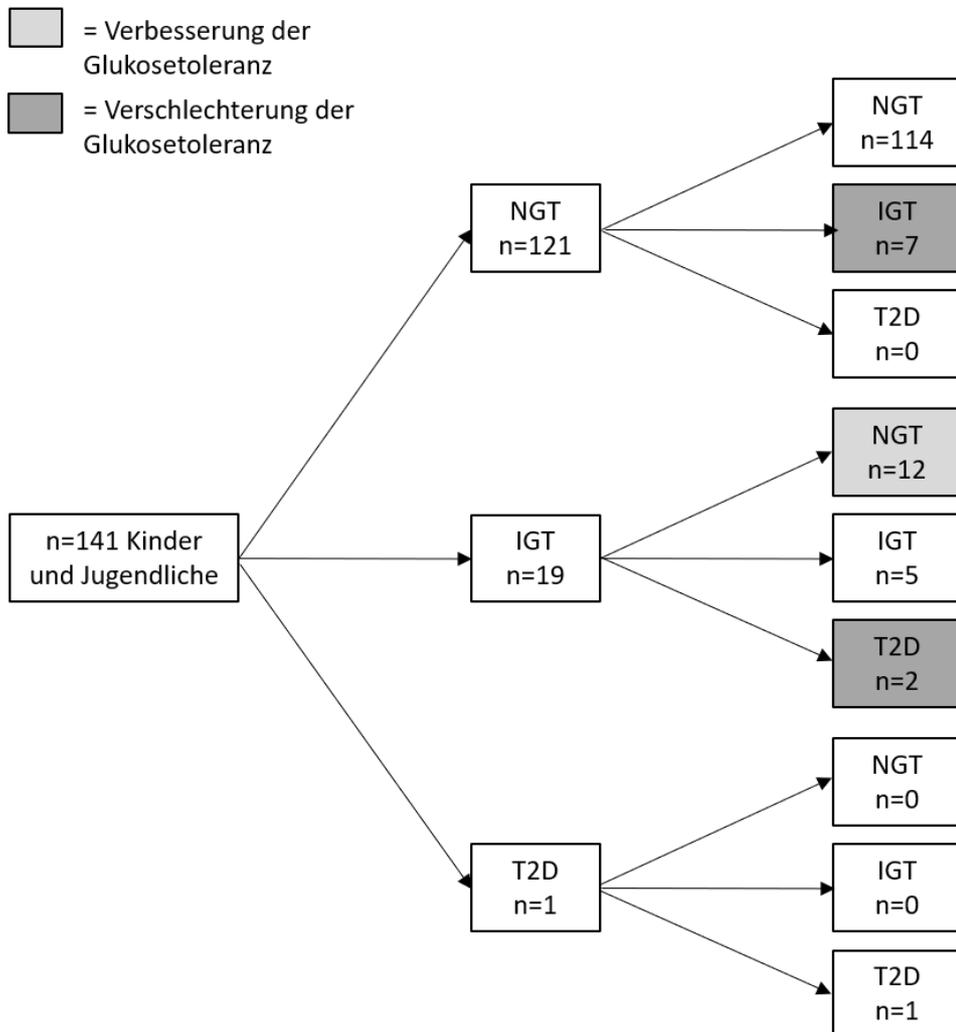


Abbildung 16: Verlauf der Glukoseregulation nach einem Jahr

Um Faktoren zu analysieren, die mit der Verbesserung bzw. Verschlechterung der Glukosetoleranz in Zusammenhang stehen, wurden zwei Untergruppen gebildet und miteinander verglichen:

1. Verbesserung der Glukosetoleranz: Es wurden Kinder und Jugendliche, die initial eine IGT zeigten und bei denen im Verlauf eine Verbesserung zur NGT stattfand, eingeschlossen.

2. Verschlechterung der Glukosetoleranz: Es wurden Kinder und Jugendliche, bei denen eine Entwicklung von NGT zu IGT oder von IGT zu T2D stattfand, eingeschlossen.

Im Folgenden werden Kiju mit Verbesserung und Verschlechterung der Glukosetoleranz gegenübergestellt und in Hinblick auf verschiedene klinische Parameter miteinander verglichen.

Alter und Pubertätsfortschritt: Zum Zeitpunkt T0 waren Patienten der Untergruppe „Verbesserung“ im Mittel 13,3 (12,3-16,0) Jahre alt und weit in der Pubertät fortgeschritten (10 % frühpubertär, 90 % spätpubertär). Patienten der Untergruppe „Verschlechterung“ waren mit 12,8 (11,5-13,5) Jahren etwas jünger ( $p > 0,05$ ) und befanden sich folglich in früheren Pubertätsstadien (20 % präpubertär, 80 % frühpubertär). Im Verlauf trat in der Untergruppe „Verschlechterung“ ein Patient in die Frühpubertät ein, 2 Patienten wechselten von der Früh- in die Spätpubertät. Zum Zeitpunkt T12 unterschieden sich die Vergleichsgruppen bezüglich der Tannerstadien nicht mehr signifikant ( $p > 0,05$ ).

Gewicht: Die Untergruppe „Verbesserung“ war mit einem BMI-SDS von 2,87 (2,72-3,01) zum Zeitpunkt T0 signifikant schwerer als die Vergleichsgruppe (BMI-SDS 2,31 (2,10-2,48)). Patienten dieser Gruppe zeigten im Verlauf eine leichte Verbesserung des BMI-SDS ( $p > 0,05$ ). Patienten der Vergleichsgruppe „Verschlechterung“ nahmen vom Zeitpunkt T0 zu T12 leicht zu (BMI-SDS 1. OGTT: 2,31 (2,10-2,48) vs. 2. OGTT 2,37 (2,17-2,47);  $p = 0,157$ ). Zum Zeitpunkt T12 war die Gruppe „Verbesserung“ insgesamt immer noch signifikant schwerer.

Insulinresistenz und Betazellfunktion: Patienten mit einer Verbesserung der Glukoseregulation im Verlauf zeigten zum Zeitpunkt T0 eine deutlich ausgeprägtere Insulinresistenz als Kinder und Jugendliche der Vergleichsgruppe (Matsuda Index 1,06 (0,74-1,54) vs. 1,69 (1,39-2,74);  $p < 0,05$ ). Der 2h-Glukosewert des OGTTs lag mit einem Median von 154,0 mg/dl (147,25-161,75) signifikant höher als in der Patientengruppe „Verschlechterung“ mit 117,0 mg/dl (106,50-149,00). Im Verlauf sank der Median des 2h-Glukosewerts in der Gruppe „Verbesserung“ signifikant auf 120,0 mg/dl (104,75-129,00). Zunahme von Matsuda-Index und Abnahme des HOMA-IR waren nicht signifikant, zeigten aber in der Tendenz eine

deutliche Verbesserung der Insulinsensitivität. Mit Abnahme der Insulinresistenz sank auch die Insulinsekretion (AUC<sub>ges</sub> (Ins/Glu)) von 1,37 (1,00-1,88) auf 1,20 (1,04-1,90), hier konnte aber keine Signifikanz festgestellt werden.

Die Untergruppe „Verschlechterung“ zeigte eine signifikante Zunahme von HOMA-IR (1. OGTT: 5,05 (3,01-6,24) vs. 2. OGTT: 5,81 (3,63-9,16)) sowie eine Abnahme des Matsuda-Index (1. OGTT: 1,69 (1,39-2,74) vs. 2. OGTT: 1,55 (1,05-1,70)). Bezüglich der Veränderung der Insulinsekretion konnte auch in dieser Untergruppe keine Signifikanz festgestellt werden, es zeigte sich aber die Tendenz einer Zunahme der AUC<sub>ges</sub>. Der 2h-Glukosewert stieg von 117,0 (106,5-149,0) mg/dl auf 146,0 (141,5-197,0) mg/dl an.

Insgesamt wird deutlich, dass im Verlauf sehr viel größere Differenzen in Bezug auf die Insulinresistenz/-sensitivität zu beobachten waren und die Insulinsekretion im Verhältnis dazu relativ konstant blieb.

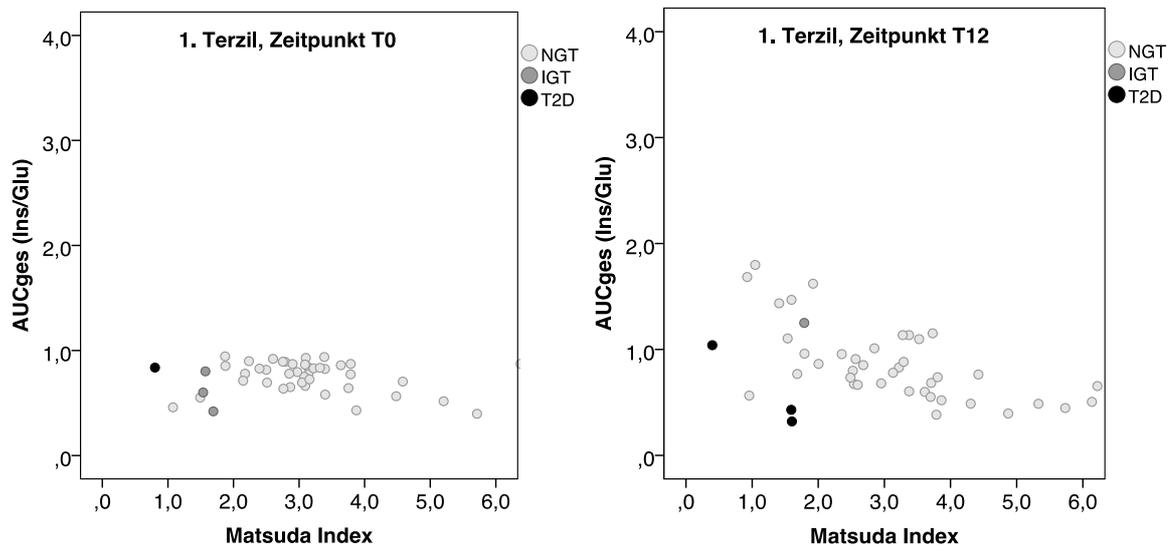
#### **4.2.3. Verlauf von Insulinresistenz und Betazellfunktion**

Im Folgenden werden analog zur Stratifizierung in der Querschnittsuntersuchung der Gesamtgruppe die Patienten des 1. und 3. Tertils der AUC<sub>ges</sub> (Ins/Glu) jeweils im Verlauf betrachtet und miteinander verglichen.

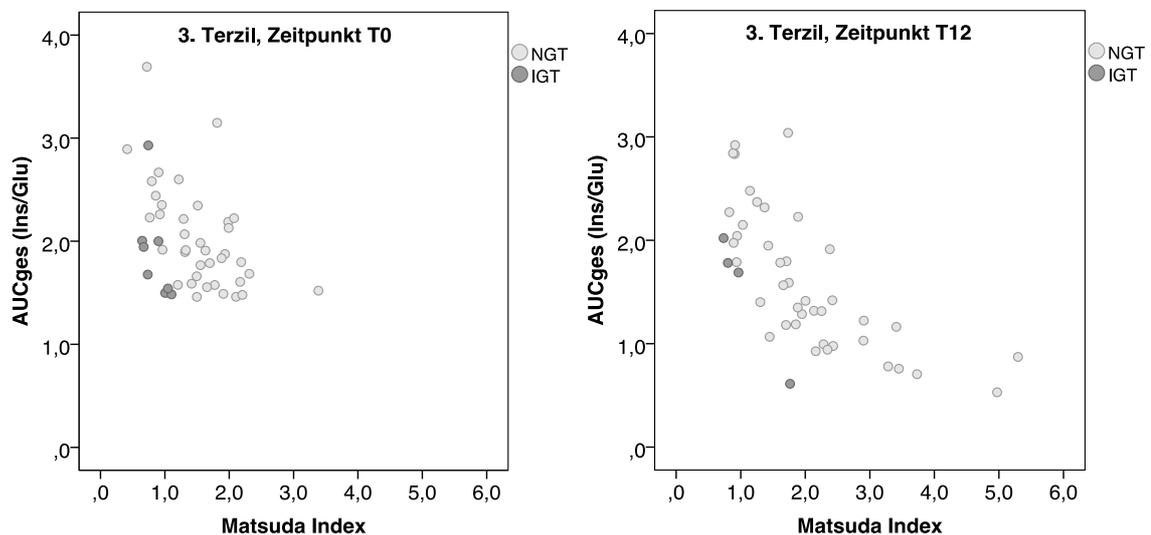
Untergruppe mit initial (T<sub>0</sub>) niedriger Insulinsekretion: Patienten des 1. Tertils der AUC<sub>ges</sub> (Ins/Glu) (n=46) hatten zum Zeitpunkt T<sub>0</sub> ein medianes Alter von 14,6 (13,2-15,9) Jahren. Der BMI lag bei 32,5 (28,8-36,2) kg/m<sup>2</sup>, der BMI-SDS bei 2,57 (2,15-2,96).

Im Verlauf zeigte diese Untergruppe in klinischen Parametern kaum eine signifikante Veränderung. Der Anteil an Patienten, die mit dem R-HOMA-Wert gemäß der Referenzwerte von Allard et. al über der 95. Perzentile liegen, stieg von 41,3 % auf 63,0 % an).

Aus Abbildung 17 wird deutlich, dass Betazellfunktion und Insulinresistenz über den Verlauf von einem Jahr relativ konstant blieben und es nur bei einem kleinen Teil der Patienten zu einer Steigerung der Betazellfunktion kam. Insgesamt war nur eine leichte Zunahme der Insulinresistenz sowie eine Verschlechterung des ISSI-2 zu beobachten (p>0,05). Im Verlauf entwickelten in dieser Untergruppe zwei Patienten einen T2D.



**Abbildung 17: Entwicklung von Insulinsekretion und -resistenz, 1. Tertil AUCges (Ins/Glu)**



**Abbildung 18: Entwicklung von Insulinsekretion und -resistenz, 3. Tertil AUCges (Ins/Glu)**

Untergruppe mit initial (T0) hoher Insulinresistenz: Patienten des 3. Tertils der AUCges (Ins/Glu) (n=47) waren zum Zeitpunkt T0 im Median 13,8 (12,3-15,8) Jahre alt. Der BMI lag bei 34,6 (31,0-37,1) kg/m<sup>2</sup>, der BMI-SDS bei 2,78 (2,52-3,13). Der Anteil an Patienten mit einem R-HOMA > 95. Perzentile lag mit einem Patientenanteil von 85,1 % im ersten und 87,2 % im zweiten OGTT wesentlich höher als im 1. Tertil. Im Verlauf nahmen die Patienten mit einer Reduktion des BMI-SDS auf 2,70 (2,35-3,10) signifikant ab (p<0,05).

Wie aus Abbildung 18 ersichtlich wird, gab es in dieser Untergruppe im Verlauf von einem Jahr eine viel stärkere Variabilität der Insulinresistenz und -sekretion. Der Matsuda-Index stieg von 1,33 (0,90-1,88) auf 1,75 (1,03-2,38) an, was eine hochsignifikante (p<0,001) Verbesserung der Insulinsensitivität darstellte. Die AUCges (Ins/Glu) sank von 1,91 (1,59-2,26) auf 1,42 (1,03-2,04) (p<0,001). Trotzdem lag diese Untergruppe zum Zeitpunkt T12 mit der

Insulinsekretion noch deutlich höher als das 1. Tertil (AUCges (Ins/Glu) beim 2. OGTT 1,42 (1,03-2,04) vs. 0,77 (0,56-1,06),  $p < 0,001$ ).

**Tabelle 19: Vergleich der Veränderung klinischer Charakteristika, 1. und 3. Tertil AUCges**

Parameter	1. Tertil (n=46) (niedrige Insulinsekretion)		3. Tertil (n=47) (hohe Insulinresistenz)		p-Wert
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	n=23 (50 %)		n=22 (45,8 %)		p=0,919
Weiblich	n=23 (50 %)		n=26 (54,2 %)		
<b>Alter beim ersten OGTT (in Jahren)</b>					
Median (1.-3. Quartil) (Range)	14,6 (13,2-15,9) (10,9-17,8)		13,8 (12,3-15,8) (10,1-17,0)		p=0,108
<b>BMI-SDS</b>					
Mediane Diff.	-0,005		-0,080		p=0,198
Gewichtsabnahme	n=22 (50,0 %)		n=29 (67,4 %)		
Gewichtszunahme	n=22 (50,0 %)		n=14 (32,6 %)		p=0,101
<b>Tanner-Stadien</b>					
I: vorpubertär	<b>1. OGTT</b>	<b>2. OGTT</b>	<b>1. OGTT</b>	<b>2. OGTT</b>	<b>1. OGTT</b>
II/III: frühpubertär	n=0	n=0	n=3	n=1	p=0,612
IV/V: spätpubertär	n=9	n=4	n=7	n=5	
fehlend	n=22	n=25	n=21	n=23	<b>2. OGTT</b>
	n=15	n=17	n=16	n=18	p=0,462
<b>Matsuda-Index</b>					
Mediane Diff.	<b>+0,028</b>		<b>+0,353</b>		<b>p=0,045*</b>
Zunahme (Verbesserung)	n=23 (50,0 %)		n=34 (72,3 %)		
Abnahme (Verschlechterung)	n=23 (50,0 %)		n=13 (27,7 %)		<b>p=0,028*</b>
<b>AUCges</b>					
Mediane Diff.	<b>+0,013</b>		<b>-0,478</b>		<b>p &lt; 0,001**</b>
Zunahme	n=23 (50,0 %)		n=11 (23,4 %)		
Abnahme	n=23 (50,0 %)		n=36 (76,6 %)		<b>p=0,008*</b>
<b>ISSI-2</b>					
Mediane Diff.	-0,095		-0,068		p=0,920
Zunahme	n=20 (43,5 %)		n=22 (46,8 %)		
Abnahme	n=26 (56,5 %)		n=25 (53,2 %)		p=0,748

AUC: Area under the Curve; Ins: Insulin; Glu: Glucose; BMI: Body Mass Index; SDS: Standard Deviation Score; OGTT: oraler Glukosetoleranztest; Diff.: Differenz

In Tabelle 19 sind Veränderungen klinischer Parameter des 1. und 3. Tertils vergleichend gegenübergestellt. Patienten mit niedriger Insulinsekretion (1. Tertil der AUCges (Ins/Glu)) waren älter und entsprechend in der Pubertät weiter fortgeschritten ( $p > 0,05$ ). Diese Patientengruppe zeigte im Verlauf ein relativ konstantes Gewicht, wohingegen in der Vergleichsgruppe 67,4 % der Patienten das Gewicht reduzieren konnten. Auch die periphere Insulinresistenz (Matsuda-Index) blieb im 1. Tertil relativ konstant (50 % der Patienten zeigten eine Verbesserung, 50 % eine Verschlechterung). Patienten mit zunächst sehr hoher Insulinsekretion konnten in 72,3 % der Fälle eine Verbesserung der Insulinsensitivität

erreichen. Die Abnahme der Insulinresistenz ging bei einem Großteil der Patienten mit einer Abnahme der Insulinsekretion einher, lediglich 23,4 % der Kinder und Jugendlichen des 3. Tertils zeigten im Verlauf eine Zunahme. Betrachtet man die Betazellfunktion im Kontext der Insulinsensitivität (ISSI-2), zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. Sowohl im ersten als auch im dritten Tertil blieb der ISSI-2 relativ konstant.

#### **4.2.4. Zusammenfassung Longitudinale Kohorte**

In der Gesamtgruppe der longitudinalen Studie (n=141) kam es über den Verlauf von durchschnittlich einem Jahr zu einer signifikanten Gewichtsabnahme. Indices der Betazellfunktion und Insulinsensitivität zeigten in der Gesamtgruppe keine signifikanten Veränderungen.

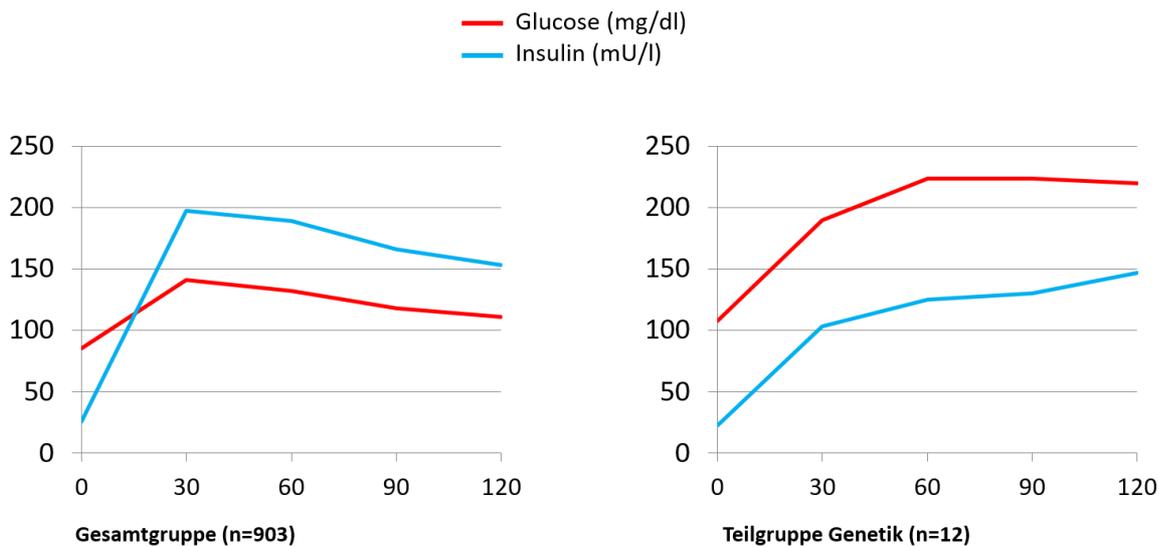
Bei 9 KiJu kam es zu einer Verschlechterung der Glukoseregulation mit Entwicklung einer IGT bzw. eines T2D. Dies war mit einem Pubertätsfortschritt sowie einer Gewichtszunahme assoziiert. 12 KiJu konnten ihren Glukosestoffwechsel normalisieren.

Patienten mit niedriger Insulinsekretion zeigten im zeitlichen Verlauf kaum Veränderungen von klinischen Parametern sowie eine Konstanz von Betazellfunktion und Insulinsensitivität (und somit einen konstanten Disposition Index). Die Gruppe mit hoher Insulinresistenz zeigte eine sehr viel größere Variabilität klinischer Parameter mit häufiger Gewichtsabnahme, einer Verbesserung der Insulinsensitivität und damit einhergehend einer Abnahme der Insulinsekretion.

### 4.3. Genetische Untersuchung

#### 4.3.1. OGTT-Verlauf der ausgewählten Patientengruppe

In der Gesamtkohorte zeigten 39 KiJu eine gestörte Glukoseregulation sowie den Hinweis auf eine Insulinsekretionsstörung (Insulin im OGTT <200 mU/l). Von dieser Kohorte wurden als Pilotstudie 12 Patienten im Rahmen der genetischen Untersuchung mittels Targeted Enrichment auf das Vorliegen pathogener Mutationen in 103 Kandidatengen (siehe 7.1) untersucht.



**Abbildung 19: OGTT-Verlauf von Gesamtgruppe und Teilgruppe Genetik**

Abbildung 19 stellt den OGTT-Verlauf von Gesamt- und Pilotgruppe vergleichend gegenüber. Die Insulinausschüttung im Verhältnis zu den Glukosewerten war in der Teilgruppe stark vermindert. Dies wird am Insulinsekretionsindex AUC<sub>Ges</sub> (Ins/Glu) deutlich, der in der Teilgruppe bei 0,60 im Vergleich zu 1,30 in der Gesamtgruppe lag. Betrachtet man den Verlauf der Insulinausschüttung fällt auf, dass in der Gesamtgruppe nach 30 min bereits das Maximum erreicht war, danach fiel der Insulinspiegel kontinuierlich ab. In der Teilgruppe geschah der Anstieg fortlaufend innerhalb der 120 min und hatte erst am Ende des OGTT den maximalen Wert erreicht. Die Nüchtern-Glukosewerte lagen mit 85 mg/dl in der Gesamtgruppe versus 108 mg/dl in der Teilgruppe relativ nah beieinander. Im Verlauf des OGTT stiegen die Glukosewerte in der Teilgruppe jedoch drastisch an und der durchschnittliche 120 min-Wert von 220 mg/dl macht deutlich, dass die ausgeschüttete Insulinmenge nicht zu einer adäquaten BZ-Senkung ausreichte.

#### 4.3.2. Patientencharakteristika und Ergebnisse des Targeted Enrichment

In Tabelle 20 sind Ergebnisse des Targeted Enrichment und weitere Informationen zu den einzelnen Patienten aufgeführt. Bei 5 von 12 Patienten konnten monogene Defekte bekannter

Diabetesgene bzw. von Genen, die mit der Pankreasentwicklung assoziiert sind, eindeutig zugeordnet werden.

Bei 3 KiJu, die alle durch eine Insulinsekretionsstörung im OGTT auffällig wurden, konnte eine Mutation des *ABCC8*-Gens nachgewiesen werden. Alle Probanden waren bei der Diagnose etwa 12 Jahre alt, bei einer Jugendlichen lag bereits ein manifester T2D vor. Im Verlauf war es möglich, bei 2 Patienten die Stoffwechsellage mittels Diät und körperlicher Aktivität zu stabilisieren, ein Patient erhielt Metformin und wurde im Verlauf mit einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) eingestellt.

Des Weiteren konnte bei einem Patienten mit gestörter Glukosetoleranz eine Mutation im *GCK*-Gen nachgewiesen werden. Auch beim Vater dieses Patienten ist eine diabetische Stoffwechsellage bekannt, die durch eine Diät ausreichend therapiert ist. Bei einer etwa 17-jährigen Patientin mit einem manifesten T2D wurden Mutationen in zwei Kandidatengenen identifiziert, im *PTF1A*-Gen sowie eine Mutation von *GLI2*. Auch bei dieser Patientin ist die Familienanamnese positiv. Sie wurde im weiteren Verlauf mit oralen Antidiabetika (Metformin) eingestellt.

Bei drei weiteren Patientinnen (Probanden 6-8) kann auf Grundlage des Targeted Enrichment ein oligogener Vererbungsmechanismus des Diabetes bzw. der gestörten Glukosetoleranz vermutet werden. Nähere Informationen zu dieser Familie sind im Stammbaum (siehe 4.3.5) aufgeführt.

Bei den Probanden 9-12 konnten auch mittels unseres eigenen Targeted Enrichment-Assays in den beschriebenen 103 Genen keine pathogenen Mutationen nachgewiesen werden.

In Tabelle 21 sind die einzelnen Mutationen näher beschrieben und hinsichtlich DNA- und Aminosäureaustausch, Lokalisation, Krankheitswert sowie der Häufigkeit charakterisiert.

