

Aus dem Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie zur Prävention des Typ  
2 Diabetes mellitus bei adipösen Kindern und Jugendlichen.

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hanna Hübel

aus Braunschweig

Gutachter/in:

1. Prof. Dr. med. H. Krude

2. Prof. Dr. med. A. Körner

3. Prof. Dr. med. J. Spranger

Datum der Promotion: 24.02.2012

**Für meine lieben Eltern**

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Adipositas im Kindes- und Jugendalter .....</b>	<b>1</b>
1.1.1	Definition und Prävalenz .....	1
1.1.2	Ätiologie .....	2
1.1.3	Folgeerkrankungen und Therapie .....	3
<b>1.2</b>	<b>Komorbiditäten der Adipositas.....</b>	<b>4</b>
1.2.1	Typ 2 Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen als Komorbidität der Adipositas .....	5
1.2.1.1	Klassifikation und Epidemiologie.....	5
1.2.1.2	Insulinresistenz .....	7
1.2.1.3	Pathophysiologie: von der Insulinresistenz zum Typ 2 Diabetes .....	8
1.2.1.4	Risikofaktoren, Diagnose und Screening.....	11
1.2.1.5	Komplikationen und Therapie .....	12
1.2.2	Das Metabolische Syndrom.....	13
<b>1.3</b>	<b>Metformin .....</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>HYPOTHESEN UND FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN .....</b>	<b>20</b>
<b>3.1</b>	<b>Studienablauf und Probandenauswahl .....</b>	<b>20</b>
3.1.1	Zielparameter.....	23
3.1.2	Einschlusskriterien.....	23
3.1.3	Ausschlusskriterien.....	23
3.1.4	Abbruch- und Aussetzungskriterien .....	24
3.1.5	Lebensstilintervention .....	24
3.1.6	Anamnese und klinische Untersuchung .....	25
3.1.7	Labor.....	26
3.1.7.1	Laborparameter .....	26
3.1.7.2	Biochemische Analyse.....	26
<b>3.2</b>	<b>Der orale Glukosetoleranztest (OGTT).....</b>	<b>27</b>
3.2.1	Diagnostik von Insulinresistenz und gestörter Glukosetoleranz .....	27
3.2.2	Durchführung des oralen Glukosetoleranztests.....	27
3.2.3	Bewertung der gemessenen Blutzuckerwerte .....	27
<b>3.3</b>	<b>Berechnung der Insulinresistenz und Insulinsekretion .....</b>	<b>28</b>
<b>3.4</b>	<b>Bestimmung von Masse und Verteilung des Körperfettanteils .....</b>	<b>29</b>
3.4.1	BMI und BMI-SDS .....	29
3.4.2	Waist-to-hip-ratio .....	30
<b>3.5</b>	<b>Statistik.....</b>	<b>30</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>32</b>

---

<b>4.1</b>	<b>Beschreibung der Gesamtgruppe (Sprechstundenquerschnitt) und Vergleich mit der Studienstichprobe.....</b>	<b>32</b>
4.1.1	Beschreibung der Gesamtgruppe (Sprechstundenquerschnitt).....	32
4.1.2	Charakterisierung und Vergleich von Gesamtgruppe und Studienstichprobe.....	33
<b>4.2</b>	<b>Darstellung der randomisierten Studienteilnehmer .....</b>	<b>34</b>
<b>4.3</b>	<b>Darstellung und Vergleich der Therapiearme (Placebo versus Metformin) .....</b>	<b>36</b>
4.3.1	Charakterisierung der jeweiligen Therapiearme (Placebo und Metformin) und Vergleich der beiden Gruppen.....	36
<b>4.4</b>	<b>Ergebnisse im Studienverlauf .....</b>	<b>38</b>
4.4.1	Adhärenz der Studienteilnehmer am Lebensstilinterventionsprogramm vor und nach der Medikationsphase .....	38
4.4.2	Nebenwirkungen, Compliance und Studienabbrecher während der Medikationsphase .....	38
4.4.3	Verlauf der anthropometrischen und metabolischen Parameter .....	40
4.4.4	Univariate Varianzanalyse.....	44
4.4.5	Korrelationsanalyse .....	44
<b>5</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>46</b>
<b>5.1</b>	<b>Diskussion des Studiendesigns .....</b>	<b>46</b>
5.1.1	Diskussion des Patientenkollektivs .....	48
5.1.2	Diskussion der Randomisierung.....	49
5.1.3	Limitierungen .....	50
5.1.4	Diskussion der Methoden .....	50
5.1.4.1	Beurteilung der Insulinresistenz .....	51
5.1.4.2	Beurteilung des Körperfettmasseanteils und dessen Verteilung.....	52
5.1.5	Insulinresistenz als primäre Outcomevariable.....	56
5.1.5.1	Insulinresistenz und deren Auswirkung auf die Entwicklung einer Glukosetoleranzstörung/Typ 2 Diabetes .....	56
5.1.5.2	Der Einfluss von Insulinresistenz auf das kardiovaskuläre System.....	58
5.1.5.3	Einflussfaktoren auf die Insulinresistenz .....	59
5.1.6	Metformin: Wirkung und Nebenwirkung.....	61
5.1.6.1	Interindividuelle Unterschiede der Metforminwirkung.....	61
5.1.6.2	Nebenwirkungen .....	62
<b>5.2</b>	<b>Diskussion des Studienverlaufs und der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Rolle von Metformin in der Sekundärprävention von Typ 2 Diabetes mellitus bei adipösen, insulinresistenten Kindern und Jugendlichen .....</b>	<b>62</b>
5.2.1	Diskussion des Studienoutcomes und das Auftreten eines Placeboeffekts .....	62
5.2.2	Diskussion der Entwicklung der Parameter des Metabolischen Syndroms .....	66
5.2.3	Metformin als sinnvolle Sekundärprävention von Typ 2 Diabetes zusätzlich zu einem Lebensstilinterventionsprogramm?.....	688
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>69</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>71</b>

---

<b>8</b>	<b>CRF-BOGEN .....</b>	<b>83</b>
<b>9</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>98</b>
<b>9.1</b>	<b>Erklärung.....</b>	<b>98</b>
<b>9.2</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>99</b>
<b>9.3</b>	<b>Publikationen.....</b>	<b>100</b>
<b>9.4</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>101</b>