**Tabelle 20: Patientencharakteristika der Teilgruppe Genetik**

Proband	Sex	Ethnizität	Gen mit Mutation	Glukose-toleranz	Alter bei Diagnose	Initiales HbA1c (%)	BMI (SD-Score)	Therapie	Masuda-Index	AUCges (Ins/Glu)	ISSI-2	Familienanamnese
1	M	tunesisch/ kaukasisch	<b>ABCC8</b>	IGT	12,9 J.	8,9	40 (3,1)	initial Metformin, ICT nach 2 Jahren	0,86	0,81	0,69	GV (ms) T2D
2	M	kaukasisch/ Vater unbek.	<b>ABCC8</b>	IGT	12,2 J.	5,9	26,8 (2,06)	Diät	2,79	0,64	1,79	nicht bekannt
3	W	türkisch	<b>ABCC8</b>	T2D	11,3 J.	8,0	28,1 (2,37)	zunächst Diät, weiterer Verlauf unbekannt	1,45	0,24	0,34	Vater, GM (vs), Onkel (ms) uns GV (ms) T2D
4	M	deutsch	<b>GCK</b>	IGT	15,1 J.	6,5	28,7 (2,06)	Diät	1,84	0,61	1,12	Vater diabetische Stoffwechsellage
5	W	serbo- kroatisch	<b>PTF1A GLI2</b>	T2D	16,8 J.	6,8	33,2 (2,58)	Metformin	1,82	0,41	0,74	Mutter T2D
6	W	türkisch	<b>oligogen (DOCK1, SH3BP2, HDAC8)</b>	T2D	14,5 J.	6,5	29,7 (2,29)	Metformin	1,59	0,43	0,68	Vater und Mutter T2D, 2/6 Kindern T2D, 1/6 IGT
7	W	türkisch	<b>oligogen (DOCK1, SH3BP2, HDAC8)</b>	T2D	14,7 J.	12,7	32,67 (2,28)	ICT und Metformin	3,80	0,28	1,06	Vater und Mutter T2D, 2/6 Kindern T2D, 1/6 IGT
8	W	türkisch	<b>oligogen (DOCK1, HDAC8)</b>	IGT	16,1 J.	5,5	39,31 (3,29)	Diät	0,87	1,80	1,57	Vater und Mutter T2D, 2/6 Kindern T2D, 1/6 IGT
9	W	deutsch	keine	T2D	14,3 J.	5,8	34,5 (2,89)	Diät	2,77	0,33	0,91	Mutter Gestationsdiab. (insulinpflichtig)
10	W	thailändisch/ deutsch	keine	T2D	10,3 J.	7,2	28,4 (2,59)	Metformin, ICT nach 6 Jahren	0,67	0,54	0,36	Mutter Gestationsdiab.
11	M	deutsch	keine	T2D	12,6 J.	5,9	31,5 (2,5)	zunächst Diät, später Metformin	1,03	1,00	1,03	Mutter, Vater, GM (ms) T2D, Schwester T1D
12	W	deutsch	keine	T2D	15,9 J.	7,5	26 (1,5)	Metformin, Repaglinid	2,14	0,15	0,32	Mutter und Vater T2D

BMI: Body Mass Index; SDS: Standard Deviation Score; AUC: Area under the Curve; Ins: Insulin; Glu: Glucose; ICT: gestörte Glukosetoleranz; T2D: Typ-2-Diabetes mellitus; J.: Jahre; M: männlich; W: weiblich; GV: Großvater; GM: Großmutter; ms: mütterlicherseits; vs: väterlicherseits; vs: väterlicherseits, ICT: intensiviertere konventionelle (Insulin-)Therapie

**Tabelle 21: Beschreibung der Mutationen**

Gen	Pro-band	DNA-Austausch	Aminosäure-Austausch	Lokation	Krankheitswert	bekannte Variante	Häufigkeit (Datenbank)
ABCC8	1	heterozygot c.1836G>T	p.Glu612Asp	chr11:17450199C>A	disease causing	novel	1/60543 (ExAC)
ABCC8	2+3	heterozygot c.1616A>G	p.Tyr539Cys	chr11:17464281T>C	disease causing	rs193922397	1/133784 (GnomAD)
GCK	4	heterozygot c.626C>T	p.Thr209Met	chr7:44189412G>A	disease causing	novel	nicht bekannt (ExAC, 1000 Genomes)
PTF1A	5	heterozygot c.499G>A	p.Ala167Thr	chr10:23481958G>A	disease causing	rs565666569	1/1250 (1000 Genomes)
GLI2	5	heterozygot c.4145G>A	p.Arg1382His	chr2:121747635G>A	disease causing	rs200080112	1/5357 (ExAC)
SH3BP2	6+7	heterozygot c.1279_1281del	deletion A428Qfs*109 (frameshift)	chr4:2831829_2831829delC	disease causing	novel	nicht bekannt (ExAC, 1000 Genomes)
DOCK1	6-8	heterozygot c.3286G>A	p.Glu1096Lys	chr10:129160393G>A	disease causing	rs547210300	1/5000 (1000 Genomes)
HDAC8	6-8	heterozygot c.449_451TTTT	deletion and insertion of 1 or 2 AA	chr23:71715106delinsAAAA	disease causing	novel	nicht bekannt (ExAC, 1000 Genomes)

A: Adenin; G: Guanin; C: Cytosin; T: Thymin; Glu: Glutaminsäure; Asp: Asparaginsäure; Tyr: Tyrosin; Cys: Cystein; Thr: Threonin; Met: Methionin; Ala: Alanin; Arg: Arginin; His: Histidin; Lys: Lysin; AA: Aminoacid (Aminosäure); Chr: Chromosom

### 4.3.3. Mutationen im Kontext der Gesamtkohorte

In Abbildung 20 sind die Probanden 1-5 im Kontext der Gesamtkohorte dargestellt. Es wird deutlich, dass sich diese Patienten mit Mutationen in den extremen Bereichen der berechneten Indices wiederfinden. Zum einen liegt bei diesen Kiju eine gestörte Insulinsensitivität vor. Noch auffälliger ist jedoch die verminderte Insulinsekretion im Verhältnis zum Glukoseanstieg, was auf der Y-Achse durch die AUCges (Ins/Glu) widergespiegelt wird. Es wird deutlich, dass die erhöhte Insulinresistenz bei diesen Patienten nicht durch eine vermehrte Insulinausschüttung ausgeglichen werden kann, es liegt also ein relativer Insulinmangel vor. Das führt dazu, dass der hyperbolische Zusammenhang der beiden Parameter verloren geht und sich diese Kiju in der Abbildung unter der Kurve der Kohorte mit normaler Glukosetoleranz wiederfinden.

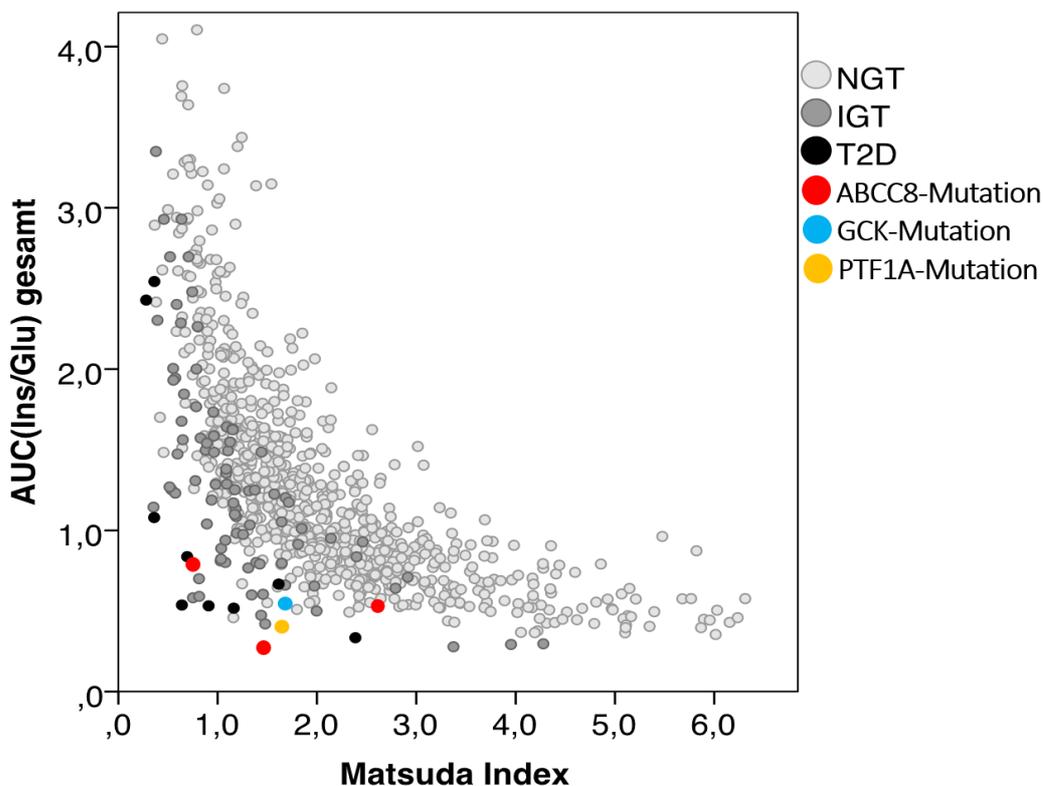


Abbildung 20: Monogene Defekte im Kontext der Gesamtkohorte

### 4.3.4. Beispiele einzelner Mutationen

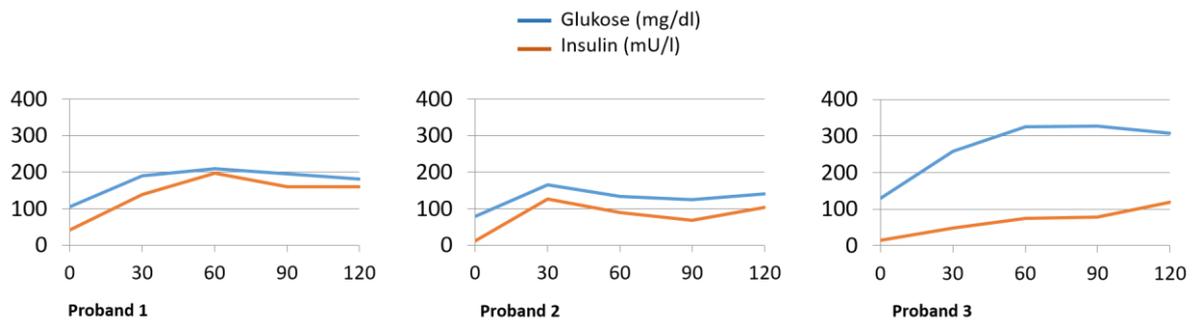
#### 4.3.4.1. OGTT-Verlauf verschiedener Mutationen im Vergleich

In Abbildung 21 sind die OGTT-Verläufe der drei Patienten mit *ABCC8*-Mutation einzeln aufgeführt. Zunächst ist auffällig, dass sich die Kurven von Insulin und Glukose bei keinem der Kiju schneiden und die Insulinwerte nie über 200 mU/l hinausgehen. Die Probanden 1 und 2 zeigen im OGTT eine IGT. Die ausgeschüttete Insulinmenge reicht nicht aus, den 120 min-Glukosewerte unter 140 mg/dl zu senken.

Bei Proband 1 war eine diätische Therapie nicht möglich, er wurde im Therapieverlauf zunächst mit Metformin behandelt und musste dann 2 Jahre später auf eine ICT eingestellt werden.

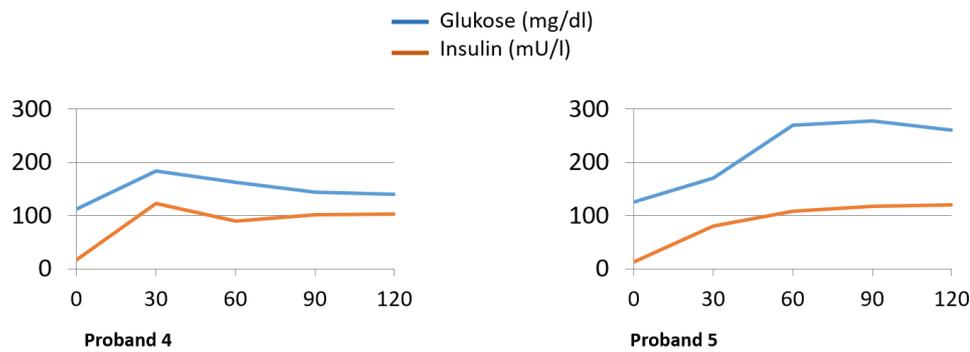
Bei Proband 2 fallen im OGTT die parallel verlaufende Glukose- und Insulinkurve auf. Dieser Patient war mit einem BMI von 26,8 kg/m<sup>2</sup> (SDS 2,06) im Vergleich zur Gesamtkohorte verhältnismäßig leicht. Im Verlauf war bei diesem Patienten eine diätische Therapie ausreichend. Verlauf von Glukosetoleranz und Gewicht sind unter Punkt 4.3.4.2 detaillierter aufgeführt.

Probandin 3 zeigte bereits beim ersten OGTT im Alter von 11,3 Jahren einen manifesten T2D. Die Insulinsekretion bei dieser Patientin ist sehr verzögert und hat erst nach 120 min den maximalen Wert von 119 mU/l erreicht. Der BZ erreicht sein Maximum von 328 mg/dl nach 90 min und kann auch durch den Insulianstieg nur insuffizient auf 307 mg/dl nach 120 min gesenkt werden. In der Familienanamnese sind sowohl mütterlicher- als auch väterlicherseits mehrere Fälle mit T2D bekannt. Auch bei dieser Patientin wurden zunächst eine Diät und körperliche Aktivität empfohlen, leider waren ein Follow-Up und somit die Erfolgskontrolle der diätischen Therapie nicht möglich.



**Abbildung 21: OGTT-Verlauf der Patienten mit ABCC8-Mutation**

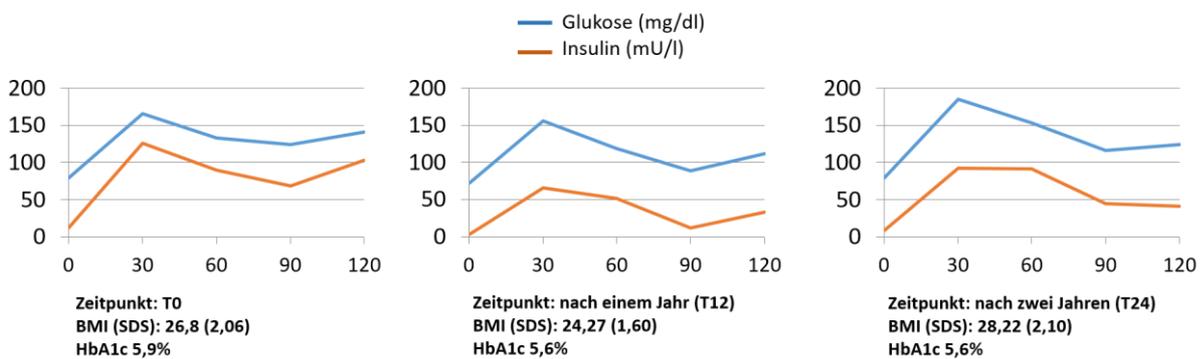
In Abbildung 22 sind die OGTT-Verläufe der Probanden 4 und 5 aufgeführt. Der Patient mit einer Mutation im *GCK*-Gen fiel bereits durch eine leicht erhöhte Nüchtern-Glukose von 112 mg/dl auf. Die Glukosewerte steigen auf ein Maximum von 184 mg/dl nach 30 min an und sinken dann kontinuierlich auf 140 mg/dl nach 120 min. Die BZ-Amplitude ist mit einer Differenz von 72 mg/dl verhältnismäßig gering. Die Patientin mit der *PTF1A-/GLI2*-Mutation (Probandin 5) zeigt ebenfalls einen erhöhten Nüchtern-Glukosewert von 125 mg/dl. Ähnlich wie bei Probandin 3 ist die Insulinsekretion sehr verzögert und steigt über den OGTT-Verlauf kontinuierlich an. Die BZ-Werte zeigen nach 60 min einen enormen Anstieg auf 270 mg/dl und sinken nach 120 min nur marginal auf einen Wert von 260 mg/dl ab. Eine Diät war bei dieser Jugendlichen nicht ausreichend und sie wurde im Verlauf auf Metformin eingestellt.



**Abbildung 22: OGTT-Verlauf der Patienten mit *GCK*- und *PTF1A*-Mutation**

**4.3.4.2. Exemplarische Darstellung eines longitudinalen Verlaufs**

Abbildung 23 stellt exemplarisch den longitudinalen Verlauf eines Patienten (Proband 2) mit *ABCC8*-Mutation dar. Die OGTTs wurden jeweils im Abstand von etwa einem Jahr durchgeführt. Im Verlauf von einem Jahr nach Diagnose einer IGT konnte der Jugendliche seinen BMI (SDS) von 26,8 kg/m<sup>2</sup> (2,06) auf 24,3 kg/m<sup>2</sup> (1,60) senken. Im OGTT zeigten sich eine reduzierte Insulinsekretion sowie eine Normalisierung der IGT, der 120 min-Glukosewert lag mit 112 mg/dl im Normbereich. Wiederum ein Jahr später hatte der Patient wieder an Gewicht zugenommen (BMI (SDS) von 28,2 kg/m<sup>2</sup> (2,10)). Auch die Insulin- und Glukoseverläufe lagen wieder deutlich höher und glichen vom Verlauf dem ersten OGTT.



**Abbildung 23: Longitudinaler Verlauf von Proband 2 (*ABCC*-Mutation)**

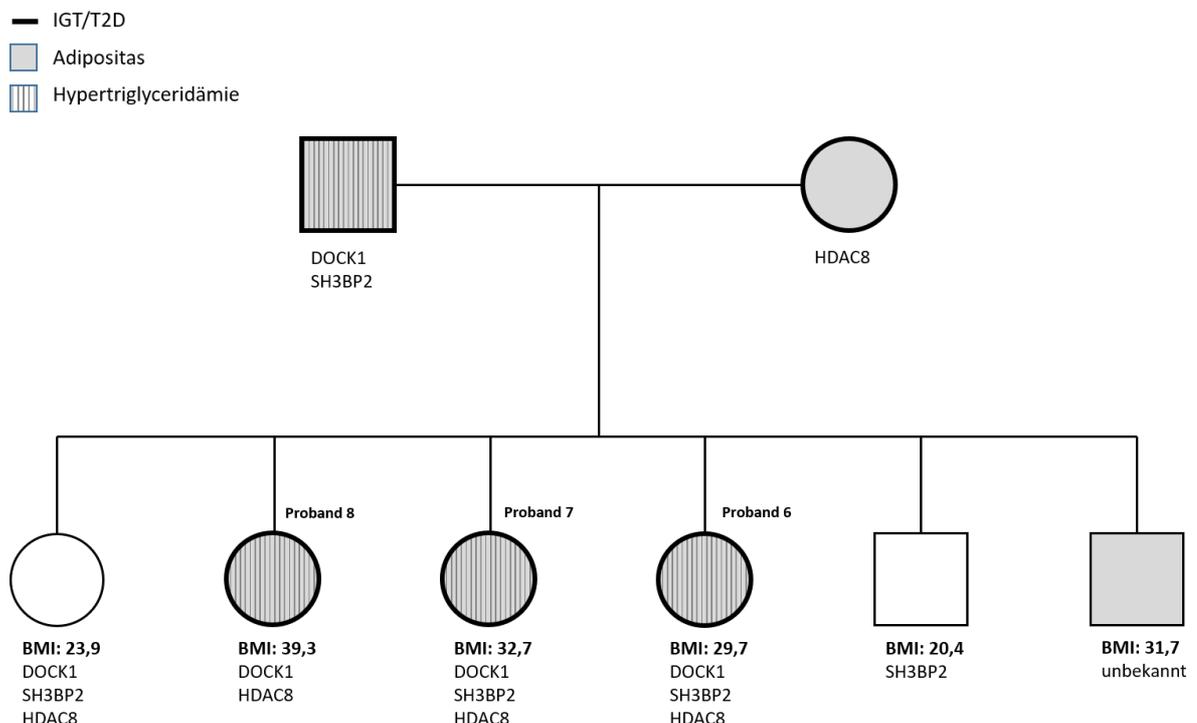
**4.3.5. Oligogene Vererbungsmechanismen**

In Abbildung 24 sind detaillierte Informationen zu den Probandinnen 6-8 in Form eines Familienstammbaums aufgeführt. Mittels Targeted Enrichment konnten in dieser Familie verschiedene Gene, die im Zusammenhang mit Insulinresistenz sowie Betazellentwicklung bzw. -funktion stehen, gefunden und bei den Eltern und Geschwistern bestätigt werden. Allein bei dem jüngsten Sohn konnte keine genetische Untersuchung durchgeführt werden.

Bei beiden Eltern liegt ein T2D vor, in der nachfolgenden Generation zeigten zum Zeitpunkt der Untersuchung nur die Probandinnen 6-8 eine IGT oder einen T2D. Sowohl die Eltern als auch 4 der 6 Kinder sind als übergewichtig oder adipös einzustufen. Der Vater sowie 2 Töchter weisen außerdem eine extreme Hypertriglyceridämie auf.

In dieser Familie waren keine bekannten Diabetesgene mit Mutationen aufgefallen. Allerdings waren Mutationen in Genen aus unserem Forschungspanel (*DOCK1*, *SH3BP2*, *HDAC8*) gefunden worden, ohne dass die Gene bzw. die Mutationen bisher in Assoziation zu Diabetes beschrieben wurden. Diese Gene sind in Inselzellen des Pankreas relativ hoch exprimiert. Die jeweiligen Mutationen kommen relativ häufig vor und wir berichten daher diese Assoziation und den Phänotyp der Familie.

Die Mutation von *DOCK1* wurde vom Vater auf alle 4 Töchter vererbt. Auch die *HDAC8*-Mutation konnte bei der Mutter sowie allen 4 Töchtern nachgewiesen werden. Die identifizierte Mutation von *SH3BP2* ist beim Vater, zwei Töchtern sowie dem älteren Sohn zu finden. Drei der Töchter weisen Mutationen aller identifizierten Kandidatengene auf, jedoch sind nur zwei phänotypisch durch eine IGT/T2D und eine Hypertriglyceridämie auffällig. Allerdings ist die phänotypisch unauffällige Tochter mit einem BMI von 23,9 kg/m<sup>2</sup> normalgewichtig, ihre betroffenen Schwestern sind deutlich adipös.



**Abbildung 24: Oligogene Vererbungsmechanismen**

#### 4.3.6. Zusammenfassung Genetik

Von 39 Kiju mit IGR und Verdacht auf Insulinsekretionsstörung konnten im Rahmen unserer Pilotstudie bei 5 von 12 Patienten monogene Defekte eindeutig zugeordnet werden. 3 Kiju zeigten pathogene Mutationen im *ABCC8*-Gen, ein Patient im *GCK*-Gen und eine Jugendliche in den Kandidatengenen *PTF1A* und *GLI2*. Im Kontext der Gesamtkohorte fanden sich diese Patienten mit deutlich gestörter Betazellfunktion und relativem Insulinmangel im Rahmen

eines verminderten Disposition Index in den unteren Randbereichen der Indices wieder. Bestimmte Mutationen zeigten im OGTT charakteristische Verläufe. Der beispielhaft dargestellte longitudinale Verlauf eines Patienten verdeutlichte die starke Variabilität des Glukosestoffwechsels in Abhängigkeit von geringen Gewichtsunterschieden.

In einer Familie, in der zunächst 3 Probanden genetisch untersucht und dann weitere Familienmitglieder getestet wurden, konnten mehrere Kandidatengene im Sinne eines oligogenen Vererbungsmechanismus identifiziert werden. Sowohl die Eltern als auch drei der Kinder zeigen einen gestörten Glukosestoffwechsel, wobei erneut eine starke Abhängigkeit vom Vorliegen einer Adipositas zu bestehen scheint.

## **5. Diskussion**

### **5.1. Diskussion der Ergebnisse**

Die Diskussion der Ergebnisse erfolgt entsprechend der Darstellung in Kapitel 3. Es werden zunächst die Ergebnisse der Querschnittsuntersuchung, d. h. die Prävalenz und Ausprägung eines gestörten Glukosestoffwechsels sowie weiterer Komorbiditäten der Adipositas in der Gesamtgruppe und bestimmten Risikogruppen dargestellt und die Beurteilung von Insulinresistenz und Betazellfunktion anhand verschiedener Indices diskutiert. Im zweiten Teil werden die Ergebnisse der longitudinalen Betrachtung einer Subkohorte nach einem Jahr mit besonderem Schwerpunkt auf die Entwicklung der Betazellfunktion und Insulinresistenz diskutiert. Im dritten Teil folgt die Einordnung der Ergebnisse der genetischen Pilotstudie sowie die Beschreibung und Diskussion einzelner Gene im Kontext des jeweiligen klinischen Phänotyps und der Pathogenese des T2D im Kindes- und Jugendalter.

#### **5.1.1. Querschnittsstudie**

##### **5.1.1.1. Prävalenz von gestörter Glukoseregulation und Komorbiditäten der Adipositas**

Mit steigender Prävalenz der Adipositas in den letzten Jahrzehnten hat auch der Anteil von Kindern und Jugendlichen mit Adipositas-bedingten Komorbiditäten deutlich zugenommen. Wie in der Einleitung dargestellt, zeigt ein relevanter Anteil adipöser KiJu eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels und die Manifestation eines T2D stellt in dieser Risikogruppe keine Rarität mehr dar.

In unserer Kohorte lagen bei 4,5 % der KiJu erhöhte Werte der Nüchtern glukose vor, 9,4 % zeigten eine gestörte Glukosetoleranz und bei 1,2 % wurde ein T2D diagnostiziert. Insgesamt fanden wir bei 12,7 % der Gesamtgruppe eine gestörte Glukoseregulation. Die Beurteilung der Glukosewerte erfolgte anhand der etablierten Kriterien der ADA (siehe Kapitel 3.2.1.1), was einen Vergleich der Prävalenzraten mit anderen Studienkohorten ermöglicht.

In einer sehr großen zentrumsübergreifenden Kohorte >11.000 adipöser KiJu wurde analog zur eigenen Kohorte bei knapp 13 % eine IGR festgestellt, allerdings lag der Anteil der KiJu mit einer IFG mit 6,0 % etwas höher und nur 5,5 % der KiJu zeigten eine IGT (170). Bei Unterteilung der Kohorte in Schweregrade der Adipositas konnten Körner et al. eine etwas höhere Prävalenz einer IGR mit 11,5 % bei den Übergewichtigen bis zu 16,7 % in der Gruppe der extrem Adipösen feststellen (170).

Die Entwicklung einer gestörten Glukoseregulation geht häufig mit einer ausgeprägten Insulinresistenz einher. Dies zeigte sich in unserem Patientenkollektiv an der Zunahme des Anteils insulinresistenter KiJu (R-HOMA Werte nach Allard >95. Perz. (113)), wobei sich der Anteil von 45 % bei den Übergewichtigen zu 79,2 % in der Gruppe der extrem Adipösen fast

verdoppelte. Pilia et al. haben den Verlauf des HOMA-IR über die Pubertätsstadien nach Tanner bei adipösen und normalgewichtigen KiJu untersucht und verglichen. Dabei stellten sie eine signifikante Korrelation von HOMA-IR und BMI sowie einen höheren HOMA-IR in der adipösen Kohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe über den gesamten Pubertätsverlauf fest (171). Dies bestätigt analog zu den eigenen Ergebnissen den großen Einfluss des BMI auf die Entstehung einer IR bzw. IGR im Kindes- und Jugendalter.

Die enorme Bedeutung eines erhöhten BMI im frühen Alter wird auch bei Betrachtung der gesamten Lebensspanne deutlich. Eine Studie von Awa et al. hat gezeigt, dass der Gewichtsunterschied zwischen Patienten mit T2D und der gleichaltrigen Normalbevölkerung mit normalem Glukosestoffwechsel im Alter unter 40 Jahren am stärksten ausgeprägt ist, die Entwicklung eines T2D bei jungen Menschen also besonders stark vom Gewicht abhängig ist. Diese Vergleichsgruppen nähern sich mit steigendem Alter hinsichtlich des durchschnittlichen Gewichts an, was dafür spricht, dass im höheren Alter auch andere Einflussfaktoren eine Rolle spielen (58).

In anderen Kohorten waren die Prävalenzraten einer IGT bzw. eines T2D mit 22,3-36,3 % bzw. 2,4-5,9 % deutlich höher (25, 172). Allerdings lag bei beiden Studien der durchschnittliche BMI über dem unserer Kohorte, was wiederum einen Hinweis auf den Einfluss eines bereits geringfügigen Gewichtsunterschieds auch in den extremen Bereichen der Adipositas darstellt. Als weiterer Einflussfaktor kommen abweichende Bevölkerungsprofile der Studienkohorten mit Zugehörigkeit zu verschiedenen ethnischen Gruppen in Betracht. Sinha et al. haben in ihrer US-amerikanischen Kohorte 4 KiJu mit einem T2D diagnostiziert, was einem Anteil von 2,4 % an der Gesamtkohorte entsprach (172). Mit jeweils zwei Jugendlichen afrikanischen und hispanischen Hintergrunds gehörten jedoch alle Betroffenen zu ethnischen Minoritäten, die in den USA einen wesentlich größeren Anteil der Gesamtbevölkerung als in Deutschland ausmachen. In den ethnischen Risikogruppen der USA (afrikanische und hispanische Abstammung, amerikanische Ureinwohner) beträgt der Anteil von T2D bei Diabetesmanifestation im Kindes- und Jugendalter mittlerweile 20-45 % (43).

Allerdings wird diese These bei Betrachtung der Studie von Wiegand et al. relativiert, da in einer überwiegend kaukasischen Kohorte adipöser KiJu ein Anteil von 5,9 % eine diabetische Stoffwechsellaage zeigte (25). Dies verdeutlicht, dass das Krankheitsbild nicht mehr allein auf Minderheiten beschränkt ist, sondern populationsrelevante Ausmaße angenommen hat. Insgesamt scheint die Prävalenz des T2D jedoch analog zur eigenen Kohorte in Risikogruppen adipöser KiJu bei knapp 1 % zu liegen (23, 24, 170, 173).

Geht man von den oben genannten Zahlen aus, müssten bei einer Prävalenz der Adipositas von etwa 6,5 % in Deutschland, Österreich und der Schweiz etwa 6.000 KiJu von einem T2D betroffen sein. In den Datenbanken für adipöse KiJu (APV) und KiJu mit Diabetes (DPV) waren im Jahr 2010 jedoch nur knapp 1.100 Fälle registriert, was eine hohe Dunkelziffer des T2D

vermuten lässt (174). Ein gezieltes Screening durch den OGTT in der Hochrisikogruppe der extrem Adipösen sowie adipöser KiJu mit positiver Familienanamnese ist deswegen indiziert. In der eigenen Kohorte wären ohne Diagnostik durch den OGTT 68 KiJu mit IGT (entspricht 80 %) sowie 4 KiJu mit T2D (entspricht 36 %) nicht als auffällig detektiert worden. Dieser Anteil gleicht dem aus einer Studie von Wiegand et al., in der jeweils nur etwa 30 % der KiJu mit IGT und T2D anhand der Nüchtern glukose diagnostiziert worden wären (25). Diese Konstellation einer lange normal bleibenden Nüchtern glukose bei Vorhandensein einer IGT bzw. eines T2D und des Fehlens klinischer Symptome ist typisch für den Verlauf einer Glukoseregulationsstörung im Kindes- und Jugendalter (23, 173).

Das Vorliegen einer gestörten Glukoseregulation bzw. einer Insulinresistenz ist pathophysiologisch ein „Grundpfeiler“ des metabolischen Syndroms, da durch eine IR verschiedene Gewebe und Signalwege beeinflusst werden. Zum Symptomkomplex des metabolischen Syndroms werden laut Definition der IDF neben dem Vorliegen einer Adipositas und Glukosestoffwechselstörung, eine Störung des Fettstoffwechsels sowie ein erhöhter Blutdruck gezählt. Auch wenn eine nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) nicht Teil der Definition des metabolischen Syndroms ist, wird dieses Krankheitsbild häufig als hepatische Manifestation betrachtet (26, 28). In Hinblick auf das langfristige kardiovaskuläre Risiko der Patienten ist es unerlässlich die Gesamtmorbidität zu betrachten.

Das Vorliegen einer Insulinresistenz hat in der Leber eine gestörte Insulinwirkung auf die Glukosehomöostase sowie eine gesteigerte durch Insulin induzierte Lipogenese zur Folge. Dies führt dazu, dass der Spiegel freier Fettsäuren sowie der hepatische Glukose-Output steigen und insgesamt erhöhte Triglycerid- und LDL-Spiegel sowie erniedrigte HDL-Spiegel vorliegen (89, 90).

In unserer Kohorte waren 74,2 % der KiJu von einer Fettstoffwechselstörung betroffen, d. h. sie zeigten erhöhte Cholesterin-, Triglycerid- oder LDL-Werte bzw. erniedrigte HDL-Werte nach altersabhängigen Referenzwerten der APS (siehe 3.2.1.4). Da international verschiedene Referenzwerte existieren, ist eine Vergleichbarkeit verschiedener Kohorten nur bedingt möglich. Vergleicht man die absoluten Zahlen, ähneln die Werte unserer Kohorte denen von Reinehr et al., die eine Gruppe >11.000 übergewichtiger und adipöser KiJu in Hinblick auf Adipositas-assoziierte Komorbiditäten untersucht haben.

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Adipositas und den pathophysiologischen Konsequenzen eines gestörten Fettstoffwechsels, kommt der Fettverteilung eine bedeutende Rolle zu. So trägt v. a. die viszerale Adipositas zum Vorliegen erhöhter Triglycerid-Spiegel bei, da der Transport von freien Fettsäuren über die Pfortader zur Leber proportional zur viszeralen Fettmasse ist (175). Ein systematisches Review von Kelishadi et al. hat gezeigt, dass trotz verschiedener Definitionen einer abdominellen

Adipositas, eine zentrale Fettansammlung ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung weiterer kardiovaskulärer Komorbiditäten mit sich bringt (176).

Neben einer Fettstoffwechselstörung ist das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, d. h. einem erhöhten SBP und/oder DBP, eine wichtige Komponente des metabolischen Syndroms und stellt einen der am besten beeinflussbaren Risikofaktoren bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen dar (26). Die arterielle Hypertonie ist eine der häufigsten Komorbiditäten bei übergewichtigen bzw. adipösen KiJu und erhöht das Mortalitätsrisiko im Erwachsenenalter. Schätzungen zufolge trägt ein erhöhter Blutdruck zu 12,8 % der Todesfälle weltweit bei (177).

In der Gesamtgruppe waren 44,8 % der KiJu von einer arteriellen Hypertonie betroffen, d. h. sie zeigten erhöhte systolische und/oder diastolische Blutdruckwerte. Die Prävalenz liegt damit über den Zahlen anderer Kohorten, die eher Prävalenzen im Bereich von 25-35 % gefunden haben (23, 173, 178). Da in unserer Kohorte v. a. die systolischen Werte höher lagen, kann aufgrund einer situativen Messung im Rahmen eines Arztbesuchs eine emotionale Anspannung als Ursache erhöhter Messwerte nicht ausgeschlossen werden und die Werte müssten in einer 24-Stunden-Messung überprüft werden.

Wie vorher schon in Bezug auf IR und Fettstoffwechsel beschrieben, führt auch bei der Entstehung einer arteriellen Hypertonie eine graduelle Gewichtszunahme zu einem deutlichen Anstieg der Blutdruckwerte. Die Auswertung wiederholter Blutdruckmessungen bei >700.000 16-19-jährigen hat ergeben, dass bei Einteilung anhand des BMI, eine BMI-Dezile mit einer Steigerung des systolischen Blutdrucks um 10mmHg und des diastolischen Blutdrucks um 3mmHg einhergeht (179). Dabei konnte gezeigt werden, dass der systolische Blutdruck stärker als der diastolische Blutdruck mit dem BMI korreliert ist (180).

Der Leberstoffwechsel der KiJu wurde anhand der Transaminasen ALT und AST evaluiert. Hintergrund ist die Zunahme der NAFLD als Konsequenz der weltweiten Adipositas-Epidemie, die als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms betrachtet werden kann und mittlerweile die am häufigsten diagnostizierte Ursache einer chronischen Lebererkrankung darstellt (181, 182). Der Begriff NAFLD umfasst ein Erkrankungsspektrum, das von einer blanden Fettleber ohne Inflammation bis zu einer entzündlichen nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH) mit Fibrose reicht, die im Endstadium in einer Zirrhose resultieren kann (26). Dieser fortschreitende Prozess ist bereits im frühen Alter zu beobachten und kann schon bei Jugendlichen bzw. jungen Erwachsenen zu einer Leberzirrhose führen (183). Da die Leberbiopsie als Goldstandard für die histologische Diagnostik einer NAFLD bzw. NASH eine invasive Maßnahme darstellt und nur bei eindeutiger Indikation durchführbar ist, eignen sich eine Ultraschalluntersuchung oder Elastographie zur Erkennung der Leberverfettung (184). In

großen epidemiologischen Studien wurde gezeigt, dass aber auch die Bestimmung der Transaminasen, insbesondere der ALT, als routinemäßig durchgeführte Laboruntersuchung, einen guten Surrogatparameter für das Vorliegen einer NAFLD darstellt (178, 185).

In der eigenen Kohorte zeigten 28,9 % der KiJu erhöhte Transaminasen (ALT und /oder AST >40 UI) als Hinweis auf eine NAFLD, wobei mit erhöhten Werten bei 27,2 % der Patienten v. a. die ALT betroffen war. Im Vergleich dazu waren in einer großen Kohorte mit 16.390 übergewichtigen und adipösen KiJu nur bei 12,4 % der Gesamtgruppe die Transaminasen erhöht (ALT/AST >50 UI) (178). Bei unterschiedlichen Referenzwerten sind die Prävalenzraten nicht vergleichbar, jedoch sind die absoluten Werte ähnlich wie in unserer Kohorte. Die Prävalenz von fast 30 % nähert sich dem Prozentsatz in einer Autopsiestudie, die bei 742 KiJu mit unnatürlicher Todesursache durchgeführt wurde (186). In dieser Studie wurde in insgesamt 13 % der Autopsien eine Fettleber histologisch nachgewiesen. Bei Unterteilung nach BMI-Klassen lagen die Prävalenzen mit 16 % bei den übergewichtigen und 38 % bei den adipösen KiJu deutlich über der normalgewichtigen Referenzgruppe, was erneut die extreme Relevanz des Körpergewichts unterstreicht (186).

Neben dem Körpergewicht als Einflussfaktor auf die Entstehung verschiedener metabolischer Dysfunktionen, besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Leberstoffwechselstörung und der Entstehung einer gestörten Glukoseregulation. Bis zu 95 % der KiJu mit histologisch gesicherter NAFLD zeigen auch eine Insulinresistenz (168), wobei der Grad der Leberverfettung mit einer zunehmenden IR assoziiert ist (187). Eine gesteigerte Insulinsekretion bei erhöhter IR bewirkt über unbeeinträchtigte Signalwege des Lipidstoffwechsels eine Steigerung der Lipogenese und somit über einen erhöhten portalvenösen Zufluss sowie durch Freisetzung aus vergrößerten subkutanen Fettdepots eine hepatische Mehrspeicherung von Triglyceriden (187).

#### **5.1.1.2. Risikogruppe mit gestörter Glukoseregulation**

Da die Glukoseregulation eine zentrale Rolle im Metabolismus spielt und eine hohe pathophysiologische Bedeutung in Bezug auf die Entstehung von Komorbiditäten der Adipositas hat, wurde die eigene Kohorte in eine Risikogruppe mit IGR und eine Vergleichsgruppe mit NGT unterteilt und in Hinblick auf verschiedene klinische Charakteristika sowie unterschiedliche Prävalenzen von Komorbiditäten der Adipositas untersucht.

Zunächst fiel in der phänotypischen Charakterisierung beider Gruppen auf, dass KiJu in der Risikogruppe einen signifikant höheren BMI hatten (34,6 vs. 32,6 kg/m<sup>2</sup>) und deutlich weiter in der Pubertät fortgeschritten waren. Diese Ergebnisse decken sich mit anderen Studien. Wabitsch et al. stellten fest, dass eine IGR mit einem Pubertätsfortschritt assoziiert war und alle Mädchen sowie ein Großteil der Jungen mit IGR sich in der Pubertät oder in einem postpubertären Stadium befanden (24). Auf pathophysiologischer Ebene lässt sich diese

Beobachtung mit einer Abnahme der Insulinsensitivität um etwa 30 % während der Pubertät erklären, wobei diese bei Mädchen noch stärker als bei Jungen ausgeprägt ist. Etwa 40 % der pädiatrischen Fälle mit T2D treten im Alter von 10-14 Jahren auf, die übrigen 60 % im Alter von 15-19 Jahren (59) (nähere Ausführungen siehe unten).

Bei Betrachtung des Fettstoffwechsels zeigten sich in Hinblick auf mehrere Parameter signifikante Unterschiede zwischen Risiko- und Vergleichsgruppe. Am ausgeprägtesten war die Differenz zwischen den Triglycerid-Werten, wobei in der Vergleichsgruppe 39,2 % und in der Risikogruppe 55,4 % der KiJu außerhalb des Referenzbereichs lagen. Auch in Bezug auf die HDL-Werte zeigten sich mit 28,2 % vs. 37,8 % unterhalb der altersspezifischen Norm signifikante Unterschiede.

Dies passt zu den Ergebnissen verschiedener Studien, die gezeigt haben, dass v. a. erhöhte Triglyceride und ein erniedrigtes HDL-Cholesterin mit einer erhöhten Insulinresistenz einhergehen und ein Prädiktor für koronare Erkrankungen im Erwachsenenalter sind (188, 189). In einer multizentrischen Studie, in der APV-Daten von >26.000 europäischen KiJu mit Übergewicht oder Adipositas ausgewertet wurden, war ein besonders starker Zusammenhang zwischen erniedrigtem HDL-Cholesterin und dem Grad der Adipositas evident, ein gestörter Kohlenhydratmetabolismus war vor allem mit erhöhten Triglyceriden assoziiert. Das LDL-Cholesterin hingegen war unabhängig vom BMI und teilweise auch bei normal- und übergewichtigen Kindern erhöht und ging häufiger mit einer familiären Hypercholesterinämie einher (173).

Wie in Abb. 13 des Ergebnisteils dargestellt, zeigten KiJu mit gestörter Glukoseregulation signifikant häufiger das Vorliegen mehrerer pathologischer Fettstoffwechselfparameter, d. h. sie waren von einer kombinierten Dyslipidämie betroffen. Eine kombinierte Dyslipidämie ist dabei ein besonders starker Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse im Erwachsenenalter. Erhöhte Mengen von LDL-Partikeln mit längerer Verweildauer im Plasma sammeln sich verstärkt in der subendothelialen Matrix und werden dort oxidiert, zudem ist der umgekehrte Cholesterintransport aufgrund erniedrigter HDL-Konzentrationen verringert. Dies manifestiert sich durch eine Zunahme der Intima-Media-Dicke und eine erhöhte arterielle Steifheit (190, 191).

Auch in Hinblick auf Leberstoffwechsel und Blutdruck fanden sich signifikant häufiger pathologische Werte in der Risikogruppe. Bei der Messung der Transaminasen als Hinweis auf die Entwicklung einer NAFLD fanden sich signifikant höhere ALT-Werte in der Risikogruppe, die AST war nur unwesentlich erhöht. Dies unterstreicht erneut die Bedeutung der ALT als geeigneter Screeningparameter für eine Leberstoffwechselstörung.

Insgesamt zeigte sich eine deutlich erhöhte Prävalenz der Komorbiditäten innerhalb der Risikogruppe, was die Relevanz einer Störung des Glukosestoffwechsels im Kontext der Entstehung eines metabolischen Syndroms bestätigt hat. Weiss et al. betonen dabei neben der

Schlüsselrolle der Insulinresistenz den großen Einfluss des Adipositasgrads (192). Dabei scheint es mit zunehmender Adipositas vielmehr zu einem exponentiellen Wachstum des kardiovaskulären Risikos zu kommen, das bereits im jungen Alter metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen zur Folge haben kann (173). In einer großen Populationsstudie aus Israel wurde der Zusammenhang zwischen dem BMI in der Adoleszenz und dem kardiovaskulären Mortalitätsrisiko im Erwachsenenalter untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass bereits ein BMI im Bereich der 50.-74. Perzentile im Follow-up nach 40 Jahren mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einherging. In der Gruppe der adipösen Adoleszenten (> 95. Perzentile) betrug die Hazard Ratio im Vergleich zur Referenzgruppe (5.-24. Perzentile) 4,9 (95 % CI 3,9-6,1) für den Tod an einer koronaren Herzkrankheit und 3,5 (95 % CI 2,9-4,1) für die allgemeine kardiovaskuläre Mortalität (193).

Die Grundlage für die Entstehung einer Adipositas sowie deren Komorbiditäten wird häufig bereits intrauterin geprägt. In unserer Studie hat sich gezeigt, dass KiJu mit IGR zum Zeitpunkt der Geburt häufiger hypo- oder hypertroph waren, d. h. mit dem gestationsspezifischen Körpergewicht unterhalb der 10. bzw. über der 90. Perzentile lagen. Dieses Ergebnis passt zu einer Reihe von Studien, die sowohl ein zu niedriges als auch ein zu hohes Geburtsgewicht als Ursachen für ein erhöhtes Diabetes- und Adipositas-Risiko im Jugend- und Erwachsenenalter identifiziert haben (104). Dabei zeigte sich, dass das Geburtsgewicht unabhängig vom BMI im zeitlichen Verlauf ein eigenständiger Risikofaktor für eine erhöhte Insulinresistenz bereits im präpubertären Alter darstellt (194). Die pathophysiologische Grundlage dafür bilden die intrauterinen Bedingungen während der Schwangerschaft, die zu morphologischen und epigenetischen Adaptionen in Bezug auf das Essverhalten, den Gewichtsverlauf und die Glukosetoleranz im späteren Leben führen (195). Methylierungsmuster bestimmter Gene im pränatalen Alter konnten beispielsweise mit einem erhöhten Adipositasrisiko in der weiteren Entwicklung in Verbindung gebracht werden (196). Bei Kindern, die zum Zeitpunkt der Geburt hypotroph sind, führt ein Mismatch zwischen dem mangelnden intrauterinen Nahrungsangebot und dem postnatalen Überschuss zu einer Prädisposition für Übergewicht und einer gestörten Glukoseregulation (195). Aber auch ein Überangebot von Glukose, wie beim Vorliegen eines Gestationsdiabetes der Mutter, geht mit einem erhöhten BMI in der Kindheit sowie einem größeren Risiko für die Entwicklung eines T2D einher (197). Dieses Wissen hat eine hohe klinische Relevanz, da eine verbesserte Stoffwechseleinstellung bzw. Gewichtsregulierung bei der Mutter zu einem geringeren Gewicht, besseren Glukosestoffwechsel und damit reduzierter kardiovaskulärer Komorbidität beim Kind führen können.

### 5.1.1.3. Niedrige Insulinsekretion vs. hohe Insulinresistenz

Die dynamische Interaktion zwischen Insulinbedarf und -sekretion ist Grundlage, um eine normale Glukosetoleranz aufrecht zu erhalten. Die Insulinsekretion erfolgt als Basalrate über den gesamten Tag sowie als Reaktion auf Änderungen der Glukosekonzentration (71).

Anhand der Berechnung von Indices der Betazellfunktion haben wir KiJu mit niedriger Insulinsekretion näher untersucht und phänotypisch charakterisiert. Diese Patientengruppe (unteres Tertil der AUC<sub>ges</sub> (Ins/Glu)) war insgesamt signifikant leichter. Die KiJu mit hoher Insulinresistenz (oberes Tertil der AUC<sub>ges</sub> (Ins/Glu)) waren hingegen wesentlich schwerer und häufiger von metabolischen Komorbiditäten betroffen. Dies verdeutlicht wiederum den engen Zusammenhang zwischen einer Adipositas und dem Vorliegen einer Insulinresistenz in der pädiatrischen Altersgruppe (82). Die Adipositas ist für 29,1 % der Varianz des HOMA-IR verantwortlich und damit unabhängig von Alter, Geschlecht oder Ethnizität der wichtigste Risikofaktor einer Insulinresistenz (198).

In unserer Kohorte fanden sich KiJu mit T2D überwiegend (6 von 9 Patienten) im unteren Tertil der Insulinsekretion (AUC<sub>ges</sub> (Ins/Glu)) wieder, was die bereits vorliegende Dekompensation der Betazellfunktion veranschaulicht. In der Gruppe von KiJu mit niedriger Insulinsekretion war die Prävalenz von sämtlichen untersuchten Komorbiditäten der Adipositas hochsignifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ausführungen im vorherigen Abschnitt und verdeutlicht erneut die Schlüsselrolle der Insulinresistenz in der Entstehung des metabolischen Syndroms. KiJu mit niedriger Insulinsekretion waren zudem seltener von einer Acanthosis nigricans betroffen. Dies passt zu den Ergebnissen einer Studie von Scott et al., die den Insulinverlauf im OGTT bei adipösen KiJu mit und ohne Acanthosis nigricans verglichen. Dabei fanden sie heraus, dass sowohl die basalen als auch die Glukose-stimulierten Insulinspiegel in der Gruppe mit Acanthosis unabhängig vom BMI deutlich höher waren (199). Die Tatsache, dass eine Acanthosis nigricans mit einer erhöhten Insulinresistenz sowie weiteren Komorbiditäten assoziiert und bei bis zu 90 % der KiJu mit T2D zu finden ist, legt nahe, dass bei einem auffälligen Untersuchungsbefund ein Screening des Glukosestoffwechsels auf jeden Fall indiziert ist (200, 201).

Wie bereits dargestellt, spielt zur Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase das Zusammenspiel von Insulinsekretion und -sensitivität die entscheidende Rolle und der Disposition Index als Produkt beider Parameter bleibt bei ausreichender Kompensationsfähigkeit, d. h. beim Vorliegen einer normalen Glukosetoleranz, konstant (69). Fehlt die Kompensation einer erniedrigten Insulinsensitivität durch eine gesteigerte Insulinausschüttung, liegt ein relativer Insulinmangel vor, was zu einem Absinken des Disposition Index als Ausdruck einer Verschlechterung der Glukosetoleranz führt (68, 69).

Die Beurteilung von Insulinresistenz bzw. -sensitivität mittels der etablierten Indices HOMA-IR bzw. Matsuda-Index zeigte eine zu erwartende, hochsignifikante Zunahme der Insulinresistenz bzw. Abnahme der -sensitivität bei zunehmend schlechterem Stadium der Glukosetoleranz. Die Betrachtung der Insulinsensitivität (Matsuda-Index) im Kontext der Betazellfunktion (AUC (Ins/Glu) gesamt) ergab den in Abbildung 11 des Ergebnisteils dargestellten hyperbolischen Zusammenhang der beiden Parameter. Der orale Disposition Index (ISSI-2) als Produkt beider Parameter sank mit abnehmendem Stadium der Glukosetoleranz hochsignifikant und zeigte somit die fehlende Kompensationsfähigkeit im Sinne einer gesteigerten Insulinsekretion bei KiJu mit IGT und T2D.

Dass kein linearer Zusammenhang zwischen der Insulinsensitivität und -sekretion besteht, sondern dieser am ehesten durch eine hyperbolische Funktion beschrieben werden kann, wurde ursprünglich durch Kahn et al. veröffentlicht (123). Im weiteren Verlauf wurde dieser Zusammenhang durch mehrere Studien mit verschiedenen Varianten der Quantifizierung beider Parameter bestätigt (121). Retnakaran et al. zeigten, dass dieser hyperbolische Zusammenhang auch durch Indices, die aus Insulin- und Glukosewerten eines OGTT berechnet werden, beschrieben werden kann, wobei die Kombination von Matsuda-Index und AUC<sub>ges</sub> die besten Ergebnisse erbrachte (118). Retnakaran beschreibt, dass der Disposition Index im Stadium einer normalen Glukosetoleranz konstant ist, und im Rahmen eines relativen Insulinmangels mit zunehmender Verschlechterung des Glukosestoffwechsels abnimmt (124). Diese Darstellung ermöglicht die Evaluation von Insulinsensitivität und Betazellfunktion als pathophysiologische Grundpfeiler in der Entstehung eines T2D.

Giannini et al. stellten in ihrer Studie mit adipösen Adoleszenten fest, dass der Disposition Index der beste Prädiktor für die Entwicklung einer IGT im Verlauf von 2 Jahren war (202). Dies wird durch eine Studie von Abdul-Ghani et al. unterstützt, die >1.500 Patienten ohne Diabetes zum Zeitpunkt 0 sowie im Follow-Up nach 7-8 Jahren mittels Durchführung eines OGTT untersuchten und den Disposition Index als besten Vorhersageparameter für die Entwicklung eines T2D identifizierten (203). Auch Personen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines T2D, wie Verwandte 1. Grades mit positiver Familienanamnese für einen T2D oder Frauen mit einem PCOS, zeigen schon vor der Diabetesmanifestation einen erniedrigten DI, was die diagnostische Relevanz als Screeningparameter hervorhebt (68).

Gegen den häufig postulierten hyperbolischen Zusammenhang von Insulinsensitivität und -sekretion spricht eine Studie von Kim et al (204). Sie stellten fest, dass der hyperbolische Zusammenhang verloren geht, wenn unabhängige Messungen der beiden Parameter durchgeführt werden. Die Insulinsensitivität wurde dabei mittels Insulinsuppressionstest und die Insulinsekretion mittels „Graded glucose infusion test“ zu unterschiedlichen Zeitpunkten bestimmt (204). Allerdings wurde mit einer Fallzahl von 146 Patienten nur eine relativ kleine Kohorte untersucht und es fehlen weitere Daten, die diese Hypothese unterstützen.

## **5.1.2. Longitudinale Untersuchung**

### **5.1.2.1. Verlauf klinischer Charakteristika und der Glukoseregulation**

In der longitudinalen Untersuchung wurde der Verlauf klinischer Patientendaten mit Fokus auf die Entwicklung der Glukoseregulation und die Entwicklung der Patientengruppe mit niedriger Insulinsekretion im Intervall von 12 Monaten untersucht.

In der Gesamtgruppe konnte eine signifikante Gewichtsabnahme (Reduktion des BMI-SDS um 0,07 ( $\pm 0,56$ )) erreicht werden, was sich im Hinblick auf den Glukosestoffwechsel v. a. in einer hochsignifikanten Verbesserung des 2h-Glukosewerts im OGTT zeigte. Diese Ergebnisse ähneln der Studie von Körner et al., die 1.008 übergewichtige und adipöse KiJu im Intervall von 1,5 Jahren beobachteten. Eine auf den ersten Blick gering erscheinende Reduktion des BMI-SDS um 0,096 ( $\pm 0,41$ ) führte auch in dieser Kohorte zu einer Verbesserung des Glukosestoffwechsels, wobei sich der Anteil KiJu mit IGR von 18,7 % im ersten OGTT auf 14,2 % im Follow-up reduzierte. Dabei schien eine Verbesserung bzw. Verschlechterung im Stadium der Glukosetoleranz weniger mit der Länge der Beobachtungszeit als mit der Änderung der BMI-SDS assoziiert zu sein (170).

Im zeitlichen Abstand von einem Jahr kam es in unserer Kohorte bei 9 von 121 KiJu mit initial NGT (entspricht 7,4 %) zur Entwicklung einer IGT. In der Patientengruppe mit initial IGT entwickelten 2 von 19 KiJu (10,5 %) einen T2D. 12 KiJu mit IGT zum Zeitpunkt T0 konnten ihren Glukosestoffwechsel verbessern und zeigten im Verlaufs-OGTT eine normale Glukosetoleranz. Das verdeutlicht eine hohe Variabilität und schnelle Konversion im Kindes- und Jugendalter, was auch von Weiss et al. beobachtet wurde. In dieser Kohorte entwickelten 8 von 33 KiJu (24,2 %) im Zeitraum von 2 Jahren einen T2D (75). Diese Ergebnisse sowie die Konversionsrate von 10,5 % in der eigenen Kohorte deuten darauf hin, dass das Fortschreiten zum T2D bei KiJu deutlich schneller als im Erwachsenenalter vonstattengeht. Laut einer Stellungnahme der ADA beträgt die kumulative Inzidenz bei Erwachsenen mit IFG oder IGT nach 5-6 Jahren 20-34 %, was einer Konversionsrate von etwa 5 %/Jahr entspricht (205).

Allerdings scheinen KiJu auch ein höheres Potenzial zur Verbesserung bzw. Normalisierung der Glukosehomöostase, v. a. im Stadium gestörter Glukosetoleranz zu haben. In der longitudinalen Kohorte konnten 63,2 % mit einer IGT im ersten OGTT im Verlauf ihren Glukosestoffwechsel normalisieren, in der Kohorte von Körner et al. waren es sogar 70,6 % (170). Da die Entwicklung der Glukosetoleranz im jüngeren Alter im Vergleich zu Erwachsenen sehr viel dynamischer zu sein scheint, stellt sich die Frage, welche Faktoren den Glukosestoffwechsel im zeitlichen Verlauf beeinflussen.