## **TABELLENVERZEICHNIS**

Tabelle 1:	Klassifikation der Diabetesformen .....	7
Tabelle 2:	Grenzwerte Blutzuckerspiegel.....	28
Tabelle 3:	Vergleich Grundgesamtheit versus Studienstichprobe.....	34
Tabelle 4:	Vergleich randomisierte versus nicht randomisierte Studienteilnehmer .....	35
Tabelle 5:	Vergleich Metformingruppe versus Placebogruppe zum Zeitpunkt der Randomisierung .....	37
Tabelle 6:	Studienteilnehmer versus Studienabbrecher.....	40
Tabelle 7:	Korrelation Insulinresistenz mit Körpergewicht .....	44
Tabelle 8:	Klinische und biochemische Parameter im Verlauf für Metformin-/Placebogruppe und Therapieeffekt.....	45

## **ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abbildung 1	Komorbiditäten der Adipositas.....	5
Abbildung 2	Pathophysiologie des Typ 2 Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen	10
Abbildung 3	Strukturformel Metformin .....	15
Abbildung 4	Wirkmechanismus Metformin nach Hundal et al.....	16
Abbildung 5	Studienablauf .....	20
Abbildung 6	Zeitlicher Studienablauf.....	22
Abbildung 7	Verlauf R-HOMA log zwischen T1 und T2 .....	41
Abbildung 8	Verlauf BMI-SDS zwischen T1 und T4 .....	43

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

### Maßeinheiten

g	Gramm
d	Tag
h	Stunde
kg	Kilogramm
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
Min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
pmol/l	Picomol pro Liter
µg/dl	Microgramm pro Deziliter
µU/ml	Micro-Units pro Milliliter
U/l	Units pro Liter

### Laborparameter

BZ	Blutzucker
Chol	Gesamtcholesterin
CrP	C-reaktives Protein
GOT / ASAT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase / Aspartat-Amino-Transferase
GPT / ALAT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase / Alanin-Amino-Transferase
HDL-Cholesterin	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
i. S.	Im Serum
i. v.	Intravenös
LDL-Cholesterin	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
TG	Triglyzeride
vVB	Venöses Vollblut

### Abkürzungen, weitere

ADA	American Diabetes Association
AGA	Arbeitsgemeinschaft Adipositas
AGPD	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie
BMI	Body Mass Index
β-Zelle	Beta-Zelle (des Pankreas)
DEXA	Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
DPP	Diabetes Prevention Program
DPV	Diabetessoftware zur prospektiven Verlaufsdokumentation
ECOG	European Childhood Obesity Group
et al.	Et alii (lat. für und Andere)
GLUT 4	Glukosetransporter 4
IDF	International Diabetes Federation
IFG	Gestörte Nüchtern glukose (impaired fasting glucose)
IGR	Gestörte Glukoseregulation (impaired glucose regulation)
IGT	Gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance)
IR	Insulinresistenz

## Abkürzungsverzeichnis

---

ISI	Insulin Sensitivity Index
IOTF	International Obesity Task Force
Kap.	Kapitel
KgAS	Konsensusgruppe Adipositaschulung im Kindes- und Jugendalter
KH	Kromeyer-Hauschild
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitsurvey
MAP	Mitogen-Activated-Protein
MD	Median
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NGR	Normale Glukoseregulation
NGT	Normale Glukosetoleranz
NCEP / ATP III	US National Cholesterol Education Program/Adult treatment Panel III
NHANES (III)	(Third) National Health And Nutrition Examination Survey
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OHC	Otto-Heubner-Centrum
p	Irrtumswahrscheinlichkeit p
PI-3K	Phosphatidylinositol 3-Kinase
PCOS	Polycystisches Ovarialsyndrom
R-HOMA	Homeostasis Model Assessment
RKI	Robert Koch Institut
RR	Blutdruck nach Riva Rocchi
SAE	Schwere (Arzneimittel-) Nebenwirkung (Severe Adverse Event)
SAS	Statistical Analysis Systems
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SPZ	Sozialpädiatrisches Zentrum
Tab.	Tabelle
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
WC	Taillenumfang (Waist Circumference)
WHO	World Health Organization
WHR	Taillen-Hüften-Index (Waist-to-hip-ratio)

# 1 Einleitung

## 1.1 Adipositas im Kindes- und Jugendalter

### 1.1.1 Definition und Prävalenz

Ein pathologisch erhöhter Fettanteil an der Körperfettmasse des Menschen wird als Adipositas bezeichnet. Da sich der exakte Körperfettanteil nur durch aufwändige und kostenintensive Methoden ermitteln lässt, hat sich im klinischen Alltag die Verwendung des Body Mass Index (BMI), der leicht aus Körpergröße und Körpergewicht berechnet werden kann, durchgesetzt. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass der BMI ein akzeptables Maß für die Gesamtkörperfettmasse sowohl beim Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen darstellt (*siehe auch Kap.: 3.4.1.*) [1-3]. Aus diesem Grunde wird seine Verwendung von verschiedenen großen Fachgesellschaften wie beispielsweise der Childhood Group der International Obesity Task Force (IOTF), der European Childhood Obesity Group (ECOG) und der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) für die Definition und Bestimmung des Ausmaßes von Adipositas im Kindes- und Jugendalter empfohlen. Für Erwachsene verwendet man die von der World Health Organization (WHO) festgelegten Grenzwerte, bei Kindern und Jugendlichen hingegen sollten alters- und geschlechtsspezifische Perzentilen zur Beurteilung der Körperfettmasse herangezogen werden, da der prozentuale Körperfettanteil während des Wachstums und der Pubertät erhebliche physiologische Schwankungen aufweist. Für deutsche Kinder und Jugendliche empfiehlt die AGA die Verwendung der Perzentilen von Kromeyer-Hauschild [4] und entsprechend der Vorgaben der ECOG [5] die Festlegung des 90. bzw. 97. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentils als Grenzwert zur Definition von Übergewicht bzw. Adipositas. Als extreme Adipositas wird das Überschreiten der 99,5. Perzentile definiert (<http://www.a-g-a.de/Leitlinie.pdf>).

Im IOTF-Childhood-Obesity-Report der WHO von 2004 wird deutlich auf einen rapiden Anstieg der Prävalenz von Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in der Europäischen Gemeinschaft hingewiesen. Demnach sind 14 Millionen der Kinder in der EU übergewichtig und davon drei Millionen adipös. Dieser Trend lässt sich seit Beginn des 20. Jahrhunderts in allen Industrienationen – insbesondere den USA – beobachten [6]. So hat sich nach Flegal et al. die Prävalenz von Übergewicht unter US-amerikanischen Schulkindern und Jugendlichen in den letzten drei Jahrzehnten mehr als verdreifacht [7-9]). In Deutschland hat das Robert-Koch-Institut (RKI) in den Jahren 2003 bis 2006 das bundesweite Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) durchgeführt und erstmalig repräsentative Daten zur Verbreitung von Adipositas und Übergewicht bei Kinder und Jugendlichen erhoben [10]. Von den untersuchten 17.641 Personen waren 15% der 3

bis 17-jährigen Kinder und Jugendlichen übergewichtig und 6,3% adipös, was hochgerechnet auf 1,9 Millionen übergewichtige und 800.000 adipöse Kinder und Jugendliche schließen lässt. Bezogen auf Referenzpopulationen aus den 1980er und 1990er Jahren bedeutet das einen Zuwachs des Anteils übergewichtiger (inklusive adipöser) Kinder und Jugendlicher von 50%, wobei sich der Anteil adipöser Jugendlicher zwischen 14 und 17 Jahren sogar verdoppelt hat. In den Altersgruppen existieren große Unterschiede: nach der Einschulung steigt der Anteil Übergewichtiger rapide an, bis er sich im Alter zwischen 14- und 17 Jahren fast verdoppelt, bei den Adipösen erhöht sich der Anteil sogar fast auf das Dreifache [10]. Der weltweite epidemische Anstieg an Prävalenz und Ausmaß der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen hat zahlreiche Komorbiditäten zur Folge (*siehe Kap. 1.2*) und ist gesellschaftlich und gesundheitspolitisch besorgniserregend.

### 1.1.2 Ätiologie

Adipositas unterliegt nach heutigem Kenntnisstand einer multifaktoriellen Genese. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit war ein Einschlusskriterium das Vorliegen einer primären Adipositas (*siehe Kap.: 3.1.2*), die sich bei genetischer Prädisposition unter dem Einfluss ungünstiger Umwelteinflüsse manifestiert. Der Anstieg der Prävalenz und des Ausmaßes der Adipositas scheinen im Wesentlichen Folge einer Veränderung der Ernährungs- und Lebensgewohnheiten westlicher Industrienationen zu sein, obwohl bisher kein Einzelfaktor als Ursache haftbar gemacht werden konnte. Zumindest scheint sicher, dass die erhöhte Zufuhr fett- und kohlenhydratreicher Nahrung (Softdrinks, Fast Food) gepaart mit geringerem Energieverbrauch durch mangelnde körperliche Betätigung (Fernsehkonsument) wichtige Risikofaktoren sind [11]. Darüber hinaus wird die Entstehung von Adipositas durch andere Faktoren wie Heritabilität entscheidend beeinflusst. Zahlreiche Studien an Zwillingen, Adoptivkindern und Familien zeigen, dass genetische Faktoren für 45-75% der inter-individuellen Unterschiede des BMI verantwortlich sind [12-15]. Weiteren Einfluss übt die gesellschaftliche Stigmatisierung Adipöser aus, die diese untereinander Bindungen im Sinne eines „assortative mating“ [16] eingehen lässt, wodurch zusätzlich zur familiären Belastung auch die schädlichen Lebensgewohnheiten verstärkt werden. Am Tiermodell wie auch am Menschen konnte gezeigt werden, dass die Vererbung der Adipositasveranlagung meist poly- oder oligogen stattfindet. Dabei führen unterschiedliche Genvarianten, gekoppelt mit bestimmten Lebensbedingungen, zur Ausprägung des Phänotyps. Die phänotypische Ausprägung einer genetischen Prädisposition ist folglich dann zu erwarten, wenn zusätzlich bestimmte exogene Faktoren wirken. Bei den seltenen, monogenen Formen handelt es sich um Mutationen an Genen, deren Produkte an den zentralen Vorgängen zur Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt sind.

Das Vorliegen einer solchen war in der vorliegenden Studie als Ausschlusskriterium definiert (*Kap.: 3.1.3*).

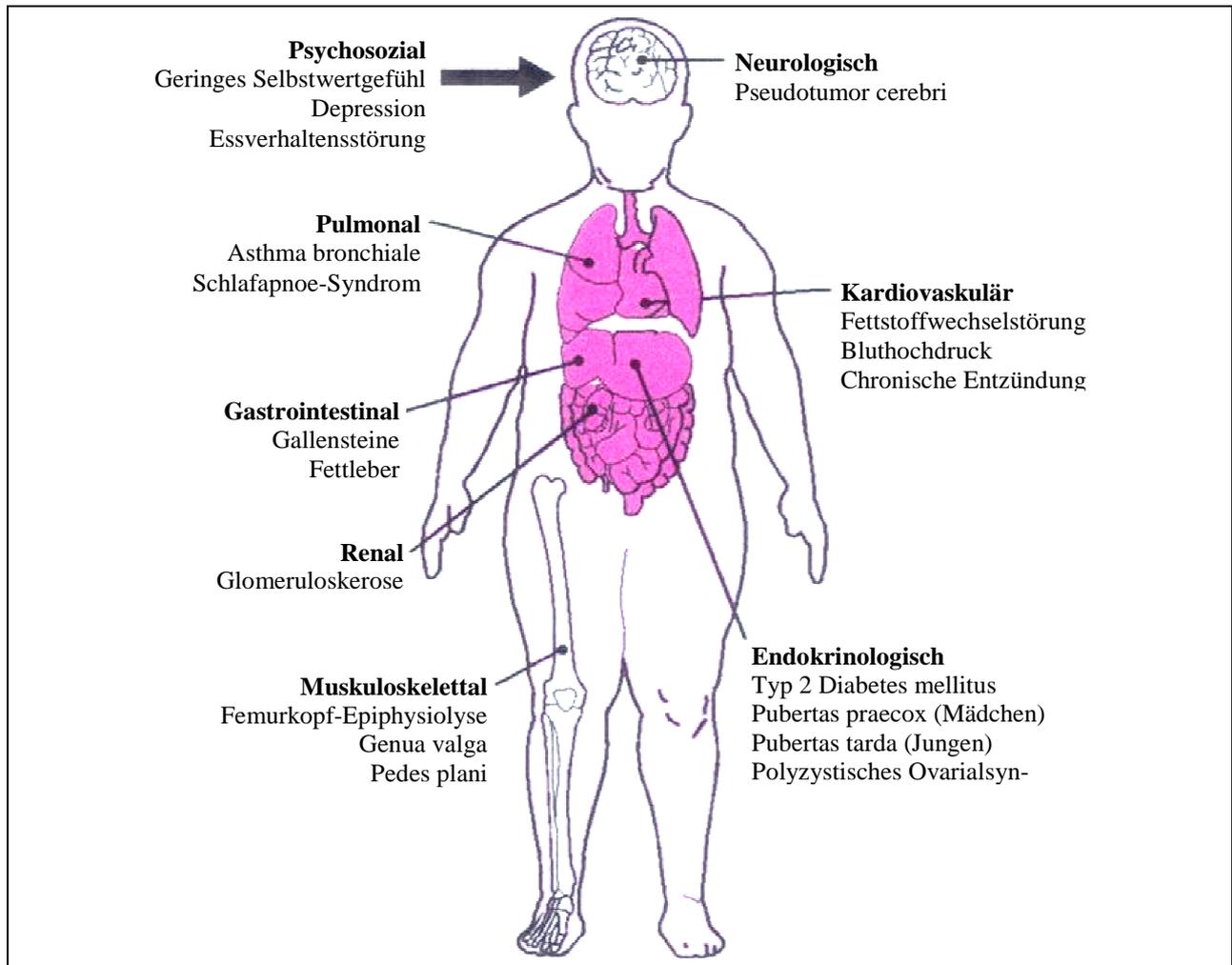
### **1.1.3 Folgeerkrankungen und Therapie**