Eine Verschlechterung des Kohlenhydratmetabolismus war v. a. mit einem Fortschreiten in der Pubertät sowie mit einer Gewichtszunahme assoziiert. Die Korrelation einer Zunahme des BMI-SDS mit einer Abnahme der Glukosetoleranz konnte bereits in verschiedenen Studien nachgewiesen werden (75, 170, 206, 207). Dabei scheint der BMI-SDS zum Zeitpunkt des

ersten OGTT einen unabhängigen Prädiktor für die Entwicklung erhöhter Glukosewerte im Verlaufs-OGTT darzustellen (207) bzw. deutet auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines T2D hin (206).

Andersherum hat sich in unserer sowie der Kohorte von Körner et al. bestätigt, dass bereits eine graduelle Gewichtsabnahme insgesamt zu einer deutlichen Verbesserung des Glukosestoffwechsels führen kann, was die Rolle des Gewichts als einen modifizierbaren Risikofaktor hervorhebt (170). Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass Faktoren aus dem Fettgewebe eine unabhängige Rolle in der Entwicklung und Verschlechterung der Glukosetoleranz spielen. Potenzielle Mediatoren sind erhöhte Spiegel von Leptin, freien Fettsäuren und TNF-alpha sowie reduzierte Adiponektin-Spiegel. Es konnte gezeigt werden, dass Leptin, freie Fettsäuren und TNF-alpha die Insulinsekretion beeinträchtigen, wohingegen Adiponektin einen protektiven Effekt auf die Betazellen hat (93, 94, 208).

Neben dem Gewicht als unabhängiger Risikofaktor, hat der Pubertätsbeginn bzw. -fortschritt eine entscheidende Bedeutung. Pilia et al. haben den Effekt der Pubertät auf die Entstehung einer Insulinresistenz bei adipösen Kiju untersucht. Dabei stieg die Insulinresistenz (mittels HOMA-IR als Surrogatparameter gemessen) mit Fortschritt der Pubertät an und war signifikant höher als in der nicht-adipösen Kontrollgruppe, wobei es am Ende der Pubertät nicht zu einem Rückgang des HOMA-IR auf präpubertäre Werte kam (171). Im Gegensatz dazu beschreiben Moran et al., dass das Maximum der Insulinresistenz im Tannerstadium III erreicht ist und es bei Eintritt in das Stadium V zu einer deutlichen Verbesserung der Insulinsensitivität mit Messung präpubertärer Werte kommt (209).

Um einen konstanten Disposition Index zu gewährleisten, müsste die steigende Insulinresistenz in der Pubertät durch eine erhöhte Betazellfunktion kompensiert werden. Allerdings stellten Goran et al. in ihrer Studie fest, dass bei einem Abfall der Insulinsensitivität um 32 % bis zum Tannerstadium III die Insulinsekretion nur unzureichend anstieg und es somit zu einem Abfall des DI um 27 % kam (210). Kommen zu diesem Zeitpunkt weitere Faktoren wie eine Gewichtszunahme oder genetische Prädisposition für einen Diabetes hinzu, kann die Insulinsekretion nicht aufrechterhalten werden und es kommt im Rahmen einer Dekompensation der Betazellfunktion zur Entwicklung einer IGT oder eines T2D.

#### **5.1.2.2. Verlauf von Insulinresistenz und Betazellfunktion**

Neben der Betrachtung des Einflusses klinischer Charakteristika auf den Verlauf einer Glukosestoffwechselstörung, haben wir Indices als Surrogatparameter für die Insulinsensitivität und Betazellfunktion aus OGTT-Daten zum Zeitpunkt 0 sowie im Verlauf nach einem Jahr berechnet. Dabei zeigte sich, dass insgesamt eine sehr viel größere Variabilität in der Zu- bzw. Abnahme von Indices der Insulinsensitivität (HOMA-IR, Matsuda-Index) als bei Indices der Insulinsekretion (AUC<sub>ges</sub> (Ins/Glu)) bestand.

Auch bei Betrachtung der Kohorte unterteilt nach Tertilen der Insulinsekretion (AUC<sub>ges</sub> (Ins/Glu)) zeigten KiJu mit anfangs geringer Insulinsekretion im Verlauf kaum Veränderungen klinischer Parameter sowie bei relativer Konstanz von Insulinresistenz und Betazellfunktion nur eine leichte, jedoch nicht signifikante Verschlechterung des oralen DI (ISSI-2). Dies lässt vermuten, dass sich in diesem Tertil zum einen KiJu mit einem besseren metabolischen Status und deswegen geringerer „benötigter Insulinmenge“ und zum anderen KiJu mit irreversibler Dekompensation der Betazellfunktion bzw. von vornherein genetisch bedingt unzureichender Insulinsekretion befinden (siehe unten).

Im oberen Tertil der Insulinsekretion konnten KiJu mit hoher Insulinresistenz im Verlauf von einem Jahr eine deutliche Gewichtsreduktion erzielen und zeigten eine signifikante Verbesserung der Insulinsensitivität sowie damit einhergehend eine Reduktion der Insulinsekretion bei konstantem DI (ISSI-2). Wie im vorherigen Absatz bereits beschrieben, wird in dieser Patientengruppe erneut das große Potenzial einer Verbesserung des Glukosestoffwechsels im jungen Alter deutlich. Dabei scheint dieses Potenzial v. a. bei Patienten mit hoher Insulinresistenz und noch ausreichender Funktion der Betazellen vorzuliegen.

Die Konstanz der Betazellfunktion bzw. die mangelnde Fähigkeit zu einer Regeneration werden auch in anderen Studien deutlich. Cali et al. beurteilten die Betazellfunktion und Insulinresistenz bei einer Kohorte adipöser KiJu über einen Zeitraum von 30 Monaten. Dabei stellten sie fest, dass KiJu mit einem Fortschreiten von NGT zu IGT bereits zum Zeitpunkt 0, d. h. noch im Stadium eines scheinbar normalen Glukosestoffwechsels, eine deutlich niedrigere Insulinsekretion aufwiesen (76). Mit fortschreitendem Krankheitsverlauf kommt es zu einer weiteren Abnahme und irreversiblen Störung der Insulinsekretion. Im Stadium eines T2D scheint trotz adäquater Therapie, stabilem BMI und HbA1c bei Adoleszenten keine Verbesserung der Betazellfunktion möglich zu sein (211).

Vielmehr deuten mehrere Studien darauf hin, dass die Abnahme der Insulinsekretion im KiJu-Alter noch schneller als bei Erwachsenen vonstattengeht. Sowohl in der Studie von Elder et al. als auch in der TODAY-Kohorte wurde nach Stellung der Diabetesdiagnose eine Abnahme der Betazellfunktion um etwa 25 %/Jahr beobachtet (211, 212). Wie bereits erwähnt, sinkt die Betazellfunktion jedoch schon vor der eigentlichen Diabetesmanifestation. KiJu mit einer IGT und erniedrigtem Disposition Index haben deswegen ein sehr viel größeres Risiko für eine Verschlechterung ihres Glukosestoffwechsels im weiteren zeitlichen Verlauf (213). Im Erwachsenenalter hingegen beträgt die Abnahme der Betazellfunktion etwa 7 %/Jahr und ist damit analog zur Konversionsrate zum T2D deutlich niedriger (214).

Ob pathophysiologische Unterschiede in Bezug auf die Entstehung des T2D zwischen KiJu und Erwachsenen bestehen, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. Laut einer Studie von Chen et al. besteht bei Jugendlichen mit IGT oder T2D eine Störung der dynamischen

Insulinsekretion, wohingegen es bei Erwachsenen mit IGT oder T2D vielmehr zu einer schrittweisen Abnahme der statischen Insulinsekretion kommt (215). Obwohl der DI in beiden Gruppen zunächst vergleichbar erscheint, ist die isolierte Betrachtung von Insulinsensitivität und -sekretion unerlässlich, da mögliche Unterschiede in der Pathophysiologie nur so evident werden (215). Elder et al. argumentieren hingegen, dass die Insulinsekretion bei KiJu zwar schneller abnimmt, die Betazellfunktion sich zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose jedoch nicht signifikant von der Erwachsenenkohorte unterscheidet (216).

Anders als zum Beispiel der BMI ist die Betazellfunktion kein durch Lifestyleintervention modifizierbarer Risikofaktor für die Entstehung eines T2D. Dies hat zum einen zur Folge, dass eine frühe Detektion einer gestörten Betazellfunktion notwendig ist, um assoziierte Komorbiditäten bestmöglich therapieren zu können, und zieht zum anderen die Frage nach sich, wann eine medikamentöse Therapie gerechtfertigt ist. In einer großen Multicenterstudie zu Komorbiditäten der Adipositas wurde festgestellt, dass häufig, trotz unzureichender Gewichtsabnahme und vorliegender Indikation zu einer medikamentösen Therapie bei einem Hypertonus, einer Fettstoffwechselstörung oder einem T2D, im Kindes- und Jugendalter von einer Medikamentengabe abgesehen wird (23). Dabei gibt es durchaus Evidenz für den Erfolg von Antidiabetika. In der TODAY-Kohorte konnte durch Gabe oraler Antidiabetika (Metformin (+Rosiglitazone)) eine deutliche Verbesserung von Insulinsensitivität und oralem DI erzielt werden (212). Die Therapie erwies sich jedoch nur bei weitgehend erhaltender Betazellfunktion als wirksam. Bei starker Reduktion der Insulinsekretion war auch das medikamentöse Eingreifen nicht von dauerhafter Wirkung (212). Dies verdeutlicht, dass ein früher Therapiebeginn notwendig ist, um ein weiteres Voranschreiten der Krankheit aufzuhalten.

Andererseits kann argumentiert werden, dass - wie auch in unserer Kohorte - bereits durch einen geringen Gewichtsverlust eine deutlich verbesserte Stoffwechsellage erreicht werden kann und deswegen zunächst von einer medikamentösen Behandlung abzusehen ist (170). Insgesamt scheint diese Frage noch ungeklärt bzw. ist im individuellen Fall mit Blick auf den longitudinalen Verlauf des Patienten zu entscheiden.

Zusammenfassend hat sich im ersten Teil dieser Arbeit gezeigt, dass ein relevanter und mit anderen Studien vergleichbarer Anteil unserer Kohorte eine IGT, einen T2D und assoziierte Folgeerkrankungen im Rahmen eines metabolischen Syndroms aufwies. Da das Vorliegen einer gestörten Glukosetoleranz eine Schlüsselrolle in der Entwicklung eines metabolischen Syndroms einnimmt, erfolgte die Evaluation der Betazellfunktion und Insulinsensitivität mit Hilfe von Indices als Surrogatparametern. Der Disposition Index wurde als Produkt aus AUC<sub>ges</sub> (Ins/Glu) und Matsuda Index berechnet und zeigte, wie auch in anderen Kohorten beschrieben, einen hyperbolischen Zusammenhang. Mit Verschlechterung der Glukosehomöostase im Sinne

eines relativen Insulinmangels kam es zu einer Dekompensation mit Abnahme des Disposition Index. Mit Hilfe der Indices konnte ein Risikopopulation mit Hinweis auf eine Insulinsekretionsstörung identifiziert werden.

Kinder und Jugendliche mit niedriger Insulinsekretion (unteres Tertil der AUC<sub>ges</sub> (Ins/Glu)) waren weniger adipös und im Vergleich zur Referenzgruppe mit hoher Insulinresistenz seltener von Komorbiditäten der Adipositas betroffen.

Im longitudinalen Verlauf von einem Jahr war eine Verschlechterung der Glukosetoleranz mit einer Gewichtszunahme sowie einem Pubertätsfortschritt assoziiert. Patienten mit niedriger Insulinsekretion zeigten eher konstante metabolische Parameter, wohingegen Kiju mit hoher Insulinresistenz unter Therapie mit erfolgreicher Gewichtsabnahme ein großes Potenzial zur Verbesserung des Glukosestoffwechsels aufwiesen. Insgesamt scheint die Betazellfunktion im Gegensatz zu einer vorliegenden Insulinresistenz bei Voranschreiten eines T2D kaum beeinflussbar zu sein und stellt einen Prädiktor für die Entwicklung einer gestörten Glukoseregulation im Verlauf dar. Da in Bezug auf die Betazellfunktion und ggf. die Aufrechterhaltung einer bereits erniedrigten Insulinsekretion eine frühe Diagnose und ein sofortiger Therapiebeginn essentiell sind, ist ein besonderes Augenmerk auf diese Risikopopulation zu richten.

### **5.1.3. Genetische Untersuchung**

Neben der klinischen Charakterisierung der Kiju mit niedriger Betazellfunktion in der Querschnittsuntersuchung sowie im longitudinalen Verlauf, erfolgte in diesem Teil der Arbeit die genetische Untersuchung von Patienten mit Hinweis auf eine Insulinsekretionsstörung. In der Gesamtkohorte zeigten 39 Kiju eine IGR und den Verdacht auf eine Betazellfunktion (Insulin-Maximum im OGTT <200 mU/l). Davon wurden im Rahmen einer Pilotstudie 12 Patienten mittels gezielter Anreicherung mehrerer Genomregionen (Targeted Enrichment) auf das Vorliegen seltener, pathogener Mutationen der Insulinsekretion untersucht.

#### **5.1.3.1. Anteil monogener Diabetesformen**

Bei 5 von 12 Patienten konnten monogene Defekte eindeutig zugeordnet werden. Die betroffenen Gene sind auf pathophysiologischer Ebene alle für die Insulinsekretion (*GCK*, *ABCC8*) bzw. Pankreasentwicklung (*PTF1A*) verantwortlich. Der Anteil erfolgreicher molekulargenetischer Diagnosen liegt mit etwas über 40 % in unserer Kohorte erstaunlich hoch, was jedoch sicherlich auf die sehr gezielte Auswahl der Pilotkohorte zurückzuführen ist. Auf die Gesamtkohorte gerechnet, entspricht dies einem minimalen Anteil von etwa 1,7 % mit monogenen Diabetesformen.

Insgesamt wird die Prävalenz monogener Diabetesformen in pädiatrischen Kohorten mit Diabetes mit bis zu 4,2 % angegeben (134). Die Dunkelziffer wird aber sehr hoch eingeschätzt. Das liegt unter anderem daran, dass Patienten mit monogenen Diabetesformen häufig falsch

klassifiziert bzw. erst mit großer Verzögerung diagnostiziert werden (145). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass viele KiJu nicht unter die klassische MODY-Definition fallen und dass bis zu 80 % der Fälle nicht molekulargenetisch getestet werden (134).

Im Rahmen einer Studie von Thanabalasingham et al. wurden Patienten mit T1D und erhaltener Betazellfunktion sowie Patienten mit T2D auf das Vorliegen einer Mutation der klassischen MODY-Gene *HNF1A/HNF4A* untersucht (217). Dabei zeigte sich in allen Untergruppen eine relevante Anzahl neu diagnostizierter MODY-Fälle, wobei die Prävalenz in der Untergruppe mit T2D-Manifestation vor dem 30. Lebensjahr mit 25 % am größten war (217). Dies unterstreicht, dass ein molekulargenetisches Screening besonders in einer Kohorte junger Patienten mit T2D bzw. ungeklärter Diabetesform von großer Bedeutung ist, da durch dieses Wissen ggf. eine Anpassung der Therapie erfolgen kann (s.u.).

In der o. g. Studie zeigten die MODY-Patienten unerwartete klinische Charakteristika wie positive GAD-Antikörper, eine negative Familienanamnese, einen erhöhten BMI oder das Vorliegen eines metabolischen Syndroms (217). Diese klinische Heterogenität ist beispielhaft dafür, dass bei steigender Prävalenz der Adipositas und eines frühen T2D im Kindes- und Jugendalter die Unterscheidung und richtige Diagnose einer vorliegenden Diabetesform immer schwieriger wird. Während MODY-Patienten bis vor einigen Jahren als nicht-adipös beschrieben wurden, konnte in aktuelleren Studien gezeigt werden, dass ein relevanter Anteil von KiJu mit monogener Diabetesform deutlich übergewichtig oder adipös ist (218, 219). Während bei normalgewichtigen KiJu ein T2D weitgehend ausgeschlossen werden kann, macht das Vorliegen einer Adipositas eine eindeutige Abgrenzung eines T2D leider nicht möglich (220). Im Rahmen der TODAY-Studie sollte in einer Kohorte 488 übergewichtiger und adipöser KiJu im Alter von 10-17 Jahren mit ethnisch heterogenem Profil, die Prävalenz monogener Diabetesformen abgeschätzt werden (218). Weitere Kriterien waren negative Autoantikörper sowie ein C-Peptid über 0,2 nmol/L. Monogene Diabetesformen fanden sich bei über 4,5 % der Gesamtkohorte, wobei besonders häufig die klassischen MODY-Gene *GCK*, *HNF4A* und *HNF1A* von pathogenen Mutationen betroffen waren. Im Vergleich zur restlichen Kohorte zeigten die KiJu mit monogenem Diabetes einen etwas niedrigeren BMI sowie niedrigere Insulin- und Glukosewerte im nüchternen Zustand. Insgesamt fanden sich jedoch keine klinischen Aspekte, die eine sichere Unterscheidung der Diabetesformen ermöglichten (218). Auch wenn die Prävalenz monogener Diabetesformen aufgrund einer gezielteren Auswahl in unserer Kohorte deutlich höher lag, passen die klinischen Charakteristika eines niedrigen Insulinspiegels sowie eines im Verhältnis geringeren BMI zu unseren Ergebnissen. Die Problematik einer eindeutigen Diabetesdiagnose wird durch eine weitere Studie von Awa et al. verdeutlicht. 580 KiJu aus Deutschland, die im DPV als T2D klassifiziert worden waren, wurden über einen Zeitraum von durchschnittlich 2,4 Jahren in Hinblick auf ihre Diagnose

verfolgt. In 10 % der Fälle kam es zu einer Revision der ursprünglichen T2D-Diagnose, wobei davon 15 % die Diagnose einer monogenen Diabetesform erhielten (144).

Allerdings scheint eine klare Abgrenzung eines T2D bzw. MODY insbesondere im Kindes- und Jugendalter nicht immer möglich zu sein. Etwa ein Drittel der Gene, die mit monogenem Diabetes in Verbindung gebracht werden, sind auch mit der Entstehung eines T2D assoziiert (126). Mutationen in diesen Genen können sich insbesondere bei Vorliegen einer Adipositas als ein früher T2D mit Insulinsekretionsstörung manifestieren.

Eine erfolgreiche molekulargenetische Diagnose ist für die betroffenen Personen und ihre Familien von entscheidender Bedeutung. Es wird zum einen eine gezielte, an der Pathophysiologie orientierte Therapie ermöglicht, zum anderen lassen sich assoziierte Begleit- und Folgeerkrankungen systematisch diagnostizieren und prognostizieren. Außerdem ist die Diagnosestellung bei einem Indexpatienten der Familie eine Chance, weitere Familienmitglieder mit manifester Diabeteserkrankung oder erhöhtem Diabetesrisiko zu identifizieren. Das jeweilige Einverständnis der Individuen vorausgesetzt, können so ganze Familien mit seltenen Diabetesformen von einer effizienten genetischen Diagnostik und bei Bedarf von einer zielgerichteten Diabetestherapie profitieren (221).

#### **5.1.3.2. Diskussion der einzelnen Genmutationen**

Im folgenden Abschnitt soll auf die Funktion der einzelnen Gene, die möglichen Auswirkungen einer pathogenen Mutation, das klinische Erscheinungsbild sowie potenzielle Therapieoptionen eingegangen werden.

##### **5.1.3.2.1. ABCC8**

Das Gen *ABCC8* codiert für den Sulfonylharnstoffrezeptor 1 (SUR1) als Untereinheit des ATP-abhängigen Kaliumkanals der pankreatischen Betazelle. Dieser Kanal verbindet den Zellstoffwechsel mit der elektrischen Aktivität der Zellmembran und reguliert die Insulinsekretion. Aktivierende Mutationen führen zu einer gestörten Insulinsekretion und in der Folge zur Manifestation eines Diabetes. Mutationen der Gene *ABCC8* und *KCNJ11* werden häufig im Zusammenhang mit dem Auftreten eines neonatalen Diabetes beschrieben und sind für etwa 40 % der Fälle mit PNDM und 25 % der Fälle mit TNDM verantwortlich (222). Varianten im *ABCC8*-Gen können jedoch auch Ursache für einen MODY (223) oder das Auftreten eines T2D sein (224, 225).

In der eigenen Kohorte fanden sich heterozygote *ABCC8*-Mutationen bei 3 Patienten mit Adipositas-assoziiierter Insulinsekretionsstörung und Manifestation eines frühen T2D bzw. einer IGT. Bei Diagnose des Diabetes waren alle 3 Probanden etwa 12 Jahre alt. Der BMI (SD-Score) variierte zwischen 26,8 (2,06) – 40,0 kg/m<sup>2</sup> (3,1). Der Anteil an Patienten mit *ABCC8*-Mutation liegt mit 25 % in unserer Pilotstudie erstaunlich hoch. Riveline et al. untersuchten eine Kohorte erwachsener Typ-2-Diabetiker mit erfolgreicher Therapie durch

Sulfonylharnstoffe und fanden in diesem Kollektiv bei 2,9 % der Patienten Varianten des *ABCC8*-Gens (224). In einer anderen Studie lag der Anteil in einer Patientenkohorte mit Manifestation eines T2D vor dem 40. Lebensjahr bei etwa 2 % (225). Allerdings sind diese Studienpopulationen kaum mit den KiJu der eigenen Pilotstudie vergleichbar. Die gezielte Auswahl von Patienten mit Hinweis auf Insulinsekretionsstörung in einem deutlich jüngeren Patientenkollektiv trägt wahrscheinlich zu einem höheren Anteil bei und müsste in einer größeren Patientenkohorte verifiziert werden.

Die Patienten präsentierten sich in Hinblick auf den BMI, den klinischen Verlauf und das Ansprechen auf die Therapie sehr heterogen. Diese Variabilität bezüglich des klinischen Phänotyps wird auch in anderen Studien deutlich. Klee et al. beschreiben in einer Fallstudie eine kaukasische Familie mit *ABCC8*-Mutation (His863Tyr) über 3 Generationen (154). Dieselbe Mutation führte in dieser Familie zur Manifestation eines neonatalen Diabetes bei der Tochter, eines T2D mit einem HbA1c von 9 % beim Vater und einer gestörten Glukosetoleranz bei der Großmutter (154). Dies macht deutlich, dass nicht allein die funktionelle Einschränkung der resultierenden, mutierten Proteine, sondern auch die Allelexpression (Penetranz) oder andere, noch zu definierende, protektive genetische Mechanismen und Umweltfaktoren einen entscheidenden Einfluss auf die klinische Ausprägung haben.

Seit einigen Jahren gehört *ABCC8* auch zur Liste der potenziellen MODY-Gene (MODY 12). Bowman et al. haben bei 85 Probanden, die negativ auf Mutationen der Gene *HNF1A/HNF4A* getestet worden waren, das *ABCC8*- und *KCNJ11*-Gen sequenziert. Bei 8 % der Kohorte fanden sich Mutationen im *ABCC8*-Gen, wobei ein Teil bereits in Zusammenhang mit TNDM oder PNDM beschrieben war (223). Mindestens eine dieser Mutationen entstand de novo, was verdeutlicht, dass nicht immer eine positive Familienanamnese vorhanden sein muss (223).

Bei unseren 3 Patienten mit heterozygoten Defekten im *ABCC8*-Gen zeigten sich zwei verschiedene Mutationen. Eine dieser Mutationen (p.Tyr539Cys) fand sich bei den Probanden 2 und 3 und führt zu einem Austausch von Tyrosin zu Serin in Position 539 in der zehnten Transmembrandomäne des Proteins. Sie wird in verschiedenen Datenbanken (MutationTaster, SIFT) als pathogen (disease causing) bewertet. In der Datenbank dbSNP (rs193922397) gibt es interessanterweise einen Eintrag zu einem Patienten mit dieser Mutation und dem Auftreten eines neonatalen Diabetes. Die Form und der Verlauf dieses Patienten sind leider nicht weiter spezifiziert. Die unterschiedlichen Manifestationen als früher T2D bei unseren Patienten und NDM in dem anderen Fall, würden jedoch erneut die phänotypische Variabilität von Patienten mit *ABCC8*-Mutation verdeutlichen.

Die zweite Mutation (p.Glu612Asp) ist eine neue Variante, die bisher noch nicht beschrieben worden ist, in verschiedenen Datenbanken jedoch auch als vermutlich pathogen angegeben wird.

Eine erfolgreiche molekulargenetische Diagnose hat bei Patienten mit *ABCC8*-Mutation eine große therapeutische Relevanz. Wie am Beispiel von zwei Patienten unserer Kohorte deutlich wird, kann bei adipösen Patienten zunächst ein diätischer Therapieversuch unternommen werden. Im vorherigen Teil der Diskussion wurde bereits ausführlich der Zusammenhang zwischen BMI und Glukoseregulation dargestellt und gezeigt, dass eine Gewichtsreduktion zu einer Normalisierung des Glukosestoffwechsels führen kann. Bei Scheitern einer diätischen Therapie ist der Einsatz von Sulfonylharnstoffen ein hervorragendes Beispiel personalisierter Medizin. Sie binden an den Rezeptor SUR1 (codiert durch *ABCC8*) des ATP-abhängigen Kaliumkanals, schließen ihn und stimulieren dadurch die Insulinsekretion (161). Warum Patienten unterschiedlich gut auf diese Therapie ansprechen, ist Gegenstand aktueller Forschung. Es konnte gezeigt werden, dass ein höherer HbA1c, höherer BMI sowie eine längere Diabetesdauer zum Zeitpunkt der Umstellung von Insulin auf Sulfonylharnstoffe eher zu einem Misserfolg der Therapie führen können (226). Dies unterstreicht, dass eine frühzeitige Diagnose und ggf. ein sofortiger Therapiebeginn von entscheidender Bedeutung sind.

#### 5.1.3.2.2. GCK

Das Gen *GCK* kodiert für das Enzym Glukokinase, das eine Schlüsselrolle in der Insulinsekretion spielt und häufig als „Glukosesensor“ der Betazelle beschrieben wird. Personen mit einer Mutation im *GCK*-Gen präsentieren sich klinisch häufig mit einer stabilen und milden Nüchternhyperglykämie (100-140 mg/dl), die von Geburt an besteht, und einem HbA1c im Bereich von 5,6-7,8 % (227). Im OGTT kommt es zu einem moderaten Anstieg des Blutzuckers, der nach 120 Minuten in 70 % der Fälle unter 54 mg/dl und in 90 % der Fälle unter 83 mg/dl liegt (228). Personen mit einem *GCK*-MODY sind meist asymptomatisch und werden häufig im Rahmen einer Routineuntersuchung auffällig.

Der Patient mit einer *GCK*-Mutation in unserer Pilotkohorte präsentierte sich mit einem erhöhten Nüchternblutzucker von 112 mg/dl und einem typischen OGTT-Verlauf mit einem 120-Minuten-Glukosewert von 140 mg/dl. Der Blutzucker ging im gesamten OGTT-Verlauf nicht über 184 mg/dl hinaus. Der HbA1c-Wert lag mit 6,5 % im zu erwartenden Bereich.

Der *GCK*-MODY ist mit einer Prävalenz von 1:1000 eine der häufigsten MODY-Formen, wobei es mehr als 600 beschriebene *GCK*-Mutationen gibt (134). Die Variante unseres Patienten (p.Thr209Met) ist bekannt und in der Literatur bereits mehrfach in Zusammenhang mit dem Auftreten eines MODY Typ 2 beschrieben (229, 230). Laut einer Studie haben bis zu 40-50 % aller KiJu mit asymptomatischer Hyperglykämie einen MODY 2 (231). Häufig finden sich in der Familienanamnese Fälle von T2D oder Gestationsdiabetes bei den Eltern oder Großeltern. Auch in unserem Fall zeigten sich bei klinischer und genetischer Untersuchung der Familie dieselbe Mutation sowie leicht erhöhte Blutzuckerspiegel beim normalgewichtigen Zwillingbruder (Daten nicht dargestellt).