Es ist heute wissenschaftlicher Konsens, dass Adipositas mit erhöhter Mortalität und Morbidität assoziiert ist. So zählte ein erhöhter BMI in der „Global Burden of Disease Study“ zu den zehn wichtigsten Risikofaktoren hierfür [17]. Auch im Kindesalter beeinflusst das Vorliegen von Adipositas erheblich die physische und psychische Gesundheit [18] und ist zugleich Risikofaktor für das Auftreten von Adipositas im Erwachsenenalter [19]. Die Gefährdung ist dabei maßgeblich von zahlreichen Begleit- und Folgeerkrankungen abhängig und insbesondere das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ist gesellschaftlich als auch gesundheitspolitisch besorgniserregend. Analog zum Erwachsenenalter ist auch im Kindesalter das Gesundheitsrisiko maßgeblich mit den Komorbiditäten verknüpft, auf die an anderer Stelle noch ausführlicher eingegangen wird.

Die Therapie der Adipositas beinhaltet psychologische Unterstützung, Ernährungsberatung sowie Bewegungstherapie und sollte an jeden Patienten individuell angepasst sein [20]. Dabei stützt sich das therapeutische Konzept auf eine Veränderung der Ernährungs- und Lebensgewohnheiten wie vermehrte Bewegung, Ernährungsumstellung und Reduktion des Fernseh- und Computerkonsums. Insbesondere die körperliche Betätigung hat einen positiven Einfluss auf die Gewichtsabnahme [21-23]. In einer aktuellen Metaanalyse der Cochrane Database [18] wurden verschiedene Interventionen zur Behandlung der kindlichen Adipositas untersucht, wobei ein Lebensstilveränderungsprogramm innerhalb von 6-12 Monaten einen Effekt auf den BMI zeigte. Bei der zusätzlichen Gabe von Substanzen wie Orlistat oder Sibutramin (nicht mehr im Handel), die beim Erwachsenen zur Unterstützung einer Gewichtsabnahme verwendet werden, ergab sich ebenfalls eine Gewichtsreduktion, allerdings traten bei dieser Intervention auch Nebenwirkungen auf. In der Metaanalyse [18] wurde zudem die zentrale Rolle einer kombinierten Therapie aus den oben genannten Bausteinen (Ernährung, physische Aktivität und Verhaltensänderung) und der Einbeziehung der Familie des Patienten betont. Da der Therapieerfolg maßgeblich von der Krankheitseinsicht und Motivation des Patienten abhängig ist, sollten auch Entwicklung eines Problembewusstseins und der Motivationsaufbau Ziel der Behandlung sein.

## 1.2 Komorbiditäten der Adipositas

Das Gesundheitsrisiko von Adipositas ist sowohl beim Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen hauptsächlich von den Komorbiditäten abhängig. *Abbildung 1* verdeutlicht die mit der Adipositas assoziierten Erkrankungen. Zu den metabolischen und kardiovaskulären Komorbiditäten zählen hierbei beispielsweise Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, sowie chronische Entzündung ([24, 25] zitiert in: [http://www.a-g-a.de/aga\\_content.html](http://www.a-g-a.de/aga_content.html)). Bereits bei Kindern und Jugendlichen kann es zu Gefäßwandveränderungen kommen [26], die im Erwachsenenalter zu einem erheblich erhöhtem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen wie Myokardinfarkt oder Apoplex führen [27]. Zwei deutsche Studien [28, 29] und die US-amerikanische Bogalusa Heart Study [30] zeigen, dass über 30% der adipösen Kinder und Jugendlichen ab Beginn der Pubertät eine Glukosetoleranzstörung entwickeln. In der Bogalusa Heart Study [30] wiesen weiterhin circa 60% der übergewichtigen Kinder im Alter zwischen 5 und 10 Jahren mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor wie Hypertonie, Hyperlipidämie oder erhöhte Insulinspiegel auf, während bei 20% der Kinder zwei oder mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren zu beobachten waren. Insbesondere bei Kombination mehrerer Folgeerkrankungen als Symptomenkomplex, auch als „das Metabolische Syndrom“ (siehe Kapitel 1.2.2) bezeichnet, steigt das Mortalitätsrisiko deutlich an [24, 25]. Die Persistenz der beschriebenen Komplikationen von der frühen Kindheit zur Jugend bis ins junge Erwachsenenalter wurde in vielen Studien wie beispielsweise der Quebec Family Study beobachtet [31, 32]. Diese genannten Aspekte verdeutlichen die Notwendigkeit effektiver Präventionsstrategien, um die Entwicklung von Komorbiditäten bei Adipositas vorzubeugen. Ziel der vorliegenden Studie war daher zu untersuchen, ob eine Metformintherapie bei adipösen Kinder und Jugendlichen zusätzlich zu einem Lebensstilinterventionsprogramm eine sinnvolle sekundärpräventive Maßnahme bezüglich der Entwicklung einer Glukosetoleranzstörung bzw. eines Typ 2 Diabetes mellitus darstellt (siehe auch Kap. 2).



**Abbildung 1:** Komorbiditäten der Adipositas, adaptiert und modifiziert nach Ebbeling et al. [24]

## 1.2.1 Typ 2 Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen als Komorbidität der Adipositas

### 1.2.1.1 Klassifikation und Epidemiologie

Unter dem Begriff Diabetes mellitus (*griechisch-lateinisch: süßer Durchfluss*) ist eine Gruppe metabolischer Erkrankungen zu verstehen, bei denen aufgrund mangelnder Insulinsekretion oder -wirkung eine Störung im Glukosestoffwechsel hervorgerufen wird, die zu einer Hyperglykämie und Glukosurie führt. Diabetes wird heute nach Empfehlung der großen Fachgesellschaften wie des Expertenkomitees der American Diabetes Association (ADA) und der Internationalen Diabetes Federation (IDF) in vier Kategorien unterteilt (*siehe Tabelle 1*) [33, 34].

Die globale Prävalenz des Diabetes mellitus wird laut WHO zurzeit auf fast 180 Millionen geschätzt und es wird erwartet, dass sich diese Zahl bis zum Jahre 2030 verdoppeln wird. Die IDF geht sogar von beinahe 230 Millionen an Diabetes erkrankten Erwachsenen weltweit aus. 2005

sind weltweit ungefähr 1,1 Millionen Menschen an den Folgen von Diabetes verstorben. Dabei wird insbesondere eine ansteigende Häufigkeit an Typ 2 Diabetes beobachtet, die in den Industrienationen parallel zur steigenden Prävalenz von Übergewicht und Adipositas auftritt [35]. Der Typ 2 Diabetes galt lange Zeit in der Pädiatrie als Seltenheit, mit steigender Prävalenz konnte die Stoffwechselerkrankung aber mittlerweile auch bei jüngeren Menschen und sogar in der Kindheit beschrieben werden [24, 36, 37]. Dies wird bei Kinder und Jugendlichen wie bei Erwachsenen im kausalen Zusammenhang mit Übergewicht und Adipositas gesehen, die mittlerweile epidemische Ausmaße angenommen haben [37, 38]. Vor allem in den USA zeigten sich in den letzten Jahren immer mehr Hinweise auf das gehäufte Auftreten von Typ 2 Diabetes im Kindesalter [36]: So berichtete die ADA im Jahr 2000 von einem Anstieg des „nicht-immun-vermittelten Diabetes“ von 1-2% auf 8-45% der neu diagnostizierten Diabetes-Fälle im Kindesalter [39], wovon der Typ 2 Diabetes neben anderen selteneren Formen bei weitem den größten Anteil ausmachte. Studien zu diesem Thema konzentrierten sich in den USA dabei zunächst hauptsächlich auf ethnische Minderheiten [40-43]. Beispielsweise konnte bei den Kindern und Jugendlichen der Population der Pima-Indianer zwischen 1970 und 1990 ein steigendes Diabetesvorkommen verzeichnet werden, was bei den Mädchen im Gegensatz zu den Jungen besonders ausgeprägt war [44, 45]. Doch nicht nur in den USA, sondern weltweit beobachtet man seit Mitte der neunziger Jahre einen Anstieg der Prävalenz von Diabetes bei Kindern und Jugendlichen [44] wie unter anderem Studien aus Japan, Kanada und Australien zeigen [46]. Für Europa existieren aktuell noch wenige Daten bezüglich der Prävalenz des Typ 2 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. Für Deutschland und Teile Österreichs zeigt die klinische Datenbank DPV (Diabetessoftware zur Prospektiven Verlaufsdokumentation), in der Verlaufsdaten von > 40.000 Diabetes-Patienten standardisiert dokumentiert werden, dass aktuell der Anteil eines Typ 2 Diabetes an den dokumentierten Diabetes-Fällen bei 1,4% liegt. In einer Risikogruppe (N=102) eines adipösen Patientenkollektivs einer deutschen Universitätsklinik wiesen 37 Patienten eine pathologische Glukosetoleranz und 6 Patienten einen Typ 2 Diabetes auf [47]. Ferner hatten in einer großen deutschen Kohortenstudie an 520 kaukasischen adipösen Kindern und Jugendlichen 1,5% der Probanden einen manifesten Typ 2 Diabetes und 5,8% eine gestörte Glukosetoleranz [48]. Der weltweite Anstieg von Adipositas geht demnach möglicherweise mit einem gehäuften Vorkommen von Typ 2 Diabetes und Glukosetoleranzstörung auch bei Kindern und Jugendlichen einher und hebt deutlich die Schlüsselrolle sinnvoller Präventionsprogramme hervor [44].

**Tabelle 1:** Klassifikation der Diabetesformen, adaptiert und modifiziert nach dem Report des Expertenkommittees zur Diagnostik und Klassifikation von Diabetes mellitus [49]

Diabetes-Typ	Formen	
I. Typ 1 Diabetes	Insulinmangeldiabetes durch autoimmunologisch vermittelten Untergang der $\beta$ -Zellen des Pankreas	
	Idiopathische nichtimmunologische Form des Typ 1 Diabetes	
II. Typ 2 Diabetes	Endstadium einer komplexen Stoffwechselstörung mit Insulinresistenz und gestörter Glukosetoleranz und schließlich einer verminderten Insulinfreisetzung	
III . Andere spezifische Diabetestypen	A: Genetische Defekte der $\beta$ -Zell-Funktion	MODY-Diabetes
		Mitochondrialer Diabetes
	B: Genetische Defekte der Insulinwirkung	Insulinrezeptormutationen: Leprechaunismus, Rabson-Mendenhall, lipoatropher Diabetes, Insulinresistenz Typ A
		C: Erkrankungen des exokrinen Pankreas
	Hämochromatose/ Hämosiderose	
	D: Endokrinopathien	
	E: Medikamenten (Chemikalien-) induzierter Diabetes	
	F: Infektionen	
	G: Seltenen immunologische Diabetesformen	
H: Genetische Syndrome, die mit Diabetes assoziiert sein können	Trisomie 21, Turner-Syndrom, Wolfram-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom	
IV.Schwangerschaftsdiabetes		