Trotz lebenslang leicht erhöhter Blutzuckerspiegel treten mikro- und makrovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit *GCK-MODY* nur sehr selten auf (232). Obwohl diese Patienten vor der genetischen Diagnose häufig mit oralen Antidiabetika oder Insulin therapiert werden, ist eine medikamentöse Therapie in den wenigsten Fällen indiziert (227). Deswegen ist eine molekulargenetische Diagnose von entscheidender Bedeutung, um eine überflüssige pharmakologische Behandlung zu verhindern und die begründete Entscheidung einer ausschließlich diätischen Therapie zu treffen.

#### 5.1.3.2.3. **PTF1A/GLI2**

Bei der Probandin 5 zeigten sich zwei heterozygote Mutationen, die in Zusammenhang mit der Entstehung eines frühen T2D stehen könnten.

Das Gen *PTF1A* kodiert für einen Transkriptionsfaktor, der eine Schlüsselrolle in der Pankreasentwicklung und Neurogenese des Cerebellums spielt. Homozygote Mutationen im *PTF1A*-Gen führen zu einer Agenesie sowohl von Pankreas als auch vom Kleinhirn und betroffene Säuglinge werden durch einen PNDM und eine Mikrozephalie auffällig (233). Neben Mutationen, die direkt im *PTF1A*-Gen liegen, zeigten Weedon et al., dass verschiedene homozygote Mutationen in einem Enhancer des *PTF1A*-Gens für eine isolierte Pankreasagenesie verantwortlich sein können (234). Interessanterweise scheint der Phänotyp dieser Patienten jedoch – ähnlich wie bei Mutationen im *ABCC8*-Gen – sehr variabel zu sein. In einer Fallstudie beschreiben Gonc et al. zwei Schwestern mit derselben homozygoten *PTF1A*-Enhancer-Mutation (235). Eine Schwester litt aufgrund einer Pankreasagenesie von Geburt an unter einem PNDM und einer exokrinen Pankreasinsuffizienz, wohingegen die andere Schwester erst im Alter von 9 Jahren durch erhöhte Blutzuckerwerte und einen HbA1c von 6,6 % auffällig wurde (235).

Die heterozygote Variante unserer Patientin (p.Ala167Thr) ist in dieser Form bisher nicht als Ursache eines T2D beschrieben worden. Allerdings lassen die Rolle von *PTF1A* sowie die vorliegende Insulinsekretionsstörung der Patientin einen Zusammenhang vermuten.

Neben der Variante im *PTF1A*-Gen fand sich bei der Patientin eine vermutlich pathogene Mutation von *GLI2* (p.Arg1382His). Shi et al. haben gezeigt, dass *GLI2* im Rahmen eines Hedgehog-Signalwegs an der Inhibierung der Adipogenese beteiligt ist und dadurch die Glukosetoleranz und Insulinsensitivität verbessert (236). Gleichzeitig liegt ein 2018 identifizierter T2D-Risikolokus (rs12617659) nahe dem *GLI2*-Gen auf Chromosom 2 (237). In Betazellen führt ein künstlich erhöhtes Hedgehog-Signal durch persistierende *GLI2*-Aktivierung zu einer gestörten Betazellfunktion, vermutlich durch Entdifferenzierung reifer Betazellen (238). Parallel führen Störungen im Hedgehog-Signalweg zur beschleunigten Entwicklung einer Fettlebererkrankung (239) sowie zu einer Insulinresistenz unter High-Fat-Diet (240). Diese Mechanismen, allein oder in Kombination, könnten die Prädisposition unserer adipösen Patientin zur Entwicklung eines frühen T2D erklären.

### 5.1.3.3. Monogene vs. oligogene vs. polygene Vererbungsmechanismen

Neben monogenen Defekten, die oft eindeutig zuzuordnen sind, haben wir exemplarisch an einem Familienstammbaum gezeigt, dass auch oligogene Vererbungsmechanismen eine Rolle bei der Entstehung eines T2D im Kindes- und Jugendalter spielen könnten. In der vorliegenden Familie konnten als pathogen bewertete Mutationen der Gene *DOCK1*, *SH3BP2* sowie *HDAC8* identifiziert werden.

Diese Gene werden relativ hoch in pankreatischen Betazellen exprimiert und bezüglich der Histondeacetylase HDAC4 konnte kürzlich ein Zusammenhang zu nicht-immunem Diabetes gezeigt werden (241). Dagegen können heterozygote *HDAC8*-Mutationen zum Cornelia-de-Lange-Syndrom ohne explizitem Diabetes-Phänotyp führen. Ebenso vermitteln Mutationen in *SH3BP2* den „Cherubinismus“, ein autoinflammatorisches Syndrom mit Überaktivität von Makrophagen und Osteoklasten und mit unter anderen schweren Gesichtsfehlbildungen (242). Zu *DOCK1* ist bisher vor allem sein Effekt auf die Reifung von Schwannschen Nervencheiden bekannt (243). In der Summe wird erst die Analyse seltener genetischer Varianten in sehr viel größeren Kohorten mit gestörter Betazellfunktion helfen, die komplexen Vorgänge jenseits eindeutiger, monogener Erbgänge zu verstehen.

Bei Betrachtung der aktuellen Studienlage zur Pathophysiologie des T2D im Kindes- und Jugendalter lässt sich feststellen, dass das Verständnis weit hinter dem der Pathogenese im Erwachsenenalter zurückliegt. GWAS haben einen guten Einblick in die genetische Architektur des T2D bei Erwachsenen gegeben und mehr als 80 Risikoallele in Hinblick auf die Entstehung eines T2D identifiziert (99). Dabei ist das Ausmaß der Polygenität sowie die kleine Effektstärke einzelner Genvarianten, die das Diabetesrisiko um etwa 5-40 % erhöhen, deutlich geworden. Das Risiko an einem T2D oder einer Adipositas zu erkranken scheint v. a. durch das Vorhandensein vieler und relativ häufig auftretender Genvarianten im Zusammenspiel mit Umweltfaktoren bestimmt zu sein (244). Erst mit immer größer werdender Studienpopulation wird auch die Entdeckung seltenerer Genvarianten mit größerem Effekt auf die Krankheitsentstehung möglich. Ergebnisse aus GWAS führen zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund der Identifizierung von Risikoallelen mit unklarer Effektstärke jedoch selten zur Anwendung einer personalisierten und auf die Pathophysiologie ausgerichteten Therapie (244).

In Hinblick auf die Entstehung des T2D bei KiJu scheint es neben einigen Parallelen auch Unterschiede im Vergleich zum Erwachsenenalter zu geben. In der Adoleszenz ist die Manifestation eines T2D noch stärker als bei Erwachsenen an das Vorliegen einer Adipositas gekoppelt. Da jedoch nicht alle KiJu mit extremer Adipositas eine Störung des Glukosestoffwechsels zeigen, scheint auch hier die genetische Komponente sehr groß zu sein (245).

In einigen Studien wurden Risikoallele, die in GWAS bei Erwachsenen mit der T2D-Entstehung assoziiert waren, bei KiJu untersucht. Diese sind jedoch in sehr speziellen Populationen

getestet worden und deswegen nur bedingt auf die kaukasische Bevölkerung übertragbar. So konnten in einer Studienkohorte mexikanischen Ursprungs 5 SNPs identifiziert werden, die das Risiko für einen T2D im jungen Alter erhöhen (246). Des Weiteren ist bekannt, dass das Risikogen *TCF7L2* mit einem erheblichen T2D-Risiko bei Jugendlichen afrikanisch-amerikanischen Ursprungs einhergeht (247). Diese Ergebnisse lassen – ähnlich wie bei Erwachsenen – den Einfluss gängiger Risikovarianten im Sinne einer polygenen Vererbung vermuten, es sind diesbezüglich jedoch weitere Studien notwendig.

Als weitere Ursache eines T2D bzw. MODY wurden monogene Diabetesformen in den vorangegangenen Abschnitten bereits ausführlich diskutiert. Bis zu 4 % aller Kiju mit Diabetes sind von monogenen Formen betroffen (134). Damit liegt der Anteil höher als bei der Manifestation eines Diabetes im Erwachsenenalter, wo dieser mit etwa 0,7 % angegeben wird (248).

Die komplette Sequenzierung der kodierenden (Exom) und kompletten Gensequenz (Genom) könnte die Lücke zwischen häufigen Varianten mit minimaler Effektstärke in Array-basierten GWAS und seltenen Mutationen mit starkem Effekt auf die resultierenden Proteine schließen helfen. Allerdings wird eine geschätzte Zahl von 75.000-185.000 sequenzierten und phänotypisierten Probanden erforderlich sein, um das Spektrum mittel-seltener Varianten analysieren zu können (249).

Dass auch oligogene Kombinationen zur Entstehung eines T2D beitragen können, ist bisher nur in Einzelfällen gezeigt worden. Der in dieser Arbeit dargestellte Familienstammbaum macht deutlich, dass innerhalb einer Familie mehrere Kandidatengene mit vermutlich relevanter Effektstärke vorliegen können. Während die Diabetes-Diagnose bei den Eltern erst im Erwachsenenalter gestellt wurde, ist die Manifestation eines frühen T2D sowie weiterer phänotypischer Merkmale (Hypertriglyceridämie, Adipositas) bei den Nachkommen wahrscheinlich auf das Vorliegen mehrerer heterozygoter Genvarianten zurückzuführen.

Insgesamt scheint der Verlauf eines T2D im jungen Alter schneller fortzuschreiten als bei Erwachsenen, was zum einen auf eine hormonelle Umstellung im Rahmen der Pubertät zurückzuführen ist und zum anderen auf eine höhere genetische Komponente hindeuten könnte. Die Abnahme der Betazellfunktion beträgt bei Kiju bis zu 35 %/Jahr und liegt damit deutlich höher als im Erwachsenenalter (211, 213). Interessanterweise scheinen die meisten Kandidatengene, die als häufige Genvarianten über GWAS identifiziert wurden, die Insulinsekretion zu regulieren (99). Dies zeigt, dass die Betazellfunktion im Vergleich zur Insulinsensitivität wesentlich stärker durch genetische Faktoren beeinflusst wird und eine genetische Untersuchung von Kiju mit extrem niedriger Insulinsekretion sowie gestörtem Glukosestoffwechsel indiziert ist.

Zusammenfassend wurde im genetischen Teil dieser Arbeit gezeigt, dass in einer Gruppe adipöser KiJu mit ausgeprägter Insulinsekretionsstörung ein relevanter Anteil monogener Diabetesformen zu finden ist. Von 39 Patienten mit IGR und Hinweis auf Insulinsekretionsstörung, wurden 12 KiJu genetisch untersucht. Bei 40 % konnte eine molekulargenetische Diagnose gestellt werden. Auf die Gesamtkohorte gerechnet, entspricht dies einem Anteil von etwa 1,7 % mit monogenen Defekten. Dabei waren v. a. Gene, die in engem Zusammenhang mit der Insulinsekretion und Pankreasentwicklung stehen, von pathogenen Mutationen betroffen. Die Diagnose einer monogenen Diabetesform ist hinsichtlich der Therapie von großer Relevanz und kann die Entscheidung einer diätischen bzw. die Umstellung zu einer medikamentösen Therapie (z. B. mit Sulfonylharnstoffen bei *ABCC8*-Mutation) beeinflussen. Monogene Diabetesformen präsentieren sich phänotypisch sehr heterogen und verschiedene Mutationen derselben Gene können zur Manifestation unterschiedlicher Diabetesformen führen.

Neben einer monogenen Entstehung konnte anhand eines beispielhaften Familienstammbaums dargestellt werden, dass bei positiver Familienanamnese und pathogenen Varianten in mehreren Kandidatengen eine oligogene Diabetesentstehung vorliegen könnte.

Die Pathogenese des T2D im Kindes- und Jugendalter unterscheidet sich vom polygenen und stark durch Umweltfaktoren beeinflussten T2D bei Erwachsenen. Unsere Pilotstudie hat gezeigt, dass in einer Kohorte adipöser KiJu mit IGR und Hinweis auf eine Insulinsekretionsstörung eine große genetische Komponente vorliegt. Um das Verständnis diesbezüglich zu vergrößern, sind weitere Studien zum genauen Mechanismus und Beitrag verschiedener pathophysiologischer Prozesse notwendig.

## **5.2. Diskussion der Methoden, Limitationen und methodische Einschränkungen**

### **5.2.1. Die Patientenkohorte**

Die untersuchte Patientenkohorte in dieser Arbeit umfasste n=903 übergewichtige und adipöse KiJu, die in der Adipositassprechstunde des interdisziplinären SPZ zur Abklärung und Therapie ihrer Adipositas überwiesen bzw. vorstellig wurden. Damit handelt es sich nicht um eine Studienkohorte, vielmehr wurden alle Patienten in die Auswertung eingeschlossen, die in diesem Zeitraum vorstellig wurden und bei denen ein OGTT durchgeführt wurde (primär retrospektive Beobachtungsstudie). Dadurch konnte kein fester Untersuchungszeitpunkt festgelegt werden und es fehlen einzelne Patientendaten, die sich im Nachhinein nicht mehr erheben lassen. Des Weiteren handelt es sich um eine vorselektierte Gruppe in den extremen Bereichen der Adipositas mit erwartungsgemäß hoher Prävalenz metabolischer Risikofaktoren. Das Geschlechterverhältnis war sowohl in der Gesamtkohorte als auch in den

Untergruppen ausgeglichen. Bestehende Altersunterschiede bei der Bildung von Risikogruppen fielen durch Verwendung altersadaptierter Referenzwerte (sofern vorhanden) nicht ins Gewicht.

Bei Gegenüberstellung der Risikogruppe von KiJu mit gestörter Glukoseregulation im Vergleich zum Rest der Gesamtgruppe fiel ein deutlich höherer BMI-SDS der Risikogruppe auf. Es sollte bei der Betrachtung nicht außer Acht gelassen werden, dass die Morbidität generell mit dem Gewicht (BMI-SDS) ansteigt und auffällige klinische Charakteristika von KiJu mit IGR nicht allein auf eine Störung des Glukosestoffwechsels zurückzuführen sind.

Die Bildung von Tertilen auf Grundlage der AUC<sub>ges</sub> (Ins/Glu) als Surrogatparameter für die Betazellfunktion hat gewisse methodische Limitationen. Zwar gelingt dadurch eine Abgrenzung der Spitze mit hoher Insulinresistenz und ausreichender Sekretion, jedoch befinden sich im unteren Tertil der Betazellausschüttung sowohl KiJu mit verhältnismäßig gutem metabolischen Status und geringer „benötigter Insulinmenge“ als auch KiJu mit bereits vorhandener Dekompensation der Betazellfunktion. Allerdings kann eine niedrige Insulinsekretion im Stadium noch normaler Glukosetoleranz bereits Hinweis auf ein hohes Potenzial zur Entwicklung eines T2D oder aber Hinweis auf eine vorliegende genetisch bedingte Prädisposition sein (76).

Im longitudinalen Verlauf stellt sich häufig, wie auch in anderen Studien beschrieben (170), bei mangelnder Compliance nur ein geringer Prozentsatz der KiJu zum Follow-up mit regelmäßiger Kontrolle des Glukosestoffwechsels mittels OGTT vor. Hier kann ein gewisser Bias nicht ausgeschlossen werden, da KiJu mit besserer Therapieadhärenz und Gewichtsreduktion im Verlauf ggf. einen größeren Anteil der longitudinalen Kohorte ausmachen. Außerdem ist der Follow-up-Zeitraum mit 12 Monaten relativ kurz gewählt. Zur weiteren Beurteilung der Entwicklung von Betazellfunktion und Insulinresistenz wäre ein längerer Beobachtungszeitraum interessant. Andererseits scheint eine Betazelldekomensation mit Entwicklung einer Insulinsekretionsstörung im KiJu-Alter schneller als bei Erwachsenen vorzustattenzugehen (211, 212) und auch in diesem kurzen Zeitraum wurde die hohe Dynamik des Glukosestoffwechsels im jungen Alter evident.

### **5.2.2. Der OGTT als diagnostisches Medium**

Die Beurteilung des Glukosestoffwechsels der KiJu erfolgte im Rahmen der Adipositasprechstunde bei gegebener Indikation (siehe 3.2.1.1) mittels Durchführung eines OGTT mit Bestimmung von Glukose- und Insulinwerten. Anhand der Glukosewerte wurde dann die Unterteilung in NGT, IGT und T2D gemäß den Referenzwerten der ADA (siehe 3.2.1.1) durchgeführt. Bei der Beurteilung des OGTT existieren keine Richtwerte für die Insulinspiegel, wodurch ein wesentlicher pathophysiologischer Mechanismus bei der Diabetesentstehung außen vor gelassen wird. Roth et al. zeigten in einer Studie, dass der Quotient aus 30 min/120 min-Insulinspiegel des OGTT eine sehr viel höhere Sensitivität und Spezifität in

der Detektion eines Prädiabetes als der HbA1c aufweist (250), was verdeutlicht, dass Referenzwerte für Insulin durchaus sinnvoll wären. Auch insgesamt ist die Diagnostik mittels OGTT wesentlich sensitiver und spezifischer als die alleinige HbA1c-Messung und sollte deswegen im KiJu-Alter bevorzugt werden (251).

Bei der Durchführung des OGTT selbst ist auf einen exakten Ablauf gemäß WHO-Richtlinie zu achten. Das Nichteinhalten der kohlenhydratreichen Diät, der 10-stündigen Nüchternperiode oder eine erhöhte körperliche Aktivität während des Tests können zu falschen Testergebnissen führen. Die orale Aufnahme von Glukose im Rahmen der Testdurchführung ahmt die natürliche Physiologie, wie sie im Rahmen einer Mahlzeit auftritt, deutlich besser nach als andere Tests. Jedoch tragen dadurch individuelle Faktoren wie die Magenentleerung, die Glukoseaufnahme im Gastrointestinaltrakt und die Sekretion von Inkretinen zu einer größeren Variabilität der Testergebnisse bei (116). Diese hohe Variabilität und in Studien teilweise eingeschränkte Reproduzierbarkeit von OGTT-Ergebnissen lässt die Beurteilung als sensitiver, jedoch insgesamt wenig spezifischer Test zu (252, 253). Bei asymptomatischen Patienten mit einer IGT oder einem T2D im OGTT sollte die Diagnose deswegen mittels Durchführung eines zweiten Tests bestätigt werden.

Wie sich in unserer Kohorte sowie in anderen Studien gezeigt hat, würde durch eine alleinige Bestimmung der Nüchternglukose ein Großteil der KiJu mit IGT und T2D nicht diagnostiziert und somit ein frühes therapeutisches Eingreifen verhindert werden, was die enorme Bedeutung des OGTT als einen guten Screeningtest hervorhebt (25, 252).

### **5.2.3. Indices zur Abschätzung von Betazellfunktion und Insulinresistenz**

Da die hyperinsulinämisch-euglykämische Clamp-Technik als Goldstandard für die Bestimmung von Insulinresistenz und Betazellfunktion in der klinischen Routine nicht durchführbar ist (110), dienen Indices aus Glukose- und Insulinwerten im Nüchternzustand und während des OGTT als Surrogatparameter. Für den weit verbreiteten R-HOMA existieren von Allard et al. alters- und geschlechtsspezifische Normwerte (113, 254). Allerdings liegen diese Normwerte nur für drei Altersklassen vor, wobei ein Index oberhalb der 95. Perzentile als Hinweis auf eine IR gilt. Die Berechnung des HOMA-IR aus Nüchternwerten ist einfach durchzuführen und gibt Hinweis auf die hepatische Insulinresistenz, da sich die basale Insulinkonzentration v. a. auf die hepatische Glukoseproduktion auswirkt (254). Der Vergleich mit dem euglykämisch-hyperinsulinämischen-Clamp hat verschiedene Ergebnisse von schlechter ( $R=0,24$ ) bis exzellenter ( $R=0,92$ ) Korrelation ergeben und ist sehr abhängig von der Einhaltung strenger Rahmenbedingungen (116). Sowohl die ESPE als auch der Original-Autor Matthews empfehlen den HOMA-Index nicht als Grundlage für individuelle Therapieentscheidungen zu verwenden (112, 117).

Besser scheint der Matsuda-Index mit Werten von  $R=0,74-0,78$  zu korrelieren (255, 256). Dieser Index gibt Aufschluss über die periphere Insulinresistenz von Muskel- und Fettgewebe

(114) und wird aus Insulin- und Glukosewerten über den gesamten OGTT-Verlauf berechnet (115). Leider existieren nur Referenzwerte für präpubertäre Kinder, so dass in unserer Kohorte mit älteren KiJu keine Vergleichswerte zu Rate gezogen werden konnten.

Neben der Insulinresistenz kam die Berechnung der AUC<sub>Ges</sub> (Ins/Glu) als Surrogatparameter für die Betazellfunktion zum Einsatz, da diese einen wichtigen Pathomechanismus bei der Entwicklung eines T2D im KiJu-Alter darstellt. In einer Studie von Herzberg-Schäfer et al. wurden verschiedene Indices der Betazellfunktion sowie der HOMA-IR berechnet, um deren Assoziation und Validität bei Patienten mit bekanntem SNP, und somit Prädisposition für eine Störung der Glukose- und Inkretin-stimulierten Insulinsekretion zu testen. Dabei zeigte sich, dass die meisten Insulinsekretions-Indices 3-6 der getesteten SNPs identifizieren konnten, wohingegen der HOMA-Index nur einen Single Nucleotide Polymorphism (SNP) identifizierte (119). In Bezug auf die Reproduzierbarkeit von Indices der Betazellfunktion zeigte eine Studie, dass Indices wie die AUC<sub>Ges</sub> (Ins/Glu), die sich aus Werten über den gesamten OGTT-Verlauf berechnen, eine deutlich geringere Variabilität und somit höhere Spezifität haben (253). Leider existieren, wie auch für die Insulinwerte im OGTT-Verlauf, für diese Indices keine Referenzwerte.

Wie bereits im vorangehenden Teil der Arbeit beschrieben und diskutiert, wurde ein oraler Disposition Index (ISSI-2) als Produkt aus Matsuda-Index und AUC<sub>Ges</sub> berechnet, da somit beide pathophysiologischen Grundpfeiler bei der Entstehung eines T2D miteinander kombiniert werden. Der ISSI-2 hat in Studien Korrelationen zum eigentlichen Disposition Index gezeigt und war anderen Disposition-Indices aus OGTT-Werten überlegen (124).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für verschiedene Indices gute Korrelationen zum hyperinsulinämisch-euglykämischen Clamp gemessen wurden, aufgrund hoher Variabilität mit vielen Einflussfaktoren die klinische Aussagekraft für individuelle Therapieentscheidungen jedoch eingeschränkt ist. In klinischen Studien stellen die Indices aber gute Surrogatparameter dar und bieten auf den einzelnen Patienten bezogen einen validen Anhaltspunkt (116).

#### **5.2.4. Diagnostik der Adipositas und assoziierter Komorbiditäten**

Da der BMI ein akzeptables Maß für die Gesamt-Körper-Fett-Masse sowohl im Erwachsenen- als auch im KiJu-Alter darstellt und von der AGA empfohlen wird (siehe AGA S2-Leitlinie), kam er in unserer Kohorte zur Definition von Übergewicht und Adipositas zur Anwendung (s. 3.2.1.3). Der BMI wird in der Entwicklung durch physiologische Veränderungen der prozentualen Körperfettmasse beeinflusst und muss daher anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten beurteilt werden. Durch den vom Robert-Koch-Institut durchgeführten Kinder- und Jugend-Gesundheitssurvey (2003-2006) konnten basierend auf einer großen, bundesweit repräsentativen Stichprobe überregionale BMI-Perzentilwerte für das KiJu-Alter erstellt werden (257). Obwohl sich diese Werte prinzipiell

besser für ein nationales Monitoring von Übergewicht und Adipositas eignen würden, spiegeln sie bereits die zu dieser Zeit beobachtete Übergewichtsepidemie in Deutschland wider. Deswegen empfehlen das RKI und die AGA weiterhin die Verwendung der Perzentilen von Kronmeyer-Hauschild (5), die auf einem methodisch heterogenen Datensatz aus den Jahren 1985-1999 basieren (257). Die AGA empfiehlt die Verwendung des 90. bzw. 97. Perzentils zur Definition von Übergewicht bzw. Adipositas, obwohl diese Werte zunächst rein statistisch gewählt sind (siehe AGA-S2-Leitlinie). Dadurch ist jedoch ein nahezu kontinuierlicher Übergang zum Erwachsenenalter mit 25 bzw. 30 kg/m<sup>2</sup> als risikobezogene Grenzwerte möglich. Der BMI ist ein einfach zu erhebender Wert, der jedoch nicht den Anteil an Muskelmasse oder Körperwasser sowie die Fettverteilung berücksichtigt. Dies kann dazu führen, dass die Prävalenz einer Adipositas bei KiJu mit hoher Muskelmasse über- und andersherum bei KiJu mit reduzierter Muskelmasse aufgrund körperlicher Inaktivität unterschätzt wird (258). Insgesamt scheint der BMI eine gute Spezifität bei jedoch eingeschränkter Sensitivität aufzuweisen und sollte im klinischen Setting ggf. durch exaktere Methoden zur genauen Ermittlung des prozentualen Körperfetts (z. B. DEXA) ergänzt werden (258).

Der Fettstoffwechsel wurde gemäß Empfehlungen der AGA mittels Bestimmung eines Nüchtern-Lipidstatus (Gesamt-Cholesterin, LDL, HDL und Triglyceride) untersucht und nach Richtwerten der APS beurteilt. Leider existieren keine internationalen Standards für die Diagnostik von Fettstoffwechselstörungen und Normwerte variieren zwischen den Populationen, was eine Vergleichbarkeit erschwert. Außerdem sind Cut-Off-Werte nur eingeschränkt anwendbar, da sich Therapieempfehlungen abhängig von kardiovaskulär relevanten Begleiterkrankungen unterscheiden. Wie auch in Hinblick auf den Glukosestoffwechsel sollten regelmäßige Verlaufskontrollen des Lipidstatus erfolgen, da v. a. für die LDL-Werte eine relevante intraindividuelle Variabilität gezeigt wurde (259).

Die Blutdruckwerte wurden anhand alters- und geschlechtsspezifischer Perzentilen auf Grundlage der KiGGS-Studie (2003-2006) beurteilt, wobei ein Wert über der 95. Perzentilen als Hypertonus gilt (167). Dabei sind ambulante Messungen kritisch zu sehen, da die so genannte „Weißkittel-Hypertonie“ auch bei Einhaltung von Ruhebedingungen und Mehrfachmessungen nicht auszuschließen ist. Erhöhte Werte im ambulanten Setting sollten Messwiederholungen über mind. 2 Wochen bzw. eine 24-Stunden-Blutdruckmessung zur Folge haben. Dies konnte in unserer Studie jedoch nicht berücksichtigt werden und stellt eine mögliche Erklärung für die im Vergleich zu anderen Studien hohe Prävalenzrate einer arteriellen Hypertonie bei den KiJu unserer Kohorte dar.

Die NAFLD als Komorbidität der Adipositas wurde durch die Bestimmung der Transaminasen in Bezug auf Veränderungen des Leberstoffwechsels untersucht. Erhöhte Transaminasen sind in Hinblick auf das Vorliegen einer NAFLD jedoch wenig spezifisch und erfordern den

Ausschluss anderer Ursachen (Infektionen, Medikamente, Autoimmunerkrankungen, metabolische und endokrinologische Erkrankungen). Ähnlich wie bei den Fettstoffwechselfparametern existieren keine internationalen Diagnostik-Standards und Referenzwerte, so dass in der vorliegenden Arbeit ALT- und AST-Werte  $>40$  U/l als pathologisch definiert wurden. Molleston et al. zeigten, dass eine erhöhte ALT nur eine moderate Sensitivität in Hinblick auf die Diagnose einer NAFLD hat (260). In Leberbiopsien wurden auch bei KiJu mit normalen ALT-Werten histologische Auffälligkeiten gefunden und bei moderat erhöhten Werten lag in einigen Fällen bereits eine fortgeschrittene Fibrose vor (260). Allerdings waren die Grenzwerte in dieser Studie deutlich höher gewählt, was für den im Vergleich niedrigen Cut-Off-Wert von 40 U/l in unserer Kohorte spricht.