### 1.2.1.2 Insulinresistenz

Eine Insulinresistenz ist charakterisiert durch ein vermindertes Ansprechen der insulinregulierten Gewebe auf Insulin mit konsekutiver Hyperglykämie [50]. Dabei ist insbesondere die Fähigkeit des Insulins herabgesetzt, den Glukoseverbrauch der Muskelzelle zu stimulieren und die hepatische Glukoseproduktion zu hemmen [50]. Zudem sind insulinvermittelte Prozesse den Protein- und Lipidmetabolismus betreffend, sowie die Insulinwirkung auf endotheliale, vaskuläre Funktion und Genexpression gestört [51]. Wie im folgenden Abschnitt erläutert wird, wird die Insulinresistenz als ein zentraler Faktor in der Pathogenese eines Typ 2 Diabetes angesehen. Dabei ist jedoch die genaue Rolle der Insulinresistenz in der Entwicklung eines Typ 2 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen aktuell noch ungeklärt und Bestandteil intensiver Forschung und Diskus-

sion. Bekannt ist, dass nicht nur der manifeste Diabetes mellitus mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen an unterschiedlichen Organsystemen einhergeht, sondern bereits eine Insulinresistenz als eigenständiger Risikofaktor für kardiovaskulären Erkrankungen angesehen werden kann [52]. In den prädiabetischen Stadien wird die gestörte Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance (IGT)) von der erhöhten Nüchternglukose (Impaired Fasting Glucose (IFG)) unterschieden. Adipositas ist auf dem Boden einer entsprechenden genetischen Disposition einer der Hauptrisikofaktoren für eine Insulinresistenz sowohl beim Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen [53]. Dies gilt im Besonderen für die abdominelle Adipositas [54, 55]. Darüber hinaus stellen Adipositas und Insulinresistenz nach der WHO-Definition für das metabolische Syndrom zentrale Komponenten dieses Clusters kardiovaskulärer Risikofaktoren dar (*siehe auch Kap.1.2.2*).

### **1.2.1.3 Pathophysiologie: von der Insulinresistenz zum Typ 2 Diabetes**

Die pathophysiologischen Vorgänge, die einen Typ 2 Diabetes zur Folge haben, sind komplex und bis heute nicht vollständig geklärt. Wichtige Faktoren der Pathogenese sind offenbar periphere Insulinresistenz, gestörte Insulinsekretion und gesteigerte hepatische Glukoseproduktion. Das Zusammenspiel von Insulinsekretion aus den  $\beta$ -Zellen des Pankreas und Insulinwirkung an Leber-, Muskel- und Fettzellen ist gestört. Insulin ist ein wichtiger Regulationsfaktor des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels mit anaboler Funktion. Die Glukosehomoöstase ist dabei vom Gleichgewicht zwischen Insulinsekretion der pankreatischen  $\beta$ -Zelle und der Insulinwirkung an den insulinsensitiven Organen wie Leber, Fettgewebe, quergestreiftem Muskelgewebe und Gefäßendothel abhängig [56].

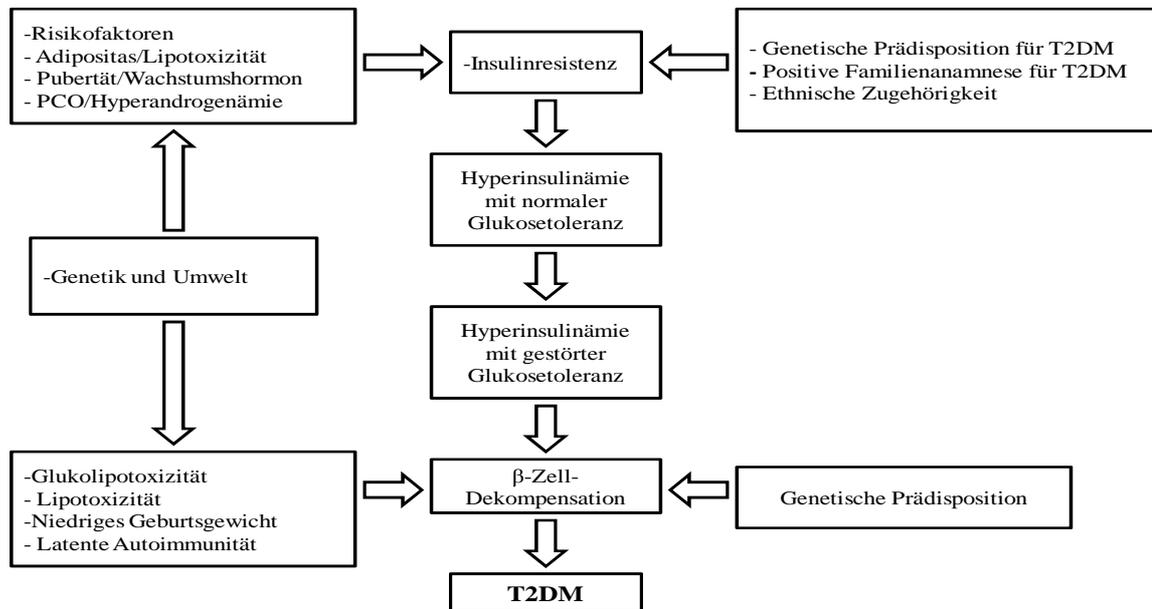
Auf molekularer Ebene wird die Insulinwirkung über membranständige Glykoproteine vermittelt, die durch Bindung von Insulin eine Tyrosinkinase aktivieren, was im Folgenden zur Phosphorylierung von Effektorproteinen und einer vermehrten Freisetzung von Glukosetransportern führt [50]. Nachfolgend wird verstärkt Glukose in die Zellen transportiert und es resultiert eine Absenkung des Blutzuckerspiegels. Durch Insulin vermittelte Aktionen sind weiterhin Senkung des Blutzuckerspiegels durch Hemmung von hepatischer Glukoneogenese und Glykogenolyse, gesteigerte Glukoseaufnahme in Fett- und Muskelgewebe und Förderung der Triglyzeridsynthese in Leber und Fettgewebe sowie verminderte Lipolyse [57]. Sind diese Vorgänge gestört, sprechen die insulinempfindlichen Organe nur noch vermindert oder gar nicht mehr auf Insulin an, es kommt zur Insulinresistenz [58]. Ferner produziert die Leber vermehrt Glukose (hepatische Glukoneogenese) und erhöht damit zusätzlich den Blutzuckerspiegel. Ätiologisch kommen für

diese Stoffwechselstörung unterschiedliche Gendefekte in Betracht. So wurde unter anderem eine verminderte Expression von Insulinrezeptoren auf Zielzellen in der Peripherie beschrieben [59]. Diskutiert wird ebenfalls eine gestörte Insulinwirkung durch fehlerhafte Insulinrezeptorbindung mit konsekutiv verminderter Tyrosinkinaseaktivität [60], aber auch eine verminderte Anzahl der Glukosetransporter auf zellulärer Ebene kann eine Insulinresistenz hervorrufen [61]. Man geht jedoch davon aus, dass bei der Entstehung einer Insulinresistenz nicht nur genetische sondern auch umweltbedingte Faktoren beteiligt sind [50]. Zahlreiche Faktoren, zu denen neben der Adipositas auch Ethnizität, Geschlecht, perinatale Einflüsse und Pubertät gehören, beeinflussen die Insulinsensitivität eines Individuums [62].

Eine Insulinresistenz ist beim Erwachsenen prädiktiv für die Entwicklung einer IGT bzw. eines Typ 2 Diabetes [63] und auch bei Kindern und Jugendlichen scheint dieser Zusammenhang zu bestehen [64]. Im Folgenden sollen daher die pathophysiologischen Hintergründe verdeutlicht werden: Bei einer entsprechenden genetischen Disposition kann eine Hyperalimentation zunächst zu einer Hyperinsulinämie führen und im Folgenden eine Insulinresistenz hervorrufen. Dabei werden durch den permanenten Insulinreiz die Insulinrezeptoren der Zielorgane vermindert (Downregulation) [61]. Die entstandene Insulinresistenz führt zu einer ungehemmten Lipolyse, wobei freie Fettsäuren in großer Menge freigesetzt werden [65]. Dies wiederum hat eine Verstärkung der hepatischen Insulinresistenz mit konsekutiv gesteigerter Gluconeogenese zur Folge [66, 67]. Zudem kommt es im Muskelgewebe durch die hohe Konzentration freier Fettsäuren zu einer verminderten Glukoseverwertung [67]. Diese von Randle et al. [68] bereits 1963 beschriebenen Vorgänge haben einen erhöhten Insulinbedarf zur Folge, der beim Stoffwechselgesunden durch eine verstärkte Insulinsekretion aus den pankreatischen  $\beta$ -Zellen kompensiert wird. Durch die daraus resultierende Hyperinsulinämie kann die Insulinresistenz solange ausgeglichen werden bis es zur Erschöpfung der Sekretionsleistung der  $\beta$ - Zelle mit relativem Insulinmangel und Regulationsstörung des normalen Blutzuckerspiegels kommt. Hyperglykämie und Typ 2 Diabetes entwickeln sich [59].

Neben den genannten Vorgängen üben die erhöhten Glukosespiegel selbst einen verstärkenden Einfluss auf die Insulinresistenz und die gestörte Insulinsekretion aus und beschleunigen damit die Progression von Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes. Dieser Mechanismus wird als Glukotoxizität [56] bezeichnet. Darüber hinaus ist die Insulinresistenz – insbesondere bei Kindern und Jugendlichen – eng mit der Adipositas verknüpft, wobei die viszerale Fettgewebsmasse anscheinend einen größeren Anteil an der Pathogenese hat als die subkutane Adipositas [69]. Dies wird einerseits dem direkten toxischen Effekt der freien Fettsäuren zugeschrieben

(Lipotoxizität) und andererseits der Tatsache, dass das Fettgewebe ein sehr stoffwechselaktives Gewebe ist (Bildung unter anderem von Leptin, Adiponektin etc, die bei der Gewichtsregulation eine Rolle spielen) [67]. Der chronologische Ablauf der Pathogenese des Typ 2 Diabetes ist in *Abbildung 2* schematisch dargestellt.



**Abbildung 2:** Pathophysiologie des Typ 2 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. Adaptiert und modifiziert nach Hamman [70] und Maikowski, U. [237]

Man geht heute davon aus, dass vor allem diejenigen Individuen mit einer Insulinresistenz einen Typ 2 Diabetes entwickeln, die aufgrund eines genetisch präterminierten  $\beta$ -Zell-Defekts die kompensatorische Hyperinsulinämie nicht aufrecht erhalten können. Diese Annahme wird durch zahlreiche Studien an Personen mit erhöhtem Risiko für einen Typ 2 Diabetes unterstützt, bei denen bereits vor dem Auftreten von Hyperglykämien eine gestörte  $\beta$ -Zell-Funktion präsent war. So wiesen in einer an Pima-Indianern durchgeführten Längsschnittstudie diejenigen, die im Verlauf eine Hyperglykämie entwickelten, bereits im normoglykämischen Stadium eine gestörte Insulinsekretion auf [71]. Dies zeigte sich anhand der unter intravenöser Glukoseapplikation im Verhältnis zur Insulinresistenz reduzierten Insulinantwort. Entsprechend ergab eine Studie an Familienangehörigen von Patienten mit Typ 2 Diabetes, dass diese bei intravenöser Gabe von Glukose im Verhältnis zu ihrer Insulinsensitivität eine verminderte frühe Insulinantwort hatten [72]. Es gibt also Hinweise darauf, dass in der Pathogenese des Typ 2 Diabetes bei genetisch prädisponierten Personen schon im normoglykämischen Stadium eine gestörte  $\beta$ -Zell-Funktion

vorliegt. Dabei ist noch nach dem aktuellen Kenntnisstand ungeklärt, ob dies auch für Kinder und Jugendliche zutrifft und in welchem Maße die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes davon beeinflusst wird.