### **5.2.5. Pilotkohorte und genetische Untersuchung**

Der Genetikteil dieser Arbeit umfasste eine kleine Pilotkohorte von 12 Patienten. Diese Patienten zeigten im OGTT eine extrem niedrige Insulinsekretion, eine gestörte Glukoseregulation und häufig eine positive Familienanamnese für T2D. Da keine validierten Referenzwerte oder Perzentilen für den Verlauf des Insulinspiegels im OGTT vorliegen, wurde mit 200 mU/l in unserer Pilotstudie ein nicht validierter Cut-Off gewählt. Von allen KiJu mit IGR lagen nur 39 Patienten mit dem Insulinspiegel während des gesamten OGTT unter der Grenze von 200 mU/l. Die Grenze von 200 mU/l wurde abweichend zur Einteilung der Patientengruppe in Tertile nach AUC<sub>ges</sub> gewählt, da zum Zeitpunkt der Studie bereits bekannte Patienten mit monogener Diabetesformen (n=6, Mutationen in den Genen GCK oder HNF- $\alpha$ ) durch ähnliche niedrige Insulinwerte im OGTT aufgefallen waren. Durch diesen Cut-Off wurde im Sinne einer klein angelegten Pilotstudie eine überschaubare Patientengruppe mit begründetem Verdacht auf das Vorliegen einer genetisch bedingten Insulinsekretionsstörung definiert. Im Rahmen einer größer angelegten Studie wäre die Untersuchung von Patienten mit auffälligen Indices der Insulinsekretion (AUC<sub>ges</sub>, ISSI-2) sicherlich sinnvoll.

Zudem wird durch die genetische Diagnostik von Patienten mit Insulinsekretionsstörung auf pathophysiologischer Ebene nur ein Aspekt betrachtet. Eine genetische Diagnostik und Gegenüberstellung von KiJu mit extremer Insulinresistenz wären ebenso interessant und notwendig.

Die gezielte Anreicherung von mehreren Genomregionen im Rahmen eines Targeted Enrichment wurde als Methode zur Detektion monogener Diabetesformen bereits in mehreren Studien bestätigt (156, 248, 261). Durch Entwicklung eines individualisierten Genpanels ist eine schnelle und genaue Untersuchung auf das Vorliegen von Mutationen in bestimmten Kandidatengenomen möglich. Da deutlich mehr Gene als in der herkömmlichen Sanger-Sequenzierung abgedeckt werden, kann so bei vielen vorher negativ getesteten Patienten eine Diagnose gestellt werden (156, 261).

Nachteile sind die fehlende Abdeckung von Intronsequenzen sowie bisher nicht bekannter bzw. mit Diabetes assoziierter Gene (261). Dies wäre im Rahmen einer vollständigen Genomsequenzierung (WGS) möglich. Allerdings erhält man beim WGS eine große Anzahl an Genvarianten unklarer Signifikanz, die im Nachhinein die Analyse und Interpretation der Ergebnisse erschweren (157).

Johansson et al. haben bei 9 Patienten, die mittels Sanger-Sequenzierung negativ auf die üblichen MODY-Formen getestet worden waren, eine vollständige Exomsequenzierung und Analyse in Hinblick auf 111 Gene, die mit Störungen des Glukosestoffwechsels assoziiert sind, durchgeführt. Bei 3 von 9 Patienten konnte eine pathogene Mutation in den Genen *ABCC8*, *HNF4A* und *PPARG* gefunden werden (262). Dies verdeutlicht das Potenzial der Methoden im Rahmen des NGS.

### **5.3. Bedeutung der Ergebnisse und Ausblick**

Im ersten Teil dieser Arbeit zeigte sich, dass in einer großen Kohorte adipöser KiJu ein relevanter Anteil an einer gestörten Glukosetoleranz und assoziierten Folgeerkrankungen im Rahmen des metabolischen Syndroms leidet. Dies ist bei Betrachtung auf Bevölkerungsebene von großer Relevanz, da es weltweit etwa 107,7 Millionen adipöser KiJu gibt (Stand 2015) und die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei 23 % liegt (263). Ein erhöhtes Körpergewicht war im Jahr 2015 für etwa 4 Millionen Todesfälle weltweit verantwortlich, wobei fast 70 % auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen waren (264). Persistiert die vorliegende Adipositas bis ins Erwachsenenalter, ist das relative Risiko für die Entwicklung eines T2D fünffach erhöht und es kommt häufig zur Manifestation eines metabolischen Syndroms mit einer arteriellen Hypertonie, einem gestörten Fettstoffwechsel und der frühen Entwicklung einer Atherosklerose (265). Gelingt jedoch eine Normalisierung des Gewichts vor dem Eintritt in die Pubertät, scheint das Risiko für die Entwicklung eines T2D im weiteren Lebensverlauf dem von konstant normalgewichtigen KiJu zu entsprechen (266). Auch das Risiko für die Entwicklung von weiteren Folgeerkrankungen entspricht bei einer frühzeitigen Gewichtsabnahme dem der Normalbevölkerung (265). Dieses Wissen ist von großer Bedeutung, weil es die Dringlichkeit eines frühen Screenings und einer erfolgreichen Therapie der Adipositas unterstreicht. Da auf der Ebene einer individuellen und verhaltensorientierten Adipositas Therapie häufig nur eine geringe Gewichtsreduktion erzielt wird, rücken Präventionsstrategien auf gesellschaftlicher Ebene (Verhältnisprävention) immer mehr in den Fokus. Zum jetzigen Zeitpunkt sind diese jedoch einerseits nur unzureichend vorhanden und andererseits ist ihre Wirkung in Studien bisher kaum untersucht worden (267).

Wie in dieser Arbeit gezeigt wurde, geht insbesondere das Vorliegen einer gestörten Glukoseregulation mit einem ungünstigen metabolischen Status einher und die Identifizierung von KiJu mit einer IGT oder einem T2D ist von großer Relevanz. Die ADA empfiehlt ein Diabetes-Screening bei Vorliegen eines BMI über der 85. Perzentile und weiteren

Risikofaktoren, in der klinischen Routine kommt es jedoch häufig zu einer verspäteten Diagnose und einer Verzögerung des Therapiebeginns (268). Möchte man KiJu mit einer Glukosestoffwechselstörung identifizieren, gibt es hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft von HbA1c im Vergleich zu Grenzwerten im OGTT kontroverse Meinungen (269). Die Durchführung eines OGTT hat jedoch den Vorteil, dass bei Bestimmung von Glukose- und Insulinwerten verschiedene Indices als Surrogatparameter zur Einschätzung der Insulinsensitivität und Betazellfunktion berechnet werden können.

In einer großen Kohorte adipöser KiJu bieten diese Indices ein gutes Medium zur Identifizierung einer Risikopopulation und dienen uns als Grundlage für weitere Untersuchungen. Dabei sollten Insulinresistenz und Betazellfunktion nur im Kontext zueinander betrachtet werden. Die Berechnung des Disposition Index als Produkt dieser beiden Parameter hat gezeigt, dass eine verminderte Insulinsensitivität zunächst durch eine gesteigerte Insulinsekretion ausgeglichen werden kann. Erst bei Verminderung des Disposition Index im Rahmen eines relativen Insulinmangels wird eine Dekompensation des Glukosestoffwechsels und die klinische Manifestation einer IGT oder eines T2D evident.

Unserer Daten haben verdeutlicht, dass KiJu mit ausgeprägter Insulinresistenz jedoch normaler Betazellfunktion im longitudinalen Verlauf ein sehr großes Potenzial zur Normalisierung ihrer Stoffwechsellage haben. Besonders bei diesen Patienten ist eine erfolgreiche Gewichtsabnahme entscheidend, da bereits eine moderate Gewichtsreduktion zu einer Verbesserung des metabolischen Status führen kann (170).

Ein besonderes Augenmerk unserer Studie lag auf der Subgruppe KiJu mit Hinweis auf eine gestörte Betazellfunktion. Diese Patienten präsentierten sich initial im Vergleich zur restlichen Kohorte mit einem besseren metabolischen Status und niedrigerem BMI. Im longitudinalen Verlauf kam es – anders als in der Vergleichsgruppe der KiJu mit hoher Insulinresistenz – nicht zu einer Verbesserung metabolischer Parameter und die Insulinsekretion steigerte sich nicht. Von 39 KiJu mit IGR und besonders niedriger Insulinsekretion wurden 12 Patienten im genetischen Teil dieser Arbeit näher untersucht. In 40 % der Fälle konnten monogenetische Ursachen für eine Insulinsekretionsstörung eindeutig zugeordnet werden. Auf die Gesamtkohorte gerechnet, entspräche das einem Anteil von 1,7 % adipöser KiJu mit monogenen Defekten. Da bisher keine vergleichbaren Studien vorliegen, wäre die Untersuchung einer größeren Kohorte interessant und notwendig.

Der hohe Prozentsatz nachgewiesener Mutationen der Betazellfunktion spricht für eine große genetische Komponente des T2D im Kindes- und Jugendalter. In GWAS konnte bei Erwachsenen mit T2D gezeigt werden, dass der überwiegende Teil der Kandidatengene die Insulinsekretion reguliert (99). Es werden immer mehr Varianten identifiziert, die im Sinne einer polygenen Diabetesentstehung mit geringer Effektstärke zur Manifestation beitragen. Jedoch erklären häufige Varianten nur etwa 10 % der Vererbbarkeit des T2D und es besteht

großer Forschungsbedarf hinsichtlich seltener Genvarianten mit größerer Effektstärke, Gen-Umwelt- sowie Gen-Gen-Interaktionen und epigenetischen Mechanismen (99). Das Verständnis der T2D-Pathogenese wurde maßgeblich durch die Entdeckung monogener Diabetesformen und deren zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen gefördert (270).

Die Identifizierung und erfolgreiche Diagnose der zugrundeliegenden Diabetesform sind hinsichtlich der Therapie von entscheidender Bedeutung. Beispiele in unserer Kohorte sind die Möglichkeit einer Behandlung mit Sulfonylharnstoffen (anstatt Insulin) bei Patienten mit *ABCC8*-Mutation oder die Durchführung einer rein diätischen Therapie bei Vorliegen einer pathogenen Variante im *GCK*-Gen. Außerdem können eine genetische Beratung und ggf. eine weiterführende Untersuchung und Therapieanpassung von Familienangehörigen erfolgen.

In den letzten Jahren wurden neue Sequenzieretechniken im Rahmen des NGS entwickelt, was zur Identifizierung einer immer größer werdenden Anzahl von Genvarianten unklarer Pathogenität führt. Es hat sich gezeigt, dass zunächst als pathogen beschriebene Varianten in MODY-Genen eine inkomplette Penetranz zeigen und abhängig von der Ethnizität sowie weiteren Umweltfaktoren zu einer variablen klinischen Ausprägung führen (271). Eine genaue Phänotypisierung und die Aufdeckung zugrundeliegender Pathomechanismen sind deswegen essentiell.

Diese Arbeit hat verdeutlicht, dass Indices auf Grundlage von OGTT-Daten dabei helfen können, eine Risikopopulation mit gestörter Betazellfunktion und einem hohen Prozentsatz monogener Diabetesformen zu identifizieren. Dadurch wird das Verständnis des T2D bei KiJu gefördert und ggf. eine individualisierte Therapie ermöglicht. In Zukunft werden die Identifizierung weiterer Gene und damit verbundener Mechanismen voraussichtlich das Wissen über die Pathophysiologie der Betazelle erhöhen und somit einen Teil zum Verständnis der komplexen Pathogenese des T2D beitragen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Lobstein T, Baur L, Uauy R, TaskForce IIO 2004 Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 5 Suppl 1:4-104.
2. Himes JH, Dietz WH 1994 Guidelines for overweight in adolescent preventive services: recommendations from an expert committee. The Expert Committee on Clinical Guidelines for Overweight in Adolescent Preventive Services. *Am J Clin Nutr* 59:307-316.
3. Poskitt EM 1995 Defining childhood obesity: the relative body mass index (BMI). European Childhood Obesity group. *Acta Paediatr* 84:961-963.
4. Dietz WH, Robinson TN 1998 Use of the body mass index (BMI) as a measure of overweight in children and adolescents. *J Pediatr* 132:191-193.
5. Kronmeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen H-U, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J 2001 Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 149:807-818.
6. Wang Y, Lobstein T 2006 Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 1:11-25.
7. WHO 2014 Global status report on noncommunicable diseases 2014. WHO.
8. de Onis M, Blossner M, Borghi E 2010 Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr* 92:1257-1264.
9. Wabitsch M, Moss A, Kromeyer-Hauschild K 2014 Unexpected plateauing of childhood obesity rates in developed countries. *BMC Med* 12:17.
10. Moss A, Kunze D, Wabitsch M 2011 [Evidence-based therapy guideline of the German Working Group on Obesity in Childhood and Adolescence]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 54:584-590.
11. Kurth BM, Schaffrath Rosario A 2007 [The prevalence of overweight and obese children and adolescents living in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50:736-743.
12. A S, AK B, S D, A SR 2018 Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends.
13. De Henauw S, Huybrechts I, De Bourdeaudhuij I, Bammann K, Barba G, Lissner L, Marild S, Molnar D, Moreno LA, Pigeot I, Tornaritis M, Veidebaum T, Verbestel V, Ahrens W 2015 Effects of a community-oriented obesity prevention programme on indicators of body fatness in preschool and primary school children. Main results from the IDEFICS study. *Obes Rev* 16 Suppl 2:16-29.
14. WHO 2002 The world health report 2002 - Reducing Risks, Promoting Healthy Life. WHO.
15. Wang G, Dietz WH 2002 Economic burden of obesity in youths aged 6 to 17 years: 1979-1999. *Pediatrics* 109:E81-81.
16. Wolfenstetter SB 2006 [Juvenile obesity and comorbidity type 2 diabetes mellitus (T2 DM) in Germany: development and cost-of-illness analysis]. *Gesundheitswesen* 68:600-612.
17. Lobstein T, Jackson-Leach R 2006 Estimated burden of paediatric obesity and comorbidities in Europe. Part 2. Numbers of children with indicators of obesity-related disease. *Int J Pediatr Obes* 1:33-41.
18. Pigeot I, De Henauw S, Ahrens W 2016 [The IDEFICS primary prevention as a good practice example]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 59:1385-1393.
19. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS 2009 Risk factors and adult body mass index among overweight children: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 123:750-757.

20. Flodmark CE, Lissau I, Moreno LA, Pietrobelli A, Widhalm K 2004 New insights into the field of children and adolescents' obesity: the European perspective. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28:1189-1196.
21. Reinehr T, Wabitsch M, Andler W, Beyer P, Böttner A, Chen-Stute A, Fromme C, Hampel O, Keller KM, Kilian U, Kolbe H, Lob-Corzilius T, Marg W, Mayer H, Mohnike K, Oepen J, Povel C, Richter B, Riedinger N, Schauerte G, Schmahlfeldt G, Siegfried W, Smuda P, Stachow R, van Egmond-Fröhlich A, Weiten J, Wiegand S, Witte S, Zindel V, Holl RW, Group AS 2004 Medical care of obese children and adolescents. APV: a standardised multicentre documentation derived to study initial presentation and cardiovascular risk factors in patients transferred to specialised treatment institutions. *Eur J Pediatr* 163:308-312.
22. Reinehr T, Andler W, Denzer C, Siegfried W, Mayer H, Wabitsch M 2005 Cardiovascular risk factors in overweight German children and adolescents: relation to gender, age and degree of overweight. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 15:181-187.
23. Reinehr T, Wiegand S, Siegfried W, Keller KM, Widhalm K, l'Allemand D, Zwiauer K, Holl RW 2013 Comorbidities in overweight children and adolescents: do we treat them effectively? *Int J Obes (Lond)* 37:493-499.
24. Wabitsch M, Hauner H, Hertrampf M, Muche R, Hay B, Mayer H, Kratzer W, Debatin KM, Heinze E 2004 Type II diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28:307-313.
25. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Tarnow P, Grüters A 2004 Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity -- a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol* 151:199-206.
26. Mameli C, Zuccotti GV, Carnovale C, Galli E, Nannini P, Cervia D, Perrotta C 2017 An update on the assessment and management of metabolic syndrome, a growing medical emergency in paediatric populations. *Pharmacol Res* 119:99-117.
27. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S 2007 The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 369:2059-2061.
28. Friend A, Craig L, Turner S 2013 The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord* 11:71-80.
29. Cook S, Auinger P, Li C, Ford ES 2008 Metabolic syndrome rates in United States adolescents, from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *J Pediatr* 152:165-170.
30. Halley Castillo E, Borges G, Talavera JO, Orozco R, Vargas-Aleman C, Huitron-Bravo G, Diaz-Montiel JC, Castanon S, Salmeron J 2007 Body mass index and the prevalence of metabolic syndrome among children and adolescents in two Mexican populations. *J Adolesc Health* 40:521-526.
31. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA 1998 Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 338:1650-1656.
32. Wunsch R, de Sousa G, Reinehr T 2005 Intima-media thickness in obesity: relation to hypertension and dyslipidaemia. *Arch Dis Child, England*, p 1097.
33. Csernus K, Lanyi E, Erhardt E, Molnar D 2005 Effect of childhood obesity and obesity-related cardiovascular risk factors on glomerular and tubular protein excretion. *Eur J Pediatr* 164:44-49.
34. Wabitsch M 2000 Overweight and obesity in European children: definition and diagnostic procedures, risk factors and consequences for later health outcome. *Eur J Pediatr* 159 Suppl 1:S8-13.
35. Must A, Strauss RS 1999 Risks and consequences of childhood and adolescent obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23 Suppl 2:S2-11.
36. Britz B, Siegfried W, Ziegler A, Lamertz C, Herpertz-Dahlmann BM, Remschmidt H, Wittchen HU, Hebebrand J 2000 Rates of psychiatric disorders in a clinical study group

- of adolescents with extreme obesity and in obese adolescents ascertained via a population based study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:1707-1714.
37. Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW 2003 Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *Jama* 289:1813-1819.
  38. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH 1997 Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 337:869-873.
  39. Whitlock EP, Williams SB, Gold R, Smith PR, Shipman SA 2005 Screening and interventions for childhood overweight: a summary of evidence for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 116:e125-144.
  40. WHO 2006 Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of WHO/IDF Consultation. Geneva, Switzerland.
  41. Association AD 2014 Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 37 Suppl 1:S81-90.
  42. Thunander M, Petersson C, Jonzon K, Fornander J, Ossiansson B, Torn C, Edvardsson S, Landin-Olsson M 2008 Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in Kronoberg, Sweden. *Diabetes Res Clin Pract* 82:247-255.
  43. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P 2005 The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr* 146:693-700.
  44. Zeitler P, Fu J, Tandon N, Nadeau K, Urakami T, Barrett T, Maahs D, Diabetes ISfPaA 2014 ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes* 15 Suppl 20:26-46.
  45. Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, Szadkowska A, Skala-Zamorowska E, Deja G, Jarosz-Chobot P, Techmanska I, Bautembach-Minkowska J, Mysliwiec M, Zmyslowska A, Pietrzak I, Malecki MT, Mlynarski W 2012 Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia* 55:2631-2635.
  46. Irgens HU, Molnes J, Johansson BB, Ringdal M, Skriverhaug T, Undlien DE, Søvik O, Jøner G, Molven A, Njølstad PR 2013 Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia* 56:1512-1519.
  47. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, Davis C, Dolan LM, Greenbaum CJ, Imperatore G, Lawrence JM, Marcovina SM, Mayer-Davis E, Rodriguez BL, Steck AK, Williams DE, Hattersley AT, Group SfDiYS 2013 Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab* 98:4055-4062.
  48. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC, Diabetes ISfPaA 2014 ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 15 Suppl 20:4-17.
  49. Kapellen TM, Gausche R, Dost A, Wiegand S, Flechtner-Mors M, Keller E, Kiess W, Holl RW, LARGE) D-S-IotGCNDatGCNOC 2014 Children and adolescents with type 1 diabetes in Germany are more overweight than healthy controls: results comparing DPV database and CrescNet database. *J Pediatr Endocrinol Metab* 27:209-214.
  50. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, Imperatore G, D'Agostino RB, Mayer-Davis EJ, Pihoker C, Group SfDiYS 2014 Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 133:e938-945.
  51. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AM, Baan C, Forouhi NG, Herder C, Rathmann W 2014 Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Res Clin Pract* 103:206-217.
  52. Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, Giani G, Meisinger C 2009 Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/F4 cohort study. *Diabet Med* 26:1212-1219.
  53. Koster I, Schubert I, Huppertz E 2012 [Follow up of the CoDiM-Study: Cost of diabetes mellitus 2000-2009]. *Dtsch Med Wochenschr* 137:1013-1016.

54. Rosenbauer J, Stahl A 2010 Häufigkeit des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter in Deutschland. *Diabetologie* 6:177-189.
55. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, Bell R, Badaru A, Talton JW, Crume T, Liese AD, Merchant AT, Lawrence JM, Reynolds K, Dolan L, Liu LL, Hamman RF 2014 Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *Jama* 311:1778-1786.
56. Danne T 2014 Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes.
57. Konrad K, Thon A, Fritsch M, Frohlich-Reiterer E, Lilienthal E, Wudy SA, Holl RW 2013 Comparison of cystic fibrosis-related diabetes with type 1 diabetes based on a German/Austrian Pediatric Diabetes Registry. *Diabetes Care* 36:879-886.
58. Awa WL, Fach E, Krakow D, Welp R, Kunder J, Voll A, Zeyfang A, Wagner C, Schutt M, Boehm B, de Souza M, Holl RW 2012 Type 2 diabetes from pediatric to geriatric age: analysis of gender and obesity among 120,183 patients from the German/Austrian DPV database. *Eur J Endocrinol* 167:245-254.
59. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Jr., Imperatore G, Johansen JM, Linder B, Liu LL, Loots B, Marcovina S, Mayer-Davis EJ, Pettitt DJ, Waitzfelder B 2007 Incidence of diabetes in youth in the United States. *Jama* 297:2716-2724.
60. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, Guandalini C, Higgins J, Hirst K, Kaufman FR, Linder B, Marcovina S, McGuigan P, Pyle L, Tamborlane W, Willi S 2011 Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab* 96:159-167.
61. Scott CR, Smith JM, Craddock MM, Pihoker C 1997 Characteristics of youth-onset noninsulin-dependent diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Pediatrics* 100:84-91.
62. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P 1996 Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 128:608-615.
63. Kido Y, Nakae J, Accili D 2001 Clinical review 125: The insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metab* 86:972-979.
64. Ebina Y, Ellis L, Jarnagin K, Edery M, Graf L, Clauser E, Ou JH, Masiarz F, Kan YW, Goldfine ID, et al. 1985 The human insulin receptor cDNA: the structural basis for hormone-activated transmembrane signalling. *Cell* 40:747-758.
65. Pessin JE, Saltiel AR 2000 Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest* 106:165-169.
66. Watson RT, Pessin JE 2001 Intracellular organization of insulin signaling and GLUT4 translocation. *Recent Prog Horm Res* 56:175-193.
67. Farese RV, Jr., Yost TJ, Eckel RH 1991 Tissue-specific regulation of lipoprotein lipase activity by insulin/glucose in normal-weight humans. *Metabolism* 40:214-216.
68. Kahn SE 2003 The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 46:3-19.
69. Arslanian SA 2005 Clamp techniques in paediatrics: what have we learned? *Horm Res* 64 Suppl 3:16-24.
70. Bergman RN, Ader M, Huecking K, Van Citters G 2002 Accurate assessment of beta-cell function: the hyperbolic correction. *Diabetes* 51 Suppl 1:S212-220.
71. Giannini C, Caprio S 2012 Islet function in obese adolescents. *Diabetes Obes Metab* 14 Suppl 3:40-45.
72. Sakuraba H, Mizukami H, Yagihashi N, Wada R, Hanyu C, Yagihashi S 2002 Reduced beta-cell mass and expression of oxidative stress-related DNA damage in the islet of Japanese Type II diabetic patients. *Diabetologia* 45:85-96.
73. Yoon KH, Ko SH, Cho JH, Lee JM, Ahn YB, Song KH, Yoo SJ, Kang MI, Cha BY, Lee KW, Son HY, Kang SK, Kim HS, Lee IK, Bonner-Weir S 2003 Selective beta-cell loss and alpha-cell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2300-2308.
74. Meier JJ, Butler AE, Saisho Y, Monchamp T, Galasso R, Bhushan A, Rizza RA, Butler PC 2008 Beta-cell replication is the primary mechanism subserving the postnatal expansion of beta-cell mass in humans. *Diabetes* 57:1584-1594.

75. Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV, Burgert TS, Savoye M, Caprio S 2005 Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care* 28:902-909.
76. Cali AM, Man CD, Cobelli C, Dziura J, Seyal A, Shaw M, Allen K, Chen S, Caprio S 2009 Primary defects in beta-cell function further exacerbated by worsening of insulin resistance mark the development of impaired glucose tolerance in obese adolescents. *Diabetes Care* 32:456-461.
77. Bacha F, Gungor N, Lee S, Arslanian SA 2009 In vivo insulin sensitivity and secretion in obese youth: what are the differences between normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes? *Diabetes Care* 32:100-105.
78. Staiger H, Machicao F, Fritsche A, Haring HU 2009 Pathomechanisms of type 2 diabetes genes. *Endocr Rev* 30:557-585.
79. Hannon TS, Rao G, Arslanian SA 2005 Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics* 116:473-480.
80. Shulman GI 2000 Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 106:171-176.
81. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV 1986 Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 315:215-219.
82. Cossrow N, Falkner B 2004 Race/ethnic issues in obesity and obesity-related comorbidities. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2590-2594.
83. Arslanian S, Suprasongsin C 1996 Insulin sensitivity, lipids, and body composition in childhood: is "syndrome X" present? *J Clin Endocrinol Metab* 81:1058-1062.
84. Gungor N, Hannon T, Libman I, Bacha F, Arslanian S 2005 Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date. *Pediatr Clin North Am* 52:1579-1609.
85. Kahn CR 1994 Banting Lecture. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 43:1066-1084.
86. Libman IM, Arslanian SA 2007 Prevention and treatment of type 2 diabetes in youth. *Horm Res* 67:22-34.
87. Liu LL, Lawrence JM, Davis C, Liese AD, Pettitt DJ, Pihoker C, Dabelea D, Hamman R, Waitzfelder B, Kahn HS 2010 Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatr Diabetes* 11:4-11.
88. Brown MS, Goldstein JL 2008 Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox. *Cell Metab* 7:95-96.
89. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A 2005 Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res* 36:232-240.
90. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI 2010 Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet* 375:2267-2277.
91. Petersen KF, Dufour S, Savage DB, Bilz S, Solomon G, Yonemitsu S, Cline GW, Befroy D, Zeman L, Kahn BB, Papademetris X, Rothman DL, Shulman GI 2007 The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:12587-12594.
92. Fasshauer M, Bluher M 2015 Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci* 36:461-470.
93. Luo L, Liu M 2016 Adipose tissue in control of metabolism. *J Endocrinol* 231:R77-r99.
94. Nawrocki AR, Rajala MW, Tomas E, Pajvani UB, Saha AK, Trumbauer ME, Pang Z, Chen AS, Ruderman NB, Chen H, Rossetti L, Scherer PE 2006 Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem* 281:2654-2660.
95. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang Cc C, Itani SI, Lodish HF, Ruderman NB 2002 Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:16309-16313.
96. Taksali SE, Caprio S, Dziura J, Dufour S, Cali AM, Goodman TR, Papademetris X, Burgert TS, Pierpont BM, Savoye M, Shaw M, Seyal AA, Weiss R 2008 High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype. *Diabetes* 57:367-371.

97. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S 2010 Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 51:679-689.
98. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA 1981 Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia* 20:87-93.
99. Stancakova A, Laakso M 2016 Genetics of Type 2 Diabetes. *Endocr Dev* 31:203-220.
100. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, Boutin P, Vincent D, Belisle A, Hadjadj S, Balkau B, Heude B, Charpentier G, Hudson TJ, Montpetit A, Pshezhetsky AV, Prentki M, Posner BI, Balding DJ, Meyre D, Polychronakos C, Froguel P 2007 A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 445:881-885.
101. Florez JC 2007 The new type 2 diabetes gene TCF7L2. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10:391-396.
102. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, Ferreira T, Segre AV, Steinthorsdottir V, Strawbridge RJ, Khan H, Grallert H, Mahajan A, Prokopenko I, Kang HM, Dina C, Esko T, Fraser RM, Kanoni S, Kumar A, Lagou V, Langenberg C, Luan J, Lindgren CM, Muller-Nurasyid M, Pechlivanis S, Rayner NW, Scott LJ, Wiltshire S, Yengo L, Kinnunen L, Rossin EJ, Raychaudhuri S, Johnson AD, Dimas AS, Loos RJ, Vedantam S, Chen H, Florez JC, Fox C, Liu CT, Rybin D, Couper DJ, Kao WH, Li M, Cornelis MC, Kraft P, Sun Q, van Dam RM, Stringham HM, Chines PS, Fischer K, Fontanillas P, Holmen OL, Hunt SE, Jackson AU, Kong A, Lawrence R, Meyer J, Perry JR, Platou CG, Potter S, Rehnberg E, Robertson N, Sivapalaratnam S, Stancakova A, Stirrups K, Thorleifsson G, Tikkanen E, Wood AR, Almgren P, Atalay M, Benediktsson R, Bonnycastle LL, Burt N, Carey J, Charpentier G, Crenshaw AT, Doney AS, Dorkhan M, Edkins S, Emilsson V, Eury E, Forsen T, Gertow K, Gigante B, Grant GB, Groves CJ, Guiducci C, Herder C, Hreidarsson AB, Hui J, James A, Jonsson A, Rathmann W, Klopp N, Kravic J, Krjutskov K, Langford C, Leander K, Lindholm E, Lobbens S, Mannisto S, Mirza G, Muhleisen TW, Musk B, Parkin M, Rallidis L, Saramies J, Sennblad B, Shah S, Sigurethsson G, Silveira A, Steinbach G, Thorand B, Trakalo J, Veglia F, Wennauer R, Winckler W, Zabaneh D, Campbell H, van Duijn C, Uitterlinden AG, Hofman A, Sijbrands E, Abecasis GR, Owen KR, Zeggini E, Trip MD, Forouhi NG, Syvanen AC, Eriksson JG, Peltonen L, Nothen MM, Balkau B, Palmer CN, Lyssenko V, Tuomi T, Isomaa B, Hunter DJ, Qi L, Shuldiner AR, Roden M, Barroso I, Wilsgaard T, Beilby J, Hovingh K, Price JF, Wilson JF, Rauramaa R, Lakka TA, Lind L, Dedoussis G, Njolstad I, Pedersen NL, Khaw KT, Wareham NJ, Keinanen-Kiukkaanniemi SM, Saaristo TE, Korpi-Hyovalti E, Saltevo J, Laakso M, Kuusisto J, Metspalu A, Collins FS, Mohlke KL, Bergman RN, Tuomilehto J, Boehm BO, Gieger C, Hveem K, Cauchi S, Froguel P, Baldassarre D, Tremoli E, Humphries SE, Saleheen D, Danesh J, Ingelsson E, Ripatti S, Salomaa V, Erbel R, Jockel KH, Moebus S, Peters A, Illig T, de Faire U, Hamsten A, Morris AD, Donnelly PJ, Frayling TM, Hattersley AT, Boerwinkle E, Melander O, Kathiresan S, Nilsson PM, Deloukas P, Thorsteinsdottir U, Groop LC, Stefansson K, Hu F, Pankow JS, Dupuis J, Meigs JB, Altshuler D, Boehnke M, McCarthy MI 2012 Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet* 44:981-990.
103. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC 2000 Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 49:2208-2211.
104. Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A 2007 Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 165:849-857.
105. Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D 2000 The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 133:176-182.
106. Vaarasmaki M, Pouta A, Elliot P, Tapanainen P, Sovio U, Ruokonen A, Hartikainen AL, McCarthy M, Jarvelin MR 2009 Adolescent manifestations of metabolic syndrome among children born to women with gestational diabetes in a general-population birth cohort. *Am J Epidemiol* 169:1209-1215.
107. Dabelea D, Knowler WC, Pettitt DJ 2000 Effect of diabetes in pregnancy on offspring: follow-up research in the Pima Indians. *J Matern Fetal Med* 9:83-88.

108. Sapru A, Gitelman SE, Bhatia S, Dubin RF, Newman TB, Flori H 2005 Prevalence and characteristics of type 2 diabetes mellitus in 9-18 year-old children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18:865-872.
109. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, Petitti DB, Pihoker C, Rodriguez B, Schwartz ID, Imperatore G, Williams D, Dolan LM, Dabelea D 2008 Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 121:e1258-1266.
110. Ferrannini E, Mari A 1998 How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens* 16:895-906.
111. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR 2004 Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 27:1487-1495.
112. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC 1985 Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419.
113. Allard P, Delvin EE, Paradis G, Hanley JA, O'Loughlin J, Lavallée C, Levy E, Lambert M 2003 Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents. *Clin Chem* 49:644-649.
114. Borai A, Livingstone C, Kaddam I, Ferns G 2011 Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Med Res Methodol* 11:158.
115. Matsuda M, DeFronzo RA 1999 Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 22:1462-1470.
116. Brown RJ, Yanovski JA 2014 Estimation of insulin sensitivity in children: methods, measures and controversies. *Pediatr Diabetes* 15:151-161.
117. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, Chiarelli F, ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-APEG-SLEP-JSPE, Group IRiCCC 2010 Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab* 95:5189-5198.
118. Retnakaran R, Shen S, Hanley AJ, Vuksan V, Hamilton JK, Zinman B 2008 Hyperbolic relationship between insulin secretion and sensitivity on oral glucose tolerance test. *Obesity (Silver Spring)* 16:1901-1907.
119. Herzberg-Schäfer SA, Staiger H, Heni M, Ketterer C, Guthoff M, Kantartzis K, Machicao F, Stefan N, Häring HU, Fritsche A 2010 Evaluation of fasting state-/oral glucose tolerance test-derived measures of insulin release for the detection of genetically impaired  $\beta$ -cell function. *PLoS One* 5:e14194.
120. Weiss R, Dziura JD, Burgert TS, Taksali SE, Tamborlane WV, Caprio S 2006 Ethnic differences in beta cell adaptation to insulin resistance in obese children and adolescents. *Diabetologia* 49:571-579.
121. Ahrén B, Pacini G 2004 Importance of quantifying insulin secretion in relation to insulin sensitivity to accurately assess beta cell function in clinical studies. *Eur J Endocrinol* 150:97-104.
122. Sakaue S, Ishimaru S, Ikeda D, Ohtsuka Y, Honda T, Suzuki J, Kawakami Y, Ishii J, Nishimura M 2007 Estimation of beta-cell function from the data of the oral glucose tolerance test. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292:E1575-1580.
123. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, Neifing JL, Ward WK, Beard JC, Palmer JP 1993 Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 42:1663-1672.
124. Retnakaran R, Qi Y, Goran MI, Hamilton JK 2009 Evaluation of proposed oral disposition index measures in relation to the actual disposition index. *Diabet Med* 26:1198-1203.
125. Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njølstad PR, Mlynarski W, Ellard S, White N, Chi DV, Craig ME, Diabetes ISfPaA 2014 ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 15 Suppl 20:47-64.

126. Yang Y, Chan L 2016 Monogenic Diabetes: What It Teaches Us on the Common Forms of Type 1 and Type 2 Diabetes. *Endocr Rev* 37:190-222.
127. McTaggart JS, Clark RH, Ashcroft FM 2010 The role of the KATP channel in glucose homeostasis in health and disease: more than meets the islet. *J Physiol* 588:3201-3209.
128. Ashcroft FM 2005 ATP-sensitive potassium channelopathies: focus on insulin secretion. *J Clin Invest* 115:2047-2058.
129. Vaxillaire M, D P, Bonnefond A, Froguel P 2009 Breakthroughs in monogenic diabetes genetics: from pediatric forms to young adulthood diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev* 6:405-417.
130. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT 2008 Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4:200-213.
131. Tattersall R 1998 Maturity-onset diabetes of the young: a clinical history. *Diabet Med* 15:11-14.
132. Fajans SS, Bell GI 2011 MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care* 34:1878-1884.
133. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue KC 2009 The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 10 Suppl 12:33-42.
134. Sanyoura M, Philipson LH, Naylor R 2018 Monogenic Diabetes in Children and Adolescents: Recognition and Treatment Options. *Curr Diab Rep* 18:58.
135. Vaxillaire M, Bonnefond A, Froguel P 2012 The lessons of early-onset monogenic diabetes for the understanding of diabetes pathogenesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 26:171-187.
136. Ashcroft FM, Rorsman P 2012 Diabetes mellitus and the beta cell: the last ten years. *Cell* 148:1160-1171.
137. Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, Beer NL, Bellanne-Chantelot C, Ellard S, Gloyn AL 2009 Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat* 30:1512-1526.
138. Ellard S, Colclough K 2006 Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF1A) and 4 alpha (HNF4A) in maturity-onset diabetes of the young. *Hum Mutat* 27:854-869.
139. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, Barbetti F, Njølstad PR, Hansen T, Costa A, Conget I, Pedersen O, Søvik O, Lorini R, Groop L, Froguel P, Hattersley AT 2002 The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 45:427-435.
140. Stride A, Shields B, Gill-Carey O, Chakera AJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT 2014 Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia* 57:54-56.
141. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, Johansen A, Castleden HA, Lumb PJ, Wierzbicki AS, Clark PM, Lebl J, Pedersen O, Ellard S, Hansen T, Hattersley AT 2005 Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia* 48:878-885.
142. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT 2003 Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 362:1275-1281.
143. Moller AM, Dalgaard LT, Pociot F, Nerup J, Hansen T, Pedersen O 1998 Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in Caucasian families originally classified as having Type I diabetes. *Diabetologia* 41:1528-1531.
144. Awa WL, Schober E, Wiegand S, Herwig J, Meissner T, Schmidt F, Molz E, Holl RW 2011 Reclassification of diabetes type in pediatric patients initially classified as type 2 diabetes mellitus: 15 years follow-up using routine data from the German/Austrian DPV database. *Diabetes Res Clin Pract* 94:463-467.

145. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S 2010 Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia* 53:2504-2508.
146. Slingerland AS, Shields BM, Flanagan SE, Bruining GJ, Noordam K, Gach A, Mlynarski W, Malecki MT, Hattersley AT, Ellard S 2009 Referral rates for diagnostic testing support an incidence of permanent neonatal diabetes in three European countries of at least 1 in 260,000 live births. *Diabetologia* 52:1683-1685.
147. Iafusco D, Stazi MA, Cotichini R, Cotellessa M, Martinucci ME, Mazzella M, Cherubini V, Barbetti F, Martinetti M, Cerutti F, Prisco F 2002 Permanent diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia* 45:798-804.
148. Slingerland AS, Hurkx W, Noordam K, Flanagan SE, Jukema JW, Meiners LC, Bruining GJ, Hattersley AT, Hadders-Algra M 2008 Sulphonylurea therapy improves cognition in a patient with the V59M KCNJ11 mutation. *Diabet Med* 25:277-281.
149. Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP 2000 Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes* 49:1359-1366.
150. Mackay D, Bens S, Perez de Nanclares G, Siebert R, Temple IK 2014 Clinical utility gene card for: Transient Neonatal Diabetes Mellitus, 6q24-related. *Eur J Hum Genet* 22.
151. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, Howard N, Srinivasan S, Silva JM, Molnes J, Edghill EL, Frayling TM, Temple IK, Mackay D, Shield JP, Sumnik Z, van Rhijn A, Wales JK, Clark P, Gorman S, Aisenberg J, Ellard S, Njolstad PR, Ashcroft FM, Hattersley AT 2004 Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 350:1838-1849.
152. Ellard S, Bellanne-Chantelot C, Hattersley AT 2008 Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 51:546-553.
153. Haghvirdizadeh P, Mohamed Z, Abdullah NA, Haerian MS, Haerian BS 2015 KCNJ11: Genetic Polymorphisms and Risk of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res* 2015:908152.
154. Klee P, Bellanné-Chantelot C, Depret G, Llano JP, Paget C, Nicolino M 2012 A novel ABCC8 mutation illustrates the variability of the diabetes phenotypes associated with a single mutation. *Diabetes Metab* 38:179-182.
155. Bonnefond A, Philippe J, Durand E, Dechaume A, Huyvaert M, Montagne L, Marre M, Balkau B, Fajardy I, Vambergue A, Vatin V, Delplanque J, Le Guilcher D, De Graeve F, Lecoeur C, Sand O, Vaxillaire M, Froguel P 2012 Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. *PLoS One* 7:e37423.
156. Szopa M, Ludwig-Gałęzowska A, Radkowski P, Skupień J, Zapała B, Płatek T, Klupa T, Kieć-Wilk B, Borowiec M, Młynarski W, Wołkow P, Małcki MT 2015 Genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing in patients with maturity-onset diabetes of the young. *Pol Arch Med Wewn* 125:845-851.
157. Alkorta-Aranburu G, Carmody D, Cheng YW, Nelakuditi V, Ma L, Dickens JT, Das S, Greeley SA, del Gaudio D 2014 Phenotypic heterogeneity in monogenic diabetes: the clinical and diagnostic utility of a gene panel-based next-generation sequencing approach. *Mol Genet Metab* 113:315-320.
158. Timsit J, Saint-Martin C, Dubois-Laforgue D, Bellanne-Chantelot C 2016 Searching for Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): When and What for? *Can J Diabetes* 40:455-461.
159. Martin D, Bellanne-Chantelot C, Deschamps I, Froguel P, Robert JJ, Velho G 2008 Long-term follow-up of oral glucose tolerance test-derived glucose tolerance and insulin secretion and insulin sensitivity indexes in subjects with glucokinase mutations (MODY2). *Diabetes Care* 31:1321-1323.
160. Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM, Shields BM, Ellard S, Hattersley AT 2008 Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes Care* 31:204-209.

161. Nichols CG 2006 KATP channels as molecular sensors of cellular metabolism. *Nature* 440:470-476.
162. Marshall WA, Tanner JM 1969 Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 44:291-303.
163. Marshall WA, Tanner JM 1970 Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 45:13-23.
164. 2000 Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 23:381-389.
165. Masuccio FG, Lattanzio FM, Matera S, Giannini C, Chiarelli F, Mohn A 2009 Insulin sensitivity in prepubertal Caucasian normal weight children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 22:695-702.
166. Cole TJ 1990 The LMS method for constructing normalized growth standards. *Eur J Clin Nutr* 44:45-60.
167. Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE 2007 [Body measurements of children and adolescents in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50:659-669.
168. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE 2003 Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 143:500-505.
169. Voigt M, Rochow N, Schneider KT, Hagenah HP, Scholz R, Hesse V, Wittwer-Backofen U, Straube S, Olbertz D 2014 [New percentile values for the anthropometric dimensions of singleton neonates: analysis of perinatal survey data of 2007-2011 from all 16 states of Germany]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 218:210-217.
170. Körner A, Wiegand S, Hungele A, Tuschy S, Otto KP, l'Allemand-Jander D, Widhalm K, Kiess W, Holl RW, initiative A, Obesity GCN 2013 Longitudinal multicenter analysis on the course of glucose metabolism in obese children. *Int J Obes (Lond)* 37:931-936.
171. Pilia S, Casini MR, Foschini ML, Minerba L, Musiu MC, Marras V, Civolani P, Loche S 2009 The effect of puberty on insulin resistance in obese children. *J Endocrinol Invest* 32:401-405.
172. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Caprio S 2002 Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 346:802-810.
173. l'Allemand D, Wiegand S, Reinehr T, Muller J, Wabitsch M, Widhalm K, Holl R 2008 Cardiovascular risk in 26,008 European overweight children as established by a multicenter database. *Obesity (Silver Spring)* 16:1672-1679.
174. Reinehr T, Kiess W, Kapellen T, Wiegand S, Holl RW, Obesity APVaDWSGaGCN 2010 Children with diabetes mellitus type 2 in Europe: an underserved population. *Arch Dis Child, England*, p 954.
175. Shah RV, Murthy VL, Abbasi SA, Blankstein R, Kwong RY, Goldfine AB, Jerosch-Herold M, Lima JA, Ding J, Allison MA 2014 Visceral adiposity and the risk of metabolic syndrome across body mass index: the MESA Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 7:1221-1235.
176. Kelishadi R, Mirmoghtadaee P, Najafi H, Keikha M 2015 Systematic review on the association of abdominal obesity in children and adolescents with cardio-metabolic risk factors. *J Res Med Sci* 20:294-307.
177. Martin L, Oepen J, Reinehr T, Wabitsch M, Claussnitzer G, Waldeck E, Ingrisich S, Stachow R, Oelert M, Wiegand S, Holl R 2015 Ethnicity and cardiovascular risk factors: evaluation of 40,921 normal-weight, overweight or obese children and adolescents living in Central Europe. *Int J Obes (Lond)* 39:45-51.
178. Wiegand S, Keller KM, Robl M, l'Allemand D, Reinehr T, Widhalm K, Holl RW 2010 Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16,390 overweight or obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 34:1468-1474.

179. Chorin E, Hassidim A, Hartal M, Havakuk O, Flint N, Ziv-Baran T, Arbel Y 2015 Trends in Adolescents Obesity and the Association between BMI and Blood Pressure: A Cross-Sectional Study in 714,922 Healthy Teenagers. *Am J Hypertens* 28:1157-1163.
180. Kelly RK, Magnussen CG, Sabin MA, Cheung M, Juonala M 2015 Development of hypertension in overweight adolescents: a review. *Adolesc Health Med Ther* 6:171-187.
181. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, Srishord M 2011 Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9:524-530.e521; quiz e560.
182. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F 2013 The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 58:593-608.
183. Mencin AA, Lavine JE 2011 Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Clin North Am* 58:1375-1392, x.
184. Machado MV, Cortez-Pinto H 2013 Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* 58:1007-1019.
185. Wedemeyer H, Hofmann WP, Lueth S, Malinski P, Thimme R, Tacke F, Wiegand J 2010 [ALT screening for chronic liver diseases: scrutinizing the evidence]. *Z Gastroenterol* 48:46-55.
186. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C 2006 Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 118:1388-1393.
187. Denzer C 2013 [Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:517-527.
188. Hannon TS, Bacha F, Lee SJ, Janosky J, Arslanian SA 2006 Use of markers of dyslipidemia to identify overweight youth with insulin resistance. *Pediatr Diabetes* 7:260-266.
189. Di Bonito P, Moio N, Scilla C, Cavuto L, Sibilio G, Sanguigno E, Forziato C, Saitta F, Iardino MR, Di Carluccio C, Capaldo B 2012 Usefulness of the high triglyceride-to-HDL cholesterol ratio to identify cardiometabolic risk factors and preclinical signs of organ damage in outpatient children. *Diabetes Care* 35:158-162.
190. Juonala M, Viikari JS, Ronnema T, Marniemi J, Jula A, Loo BM, Raitakari OT 2008 Associations of dyslipidemias from childhood to adulthood with carotid intima-media thickness, elasticity, and brachial flow-mediated dilatation in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1012-1017.
191. Paramsothy P, Knopp RH, Bertoni AG, Blumenthal RS, Wasserman BA, Tsai MY, Rue T, Wong ND, Heckbert SR 2010 Association of combinations of lipid parameters with carotid intima-media thickness and coronary artery calcium in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 56:1034-1041.
192. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S 2004 Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 350:2362-2374.
193. Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, Goldberger N, Derazne E, Ben-Ami Shor D, Tzur D, Afek A, Shamiss A, Haklai Z, Kark JD 2016 Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *N Engl J Med* 374:2430-2440.
194. Chiavaroli V, Giannini C, D'Adamo E, de Giorgis T, Chiarelli F, Mohn A 2009 Insulin resistance and oxidative stress in children born small and large for gestational age. *Pediatrics* 124:695-702.
195. Haire-Joshu D, Tabak R 2016 Preventing Obesity Across Generations: Evidence for Early Life Intervention. *Annu Rev Public Health* 37:253-271.
196. Godfrey KM, Sheppard A, Gluckman PD, Lillycrop KA, Burdge GC, McLean C, Rodford J, Slater-Jefferies JL, Garratt E, Crozier SR, Emerald BS, Gale CR, Inskip HM, Cooper C, Hanson MA 2011 Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes* 60:1528-1534.

197. Kawasaki M, Arata N, Miyazaki C, Mori R, Kikuchi T, Ogawa Y, Ota E 2018 Obesity and abnormal glucose tolerance in offspring of diabetic mothers: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 13:e0190676.
198. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG 2006 Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study. *Diabetes Care* 29:2427-2432.
199. Scott AT, Metzger AM, Hames RK, Schwarzenberg SJ, Dengel DR, Biltz GR, Kelly AS 2010 Acanthosis nigricans and oral glucose tolerance in obese children. *Clin Pediatr (Phila)* 49:69-71.
200. Brickman WJ, Huang J, Silverman BL, Metzger BE 2010 Acanthosis nigricans identifies youth at high risk for metabolic abnormalities. *J Pediatr* 156:87-92.
201. Copeland K, Pankratz K, Cathey V, Imhotich P, Maddox J, Felton B, McIntosh R, Parker D, Burgin C, Blackett P 2006 Acanthosis Nigricans, insulin resistance (HOMA) and dyslipidemia among Native American children. *J Okla State Med Assoc* 99:19-24.
202. Giannini C, Weiss R, Cali A, Bonadonna R, Santoro N, Pierpont B, Shaw M, Caprio S 2012 Evidence for early defects in insulin sensitivity and secretion before the onset of glucose dysregulation in obese youths: a longitudinal study. *Diabetes* 61:606-614.
203. Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo RA, Stern M 2007 What is the best predictor of future type 2 diabetes? *Diabetes Care* 30:1544-1548.
204. Kim SH, Silvers A, Viren J, Reaven GM 2016 Relationship between insulin sensitivity and insulin secretion rate: not necessarily hyperbolic. *Diabet Med* 33:961-967.
205. Sherwin RS, Anderson RM, Buse JB, Chin MH, Eddy D, Fradkin J, Ganiats TG, Ginsberg HN, Kahn R, Nwankwo R, Rewers M, Schlessinger L, Stern M, Vinicor F, Zinman B 2004 Prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27 Suppl 1:S47-54.
206. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Moffett C, Enos G, Infante AM, Krakoff J, Looker HC 2007 Childhood predictors of young-onset type 2 diabetes. *Diabetes* 56:2964-2972.
207. Weiss R, Cali AM, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Caprio S 2007 Degree of obesity and glucose allostasis are major effectors of glucose tolerance dynamics in obese youth. *Diabetes Care* 30:1845-1850.
208. Rakatzi I, Mueller H, Ritzeler O, Tennagels N, Eckel J 2004 Adiponectin counteracts cytokine- and fatty acid-induced apoptosis in the pancreatic beta-cell line INS-1. *Diabetologia* 47:249-258.
209. Moran A, Jacobs DR, Jr., Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R, Sinaiko AR 1999 Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 48:2039-2044.
210. Goran MI, Gower BA 2001 Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 50:2444-2450.
211. Elder DA, Hornung LN, Khoury JC, D'Alessio DA 2017 beta-Cell Function Over Time in Adolescents With New Type 2 Diabetes and Obese Adolescents Without Diabetes. *J Adolesc Health* 61:703-708.
212. 2013 Effects of metformin, metformin plus rosiglitazone, and metformin plus lifestyle on insulin sensitivity and beta-cell function in TODAY. *Diabetes Care* 36:1749-1757.
213. Elder DA, Hornung LN, Herbers PM, Prigeon R, Woo JG, D'Alessio DA 2015 Rapid deterioration of insulin secretion in obese adolescents preceding the onset of type 2 diabetes. *J Pediatr* 166:672-678.
214. Kahn SE 2001 Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4047-4058.
215. Chen ME, Chandramouli AG, Considine RV, Hannon TS, Mather KJ 2018 Comparison of beta-Cell Function Between Overweight/Obese Adults and Adolescents Across the Spectrum of Glycemia. *Diabetes Care* 41:318-325.
216. Elder DA, Herbers PM, Weis T, Standiford D, Woo JG, D'Alessio DA 2012 beta-cell dysfunction in adolescents and adults with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr* 160:904-910.
217. Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP, Dudley C, Fisher K, Bingley PJ, Ellard S, Farmer AJ, McCarthy MI, Owen KR 2012 Systematic assessment of etiology in adults

- with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care* 35:1206-1212.
218. Kleinberger JW, Copeland KC, Gandica RG, Haymond MW, Levitsky LL, Linder B, Shuldiner AR, Tollefsen S, White NH, Pollin TI 2018 Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Genet Med* 20:583-590.
  219. Colclough K, Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, Flanagan SE, Ellard S 2013 Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha and 4 alpha in maturity-onset diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat* 34:669-685.
  220. Anik A, Catli G, Abaci A, Bober E 2015 Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. *J Pediatr Endocrinol Metab* 28:251-263.
  221. Misra S, Owen KR 2018 Genetics of Monogenic Diabetes: Present Clinical Challenges. *Curr Diab Rep* 18:141.
  222. Klupa T, Kowalska I, Wyka K, Skupien J, Patch AM, Flanagan SE, Noczynska A, Arciszewska M, Ellard S, Hattersley AT, Sieradzki J, Mlynarski W, Malecki MT 2009 Mutations in the ABCC8 (SUR1 subunit of the K(ATP) channel) gene are associated with a variable clinical phenotype. *Clin Endocrinol (Oxf)* 71:358-362.
  223. Bowman P, Flanagan SE, Edghill EL, Damhuis A, Shepherd MH, Paisey R, Hattersley AT, Ellard S 2012 Heterozygous ABCC8 mutations are a cause of MODY. *Diabetologia* 55:123-127.
  224. Riveline JP, Rousseau E, Reznik Y, Fetita S, Philippe J, Dechaume A, Hartemann A, Polak M, Petit C, Charpentier G, Gautier JF, Froguel P, Vaxillaire M 2012 Clinical and metabolic features of adult-onset diabetes caused by ABCC8 mutations. *Diabetes Care* 35:248-251.
  225. Tarasov AI, Nicolson TJ, Riveline JP, Taneja TK, Baldwin SA, Baldwin JM, Charpentier G, Gautier JF, Froguel P, Vaxillaire M, Rutter GA 2008 A rare mutation in ABCC8/SUR1 leading to altered ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel activity and beta-cell glucose sensing is associated with type 2 diabetes in adults. *Diabetes* 57:1595-1604.
  226. Ostoft SH, Bagger JJ, Hansen T, Pedersen O, Faber J, Holst JJ, Knop FK, Vilsboll T 2014 Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: a double-blind, randomized, crossover trial. *Diabetes Care* 37:1797-1805.
  227. Carmody D, Naylor RN, Bell CD, Berry S, Montgomery JT, Tadie EC, Hwang JL, Greeley SA, Philipson LH 2016 GCK-MODY in the US National Monogenic Diabetes Registry: frequently misdiagnosed and unnecessarily treated. *Acta Diabetol* 53:703-708.
  228. McDonald TJ, Ellard S 2013 Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem* 50:403-415.
  229. Estalella I, Rica I, Perez de Nanclares G, Bilbao JR, Vazquez JA, San Pedro JI, Busturia MA, Castano L 2007 Mutations in GCK and HNF-1alpha explain the majority of cases with clinical diagnosis of MODY in Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67:538-546.
  230. Hager J, Blanche H, Sun F, Vaxillaire NV, Poller W, Cohen D, Czernichow P, Velho G, Robert JJ, Cohen N, et al. 1994 Six mutations in the glucokinase gene identified in MODY by using a nonradioactive sensitive screening technique. *Diabetes* 43:730-733.
  231. Feigerlova E, Pruhova S, Dittertova L, Lebl J, Pinterova D, Kolostova K, Cerna M, Pedersen O, Hansen T 2006 Aetiological heterogeneity of asymptomatic hyperglycaemia in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 165:446-452.
  232. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT 2014 Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *Jama* 311:279-286.
  233. Sellick GS, Barker KT, Stolte-Dijkstra I, Fleischmann C, Coleman RJ, Garrett C, Gloyn AL, Edghill EL, Hattersley AT, Wellauer PK, Goodwin G, Houlston RS 2004 Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. *Nat Genet* 36:1301-1305.
  234. Weedon MN, Cebola I, Patch AM, Flanagan SE, De Franco E, Caswell R, Rodriguez-Segui SA, Shaw-Smith C, Cho CH, Allen HL, Houghton JA, Roth CL, Chen R, Hussain K, Marsh P,

- Vallier L, Murray A, Ellard S, Ferrer J, Hattersley AT 2014 Recessive mutations in a distal PTF1A enhancer cause isolated pancreatic agenesis. *Nat Genet* 46:61-64.
235. Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Haliloğlu M, Ellard S, Shaw-Smith C, Kandemir N 2015 Variable Phenotype of Diabetes Mellitus in Siblings with a Homozygous PTF1A Enhancer Mutation. *Horm Res Paediatr* 84:206-211.
236. Shi Y, Long F 2017 Hedgehog signaling via Gli2 prevents obesity induced by high-fat diet in adult mice. *Elife* 6.
237. Xue A, Wu Y, Zhu Z, Zhang F, Kemper KE, Zheng Z, Yengo L, Lloyd-Jones LR, Sidorenko J, McRae AF, Visscher PM, Zeng J, Yang J 2018 Genome-wide association analyses identify 143 risk variants and putative regulatory mechanisms for type 2 diabetes. *Nat Commun* 9:2941.
238. Landsman L, Parent A, Hebrok M 2011 Elevated Hedgehog/Gli signaling causes beta-cell dedifferentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:17010-17015.
239. Guillen-Sacoto MJ, Martinez AF, Abe Y, Kruszka P, Weiss K, Everson JL, Bataller R, Kleiner DE, Ward JM, Sulik KK, Lipinski RJ, Solomon BD, Muenke M 2017 Human germline hedgehog pathway mutations predispose to fatty liver. *J Hepatol* 67:809-817.
240. Yao Q, Liu J, Xiao L, Wang N 2019 Sonic hedgehog signaling instigates high-fat diet-induced insulin resistance by targeting PPARgamma stability. *J Biol Chem* 294:3284-3293.
241. Gong M, Yu Y, Liang L, Vuralli D, Froehler S, Kuehnen P, Du Bois P, Zhang J, Cao A, Liu Y, Hussain K, Fielitz J, Jia S, Chen W, Raile K 2019 HDAC4 mutations cause diabetes and induce beta-cell FoxO1 nuclear exclusion. *Mol Genet Genomic Med* 7:e602.
242. Reichenberger EJ, Levine MA, Olsen BR, Papadaki ME, Lietman SA 2012 The role of SH3BP2 in the pathophysiology of cherubism. *Orphanet J Rare Dis* 7 Suppl 1:S5.
243. Cunningham RL, Herbert AL, Harty BL, Ackerman SD, Monk KR 2018 Mutations in dock1 disrupt early Schwann cell development. *Neural Dev* 13:17.
244. Ingelsson E, McCarthy MI 2018 Human Genetics of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: Past, Present, and Future. *Circ Genom Precis Med* 11:e002090.
245. Todd JN, Srinivasan S, Pollin TI 2018 Advances in the Genetics of Youth-Onset Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep* 18:57.
246. Miranda-Lora AL, Molina-Diaz M, Cruz M, Sanchez-Urbina R, Martinez-Rodriguez NL, Lopez-Martinez B, Klunder-Klunder M 2019 Genetic polymorphisms associated with pediatric-onset type 2 diabetes: A family-based transmission disequilibrium test and case-control study. *Pediatr Diabetes*.
247. Dabelea D, Dolan LM, D'Agostino R, Jr., Hernandez AM, McAteer JB, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, Marcovina S, Lawrence JM, Pihoker C, Florez JC 2011 Association testing of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in multi-ethnic youth. *Diabetologia* 54:535-539.
248. Bansal V, Gassenhuber J, Phillips T, Oliveira G, Harbaugh R, Villarasa N, Topol EJ, Seufferlein T, Boehm BO 2017 Spectrum of mutations in monogenic diabetes genes identified from high-throughput DNA sequencing of 6888 individuals. *BMC Med* 15:213.
249. Flannick J, Mercader JM, Fuchsberger C, Udler MS, Mahajan A, Wessel J, Teslovich TM, Caulkins L, Koesterer R, Barajas-Olmos F, Blackwell TW, Boerwinkle E, Brody JA, Centeno-Cruz F, Chen L, Chen S, Contreras-Cubas C, Cordova E, Correa A, Cortes M, DeFronzo RA, Dolan L, Drews KL, Elliott A, Floyd JS, Gabriel S, Garay-Sevilla ME, Garcia-Ortiz H, Gross M, Han S, Heard-Costa NL, Jackson AU, Jorgensen ME, Kang HM, Kelsey M, Kim BJ, Koistinen HA, Kuusisto J, Leader JB, Linneberg A, Liu CT, Liu J, Lyssenko V, Manning AK, Marcketta A, Malacara-Hernandez JM, Martinez-Hernandez A, Matsuo K, Mayer-Davis E, Mendoza-Caamal E, Mohlke KL, Morrison AC, Ndungu A, Ng MCY, O'Dushlaine C, Payne AJ, Pihoker C, Post WS, Preuss M, Psaty BM, Vasan RS, Rayner NW, Reiner AP, Revilla-Monsalve C, Robertson NR, Santoro N, Schurmann C, So WY, Soberon X, Stringham HM, Strom TM, Tam CHT, Thameem F, Tomlinson B, Torres JM, Tracy RP, van Dam RM, Vujkovic M, Wang S, Welch RP, Witte DR, Wong TY, Atzmon G, Barzilai N, Blangero J, Bonnycastle LL, Bowden DW, Chambers JC, Chan E, Cheng CY, Cho YS, Collins FS, de Vries PS, Duggirala R, Glaser B, Gonzalez C, Gonzalez ME, Groop L, Kooner JS,

- Kwak SH, Laakso M, Lehman DM, Nilsson P, Spector TD, Tai ES, Tuomi T, Tuomilehto J, Wilson JG, Aguilar-Salinas CA, Bottinger E, Burke B, Carey DJ, Chan JCN, Dupuis J, Frossard P, Heckbert SR, Hwang MY, Kim YJ, Kirchner HL, Lee JY, Lee J, Loos RJF, Ma RCW, Morris AD, O'Donnell CJ, Palmer CNA, Pankow J, Park KS, Rasheed A, Saleheen D, Sim X, Small KS, Teo YY, Haiman C, Hanis CL, Henderson BE, Orozco L, Tusie-Luna T, Dewey FE, Baras A, Gieger C, Meitinger T, Strauch K, Lange L, Grarup N, Hansen T, Pedersen O, Zeitler P, Dabelea D, Abecasis G, Bell GI, Cox NJ, Seielstad M, Sladek R, Meigs JB, Rich SS, Rotter JI, Altshuler D, Burt NP, Scott LJ, Morris AP, Florez JC, McCarthy MI, Boehnke M 2019 Exome sequencing of 20,791 cases of type 2 diabetes and 24,440 controls. *Nature* 570:71-76.
250. Roth CL, Elfers C, Hampe CS 2017 Assessment of disturbed glucose metabolism and surrogate measures of insulin sensitivity in obese children and adolescents. *Nutr Diabetes* 7:301.
251. Lee JM, Wu EL, Tarini B, Herman WH, Yoon E 2011 Diagnosis of diabetes using hemoglobin A1c: should recommendations in adults be extrapolated to adolescents? *J Pediatr* 158:947-952.e941-943.
252. Libman IM, Barinas-Mitchell E, Bartucci A, Robertson R, Arslanian S 2008 Reproducibility of the oral glucose tolerance test in overweight children. *J Clin Endocrinol Metab* 93:4231-4237.
253. Utzschneider KM, Prigeon RL, Tong J, Gerchman F, Carr DB, Zraika S, Udayasankar J, Montgomery B, Mari A, Kahn SE 2007 Within-subject variability of measures of beta cell function derived from a 2 h OGTT: implications for research studies. *Diabetologia* 50:2516-2525.
254. Del Prato S, Marchetti P, Bonadonna RC 2002 Phasic insulin release and metabolic regulation in type 2 diabetes. *Diabetes* 51 Suppl 1:S109-116.
255. George L, Bacha F, Lee S, Tfayli H, Andreatta E, Arslanian S 2011 Surrogate estimates of insulin sensitivity in obese youth along the spectrum of glucose tolerance from normal to prediabetes to diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 96:2136-2145.
256. Yeckel CW, Weiss R, Dziura J, Taksali SE, Dufour S, Burgert TS, Tamborlane WV, Caprio S 2004 Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1096-1101.
257. Rosario AS, Kurth BM, Stolzenberg H, Ellert U, Neuhauser H 2010 Body mass index percentiles for children and adolescents in Germany based on a nationally representative sample (KiGGS 2003-2006). *Eur J Clin Nutr* 64:341-349.
258. Javed A, Jumean M, Murad MH, Okorodudu D, Kumar S, Somers VK, Sochor O, Lopez-Jimenez F 2015 Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Obes* 10:234-244.
259. Freedman DS, Wang YC, Dietz WH, Xu JH, Srinivasan SR, Berenson GS 2010 Changes and variability in high levels of low-density lipoprotein cholesterol among children. *Pediatrics* 126:266-273.
260. Molleston JP, Schwimmer JB, Yates KP, Murray KF, Cummings OW, Lavine JE, Brunt EM, Scheimann AO, Unalp-Arida A 2014 Histological abnormalities in children with nonalcoholic fatty liver disease and normal or mildly elevated alanine aminotransferase levels. *J Pediatr* 164:707-713.e703.
261. Alkorta-Aranburu G, Carmody D, Cheng YW, Nelakuditi V, Ma L, Dickens JT, Das S, Greeley SAW, Del Gaudio D 2014 Phenotypic heterogeneity in monogenic diabetes: the clinical and diagnostic utility of a gene panel-based next-generation sequencing approach. *Mol Genet Metab* 113:315-320.
262. Johansson S, Irgens H, Chudasama KK, Molnes J, Aerts J, Roque FS, Jonassen I, Levy S, Lima K, Knappskog PM, Bell GI, Molven A, Njolstad PR 2012 Exome sequencing and genetic testing for MODY. *PLoS One* 7:e38050.
263. 2016 Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 388:1659-1724.

264. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, Marczak L, Mokdad AH, Moradi-Lakeh M, Naghavi M, Salama JS, Vos T, Abate KH, Abbafati C, Ahmed MB, Al-Aly Z, Alkerwi A, Al-Raddadi R, Amare AT, Amberbir A, Amegah AK, Amini E, Amrock SM, Anjana RM, Arnlov J, Asayesh H, Banerjee A, Barac A, Baye E, Bennett DA, Beyene AS, Biadgilign S, Biryukov S, Bjertness E, Boneya DJ, Campos-Nonato I, Carrero JJ, Cecilio P, Cercy K, Ciobanu LG, Cornaby L, Damtew SA, Dandona L, Dandona R, Dharmaratne SD, Duncan BB, Eshrati B, Esteghamati A, Feigin VL, Fernandes JC, Furst T, Gebrehiwot TT, Gold A, Gona PN, Goto A, Habtewold TD, Hadush KT, Hafezi-Nejad N, Hay SI, Horino M, Islami F, Kamal R, Kasaeian A, Katikireddi SV, Kengne AP, Kesavachandran CN, Khader YS, Khang YH, Khubchandani J, Kim D, Kim YJ, Kinfu Y, Kosen S, Ku T, Defo BK, Kumar GA, Larson HJ, Leinsalu M, Liang X, Lim SS, Liu P, Lopez AD, Lozano R, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Mazidi M, McAlinden C, McGarvey ST, Mengistu DT, Mensah GA, Mensink GBM, Mezgebe HB, Mirraikhimov EM, Mueller UO, Noubiap JJ, Obermeyer CM, Ogbo FA, Owolabi MO, Patton GC, Pourmalek F, Qorbani M, Rafay A, Rai RK, Ranabhat CL, Reinig N, Safiri S, Salomon JA, Sanabria JR, Santos IS, Sartorius B, Sawhney M, Schmidhuber J, Schutte AE, Schmidt MI, Sepanlou SG, Shamsizadeh M, Sheikhbahaei S, Shin MJ, Shiri R, Shiue I, Roba HS, Silva DAS, Silverberg JI, Singh JA, Stranges S, Swaminathan S, Tabares-Seisdedos R, Tadese F, Tedla BA, Tegegne BS, Terkawi AS, Thakur JS, Tonelli M, Topor-Madry R, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Uthman OA, Vaezghasemi M, Vasankari T, Vlassov VV, Vollset SE, Weiderpass E, Werdecker A, Wesana J, Westerman R, Yano Y, Yonemoto N, Yonga G, Zaidi Z, Zenebe ZM, Zipkin B, Murray CJL 2017 Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 377:13-27.
265. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, Srinivasan SR, Daniels SR, Davis PH, Chen W, Sun C, Cheung M, Viikari JS, Dwyer T, Raitakari OT 2011 Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 365:1876-1885.
266. Bjerregaard LG, Jensen BW, Angquist L, Osler M, Sorensen TIA, Baker JL 2018 Change in Overweight from Childhood to Early Adulthood and Risk of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 378:1302-1312.
267. Weihrauch-Blüher S, Wiegand S 2018 Risk Factors and Implications of Childhood Obesity. *Curr Obes Rep* 7:254-259.
268. Hannon TS, Dugan TM, Saha CK, McKee SJ, Downs SM, Carroll AE 2017 Effectiveness of Computer Automation for the Diagnosis and Management of Childhood Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 171:327-334.
269. Eehalt S, Wiegand S, Korner A, Schweizer R, Liesenkotter KP, Partsch CJ, Blumenstock G, Spielau U, Denzer C, Ranke MB, Neu A, Binder G, Wabitsch M, Kiess W, Reinehr T 2017 Diabetes screening in overweight and obese children and adolescents: choosing the right test. *Eur J Pediatr* 176:89-97.
270. Horikawa Y 2018 Maturity-onset diabetes of the young as a model for elucidating the multifactorial origin of type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 9:704-712.
271. Althari S, Gloyn AL 2015 When is it MODY? Challenges in the Interpretation of Sequence Variants in MODY Genes. *Rev Diabet Stud* 12:330-348.

## 7. Anhang

### 7.1. Kandidatengene des Targeted Enrichment

Target Region (Gene)	Up-stream Bases	Down-stream Bases	Chromosome	Start	Stop	Selected Targets	Total Targets	Target Type	Coverage	Criteria to select target
PROX1	100	100	1	214161178	214214947	6	6	Exon	100	T2D susceptibility
Nfasc	100	100	1	204797682	204992050	34	34	Exon	100	diabetes, experimental
SLC19A2	100	100	1	169433049	169455308	6	6	Exon	99	syndromic diabetes
LMNA	100	100	1	156052269	156109980	21	21	Exon	100	T2D susceptibility
NOTCH2	100	100	1	120454076	120612417	35	35	Exon	99	T2D susceptibility
SLC16A1	100	100	1	113454370	113499075	6	6	Exon	99	congenital hyperinsulinism (CHI)
NR0B2	100	100	1	27237875	27240667	2	2	Exon	96	T2D susceptibility
LDLRAD2	100	100	1	22138658	22151814	5	5	Exon	99	T2D susceptibility
HDAC4	100	100	2	239969764	240322743	27	27	Exon	99	monogenic, MODY-like diabetes
IRS1	100	100	2	227595933	227663606	2	2	Exon	99	T2D susceptibility
IGFBP2	100	100	2	217498027	217529258	4	4	Exon	100	T2D susceptibility
NEUROD1	100	100	2	182540733	182545492	2	2	Exon	100	syndromic diabetes, T2D susceptibility
GPD2	100	100	2	157291865	157443015	18	18	Exon	99	T2D susceptibility
RND3	100	100	2	151324607	151344309	8	8	Exon	100	T2D susceptibility
GLI2	100	100	2	121554767	121750329	13	13	Exon	100	diabetes, experimental, T2D susceptibility
EIF2AK3	100	100	2	88856159	88927194	17	17	Exon	99	syndromic diabetes
BCL11A	0	0	2	60678302	60780633	7	7	Exon	99	T2D susceptibility
GCKR	100	100	2	27719606	27746650	19	19	Exon	100	T2D susceptibility
KLF11	100	100	2	10183582	10195063	6	6	Exon	100	T2D susceptibility
SLC2A2	100	100	3	170714037	170744868	11	11	Exon	100	T2D susceptibility
ADCY5	0	0	3	123001143	123167392	22	22	Exon	100	T2D susceptibility

SLMAP	100	100	3	57743074	57914994	21	21	Exon	100	T2D susceptibility
APPL1	100	100	3	57261665	57307598	22	22	Exon	100	monogenic, MODY14
UBE2E2	100	100	3	23244684	23632396	6	6	Exon	100	T2D susceptibility
NR2C2	50	50	3	14989186	15090830	15	15	Exon	100	T2D susceptibility
PPARG	100	100	3	12329249	12475955	10	10	Exon	98	T2D susceptibility
HADH	100	100	4	108910770	108956431	9	9	Exon	100	congenital hyperinsulinism (CHI)
TRMT10A	100	100	4	100467764	100485289	10	10	Exon	100	syndromic diabetes
SPP1	100	100	4	88896702	88904663	8	8	Exon	97	T2D susceptibility
WFS1	100	100	4	6271477	6305092	9	9	Exon	100	syndromic diabetes, t2d susceptibility
SH3BP2	100	100	4	2794650	2842923	16	16	Exon	99	diabetes, experimental
PIK3R1	100	100	5	67511484	67597749	19	19	Exon	100	syndromic (lipodystrophy), T2D susceptibility
ISL1	100	100	5	50678858	50690663	6	6	Exon	100	diabetes, experimental
PLAGL1	100	100	6	144261337	144385835	13	13	Exon	100	monogenic, TNDM, T2D susceptibility
ENPP1	100	100	6	132129056	132216395	25	25	Exon	100	t2D susceptibility
RFX6	100	100	6	117198276	117253426	19	19	Exon	100	syndromic diabetes, MODY-like
HMGA1	100	100	6	34204477	34214108	9	9	Exon	100	T2D susceptibility
CDKAL1	100	100	6	20534588	21232734	16	16	Exon	100	diabetes, experimental
MNX1	100	100	7	156797447	156803447	4	4	Exon	99	syndromic diabetes
CPA1	100	100	7	130020190	130028049	10	10	Exon	100	exocrine pancreas insufficiency
PAX4	100	100	7	127250246	127255880	9	9	Exon	99	monogenic, MODY9
GCK	100	100	7	44183770	44229122	12	12	Exon	100	monogenic, MODY2, T2D susceptibility
SLC30A8	100	100	8	117962412	118189053	16	16	Exon	99	T2D susceptibility
TP53INP1	100	100	8	95938100	95961715	5	5	Exon	100	T2D susceptibility

SOX17	50	50	8	55370445	55373506	2	2	Exon	100	diabetes, experimental
FGFR1	50	50	8	38268606	38326402	23	23	Exon	100	diabetes, experimental
GATA4	100	100	8	11561617	11617609	7	7	Exon	100	syndromic diabetes
BLK	100	100	8	11351421	11422208	13	13	Exon	100	monogenic, MODY11
AGPAT2	100	100	9	139567495	139582011	6	6	Exon	100	syndromic diabetes, lipodystrophy
CEL	100	100	9	135937265	135947350	11	11	Exon	99	monogenic, MODY8
TLE1	100	100	9	84198498	84303696	20	20	Exon	99	T2D susceptibility
TLE4	100	100	9	82186778	82341756	20	20	Exon	100	T2D susceptibility
CDKN2B	100	100	9	22002802	22009412	3	3	Exon	100	T2D susceptibility
CDKN2A	100	100	9	21967651	21994590	6	6	Exon	99	T2D susceptibility
GLIS3	0	0	9	3824128	4300035	12	12	Exon	100	syndromic diabetes
DOCK1	100	100	10	128593923	129250880	52	52	Exon	100	diabetes, experimental
TCF7L2	100	100	10	114709909	114927536	20	20	Exon	100	T2D susceptibility
GLUD1	100	100	10	88809859	88854876	13	13	Exon	100	congenital hyperinsulinism (CHI)
SLC29A3	100	100	10	73078910	73123247	7	7	Exon	100	syndromic diabetes
PCBD1	100	100	10	72643167	72648641	4	4	Exon	100	monogenic, recessive
NEUROG3	100	100	10	71331691	71333310	2	2	Exon	100	syndromic diabetes, T2D susceptibility
SIRT1	100	100	10	69644327	69678247	10	10	Exon	100	monogenic, autoimmune
PTF1A enhancer	0	0	10	23502316	23510131	10	10	Full Region	100	syndromic diabetes, pancreas aplasia
PTF1A	100	100	10	23481360	23483281	2	2	Exon	100	syndromic diabetes, T2D susceptibility
MTNR1B	100	100	11	92702689	92716048	2	2	Exon	100	T2D susceptibility
UCP2	100	100	11	73685616	73693989	8	8	Exon	99	T2D susceptibility
BSCL2	100	100	11	62457634	62477191	15	15	Exon	100	syndromic diabetes, lipodystrophy
PTPRJ	100	100	11	48002010	48192494	26	26	Exon	99	diabetes, experimental

PAX6	100	100	11	31806240	31839609	18	18	Exon	100	syndromic diabetes (recessive)
ABCC8	100	100	11	17414332	17498549	39	39	Exon	100	monogenic, NDM, MODY12, T2D susceptibility, CHI
KCNJ11	100	100	11	17406696	17410978	3	3	Exon	100	monogenic, NDM, MODY13, T2D susceptibility, CHI
KCNQ1	100	100	11	2466121	2870440	17	17	Exon	100	T2D susceptibility
INS	100	100	11	2180909	2182539	5	5	Exon	100	monogenic, NDM, MODY10, T2D susceptibility
HNF1A	100	100	12	121416449	121440414	10	10	Exon	100	monogenic, MODY3
NR2C1	50	50	12	95413955	95467454	16	16	Exon	100	T2D susceptibility
CAPS2	100	100	12	75669659	75723936	18	18	Exon	100	diabetes, experimental
GLI1	100	100	12	57853818	57866147	14	14	Exon	100	diabetes, experimental
PHB2	100	100	12	7074415	7080016	10	10	Exon	100	diabetes, experimental
MCF2L	100	100	13	113623435	113754153	31	31	Exon	100	T2D susceptibility
IRS2	100	100	13	110406084	110439014	2	2	Exon	100	T2D susceptibility
PDX1	100	100	13	28494068	28500551	2	2	Exon	100	monogenic, MODY4
SPTB	100	100	14	65212901	65289966	36	36	Exon	99	T2D susceptibility
ERO1L	100	100	14	53108505	53162519	16	16	Exon	100	diabetes, experimental
LIPC	100	100	15	58724075	58861173	9	9	Exon	100	T2D susceptibility
GCGR	100	100	17	79761910	79771989	14	14	Exon	100	T2D susceptibility
SOX9	100	100	17	70117061	70122660	3	3	Exon	99	diabetes, experimental
HNF1B	100	100	17	36046334	36105196	10	10	Exon	100	monogenic, MODY5
SLC2A4	100	100	17	7184954	7191467	11	11	Exon	100	T2D susceptibility
RAP1GAP2	100	100	17	2699632	2941135	25	25	Exon	100	T2D susceptibility
IER3IP1	100	100	18	44681290	44702845	3	3	Exon	100	syndromic diabetes, NDM
GATA6	100	100	18	19749304	19782591	7	7	Exon	100	syndromic diabetes

SYT5	100	100	19	55684369	55691820	9	9	Exon	99	T2D susceptibility
AKT2	100	100	19	40736124	40791402	15	15	Exon	100	T2D susceptibility
RETN	100	100	19	7733872	7735440	5	5	Exon	100	T2D susceptibility
INSR	100	100	19	7112166	7294111	22	22	Exon	100	syndromic diabetes, T2D susceptibility
PTPN1	100	100	20	49126791	49201186	10	10	Exon	100	T2D susceptibility
HNF4A	100	100	20	42984341	43061585	14	14	Exon	100	monogenic, MODY1
TGIF2	50	50	20	35201826	35222405	6	6	Exon	100	diabetes, experimental
FOXA2	50	50	20	22561592	22566151	4	4	Exon	100	T2D susceptibility
NKX2-2	100	100	20	21491560	21494764	2	2	Exon	99	diabetes, experimental
INSM1	100	100	20	20348665	20351692	1	1	Exon	100	syndromic diabetes
HDAC8	100	100	X	71549266	71793053	14	14	Exon	99	diabetes, experimental
FOXP3	100	100	X	49106797	49121388	12	12	Exon	100	monogenic, autoimmune, x-linked

## 8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Helena Enders-Seidlitz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Adipositas-assoziierte Insulinsekretionsstörung bei Kindern und Jugendlichen: Klinische, laborchemische und molekulargenetische Charakterisierung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## 9. Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Frau Helena Enders-Seidlitz hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

### Kongressbeitrag:

#### **Phänotyp und Genetik einer Adipositas-assoziierten Insulinsekretionsstörung**

H. Enders-Seidlitz, M. Gong, W. Chen, D. Simaite, F. Spagnoli, P. Kühnen, A. Ernert, H. Krude, A. Grüters, S. Wiegand, K. Raile.

Abstracts der JA-PED 2015 – Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e. V. (DGKED) und der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie e. V. (AGPD); Essen, 6.-8. November 2015.

Monatsschr Kinderheilkd 2015 · 163:1058–1093 DOI 10.1007/s00112-015-3454-0.

Die Idee, Planung und Durchführung dieser Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit von Frau PD Dr. Susanna Wiegand, Herrn Prof. Dr. Raile und der Doktorandin Helena Enders-Seidlitz. Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen der JA-PED 2015 bereits von der Autorin dieser Arbeit vorgestellt.

Helena Enders-Seidlitz hatte daran folgenden Anteil:

- Aufbau einer Patienten-Datenbank
- statistische Auswertung der Daten
- Erstellung aller in dieser Arbeit vorhandenen Grafiken und Tabellen
- genaue Phänotypisierung einzelner Patienten und Auswahl der Patientengruppe für die genetische Untersuchung
- Verfassen des Abstracts, Erstellung der Präsentation sowie Vortrag im Rahmen des Kongresses

---

Unterschrift der Doktorandin

## **10. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## 11. Publikationsliste

Kongressbeitrag:

### **Phänotyp und Genetik einer Adipositas-assoziierten Insulinsekretionsstörung**

H. Enders-Seidlitz, M. Gong, W. Chen, D. Simaite, F. Spagnoli, P. Kühnen, A. Ernert, H. Krude, A. Grüters, S. Wiegand, K. Raile.

Abstracts der JA-PED 2015 – Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED) und der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie e. V. (AGPD); Essen, 6.-8. November 2015.

Monatsschr Kinderheilkd 2015 · 163:1058–1093 DOI 10.1007/s00112-015-3454-0.

## 12. Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben!

An erster Stelle danke ich meinen Betreuern Frau PD Dr. Susanna Wiegand und Herrn Prof. Dr. Klemens Raile für die Überlassung des Themas. Sie standen mir jeder Zeit durch ihre fachkundige Unterstützung, wertvolle Anregungen und die Beantwortung meiner Fragen zur Seite und haben so maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Weiterhin danke ich Frau Andrea Ernert für die kompetente Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Ich danke meiner Familie und allen Freunden für das unermüdliche Korrekturlesen und die nützlichen Anregungen, ohne die diese Arbeit nicht in dieser Form entstanden wäre.

Als letztes gilt ein besonderer Dank meinem Freund Christian, der mir bei allen technischen Problemen geholfen und mich zum Schreiben motiviert hat, so dass dieses Werk entstehen konnte.

HERZLICHEN DANK!