### **1.2.1.4 Risikofaktoren, Diagnose und Screening**

Die wichtigsten Risikofaktoren für einen Typ 2 Diabetes sind genetische Veranlagung, das heißt positive Familienanamnese für Typ 2 Diabetes [73], und/oder Zugehörigkeit zu einer ethnischen Risikogruppe [40] sowie Adipositas [74-76]. Bei Diagnosestellung sind annähernd alle betroffenen Jugendlichen übergewichtig oder adipös [77] und 74-100% haben einen Verwandten ersten oder zweiten Grades mit Typ 2 Diabetes [77, 78]. Außerdem scheint die Pubertät eine kritische Phase für die Entwicklung eines gestörten Kohlenhydratstoffwechsels darzustellen [79, 80]. Des Weiteren wird ein Zusammenhang zwischen der Hyperandrogenämie bei Mädchen und Diabetes vermutet. Studien an erwachsenen Frauen zeigen, dass bei Polyzystischem Ovariellen Syndrom (PCOS) unabhängig vom Körpergewicht häufiger Insulinresistenz und Diabetes vorkommen [81] und auch bei Mädchen im Jugendalter scheint ein Zusammenhang zwischen PCOS und Typ 2 Diabetes zu bestehen [39].

Der Typ 2 Diabetes bleibt meistens lange klinisch unauffällig, da zu Beginn der Erkrankung zunächst ein relativer Insulinmangel besteht, und wird häufig erst im Rahmen von Screenings diagnostiziert. Im Gegensatz zum Typ 1 Diabetes führt der Typ 2 Diabetes nur zu mäßig erhöhten Blutzuckerwerten, eine Ketoazidose wie sie beim dekompensierten Typ 1 Diabetes vorkommen kann ist für den Typ 2 Diabetes untypisch. Ein mögliches klinisches Zeichen für chronischen Hyperinsulinismus stellt die Acanthosis nigricans dar [82], eine bräunliche papillomatös-keratotische Hautveränderung, die vor allem symmetrisch im Nacken, Achselhöhlen, Gelenk- und Leistenbeugen und im Genitalbereich auftritt, und bei mehr als 85% der Diabetes-Patienten vorkommt [74]. Als akute Folge einer Stoffwechselentgleisung im Rahmen eines dekompensierten Typ 2 Diabetes kann eine hyperosmolare Krise auftreten [83]. Aufgrund der lange fehlenden Symptomatik muss vor allem beim Typ 2 Diabetes von einer großen Dunkelziffer nicht diagnostizierter Patienten ausgegangen werden. Die ADA hat daher in ihrem Consensus Statement 2000 zum Screening von Diabetes bei Kindern und Jugendlichen dazu Stellung genommen und die AGA und die Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD) eine modifizierte Version nach ADA erarbeitet.

Nach den Richtlinien der ADA ist bei übergewichtigen Jugendlichen (oberhalb der 85. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile: dies entspricht der 90. Perzentile in Europa) ab dem 10.

Lebensjahr in zweijährigen Abständen ein oraler Glukosetoleranztest durchzuführen, wenn zwei der folgenden drei Risikofaktoren vorliegen:

- positive Familienanamnese mit Typ 2 Diabetes bei Eltern oder Großeltern
- Zugehörigkeit zu einer ethnischen Risikopopulation (indianische, afroamerikanische, hispanische oder asiatische/südpazifische Abstammung)
- Zeichen des Metabolischen Syndroms wie Acanthosis nigricans, Hypertonie, Fettstoffwechselstörung oder polyzystische Ovarien.

Die nach AGA und AGPD modifizierte Version sieht dagegen folgende Kriterien für die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests zum Ausschluss eines Typ 2 Diabetes bei Kindern ab Beginn der Pubertät vor:

- Übergewicht (BMI > 90. Perzentile) **und**
- einer der folgenden Risikofaktoren
  - positive Familienanamnese für Typ 2 Diabetes bei erst- oder zweitgradig Verwandten
  - ethnische Herkunft: asiatisch, indisch, afrikanisch, hispanisch
  - Zeichen der Insulinresistenz oder mit ihr assoziierte Veränderungen (Akanthosisnigricans, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, PCOS)
  - extreme Adipositas (BMI > 99,5. Perzentile)

### 1.2.1.5 Komplikationen und Therapie

Der Typ 2 Diabetes ist eine chronische Erkrankung mit vielfältigen Auswirkungen auf den Organismus. Bei fehlender oder unzureichender Behandlung kommt es langfristig durch den gestörten Glukose- und Insulinstoffwechsel zu makro- und mikrovaskulären Schäden mit konsekutiven Manifestationen unter anderem an Herz, Gefäßen, Augen und Nieren [84, 85]. Interventionsstudien zeigen, dass eine adäquate Therapie das Auftreten und Voranschreiten von Folgeerkrankungen signifikant vermindert [86, 87]. Neben der Normalisierung im Kohlenhydratstoffwechsel sollten bei der Therapie auch mit Diabetes auftretende Komorbiditäten wie Hypertension, Hyperlipidämie und Übergewicht berücksichtigt werden. Da die Adipositas einen Hauptrisikofaktor von Typ 2 Diabetes darstellt, ist Gewichtsreduktion zugleich therapeutische Erstmaßnahme und kausale Therapie, solange kein absoluter Insulinmangel besteht. Allerdings reicht häufig die Gewichtsreduktion allein bei einem manifesten Typ 2 Diabetes nicht aus, um eine Normalisierung der Stoffwechsellage zu erreichen, bzw. der Patient nimmt aus unterschiedlichen Gründen erst gar nicht ab. Dies führt zu einer Situation, die eine medikamentöse Intervention

erfordert. Metformin stellt sowohl beim Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen ab zehn Jahren das Mittel der ersten Wahl nach nicht erfolgter oder unzureichender Gewichtsreduktion dar [88-90]. Die übrigen für die Therapie des erwachsenen Diabetikers verwendeten oralen Antidiabetika wie beispielsweise Sulfonylharnstoffe, Glinide,  $\alpha$ -Glukosidase-Hemmer und Glitazone sind für das Kindes- und Jugendalter nicht zugelassen. Wird durch die genannten Maßnahmen der Blutzuckerspiegel nicht ausreichend gesenkt (entsprechend der Leitlinien der ADA definiert als:  $HbA1c > 7,0$ ), oder kommt es zu einer akuten metabolischen Dekompensation, muss eine Insulintherapie erwogen werden.

### 1.2.2 Das Metabolische Syndrom

Das Konzept eines epidemiologischen Clusters metabolischer Faktoren, die zusammen zu einem erhöhten Risiko von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen führen – das Metabolische Syndrom – wurde in den letzten Jahren wiederholt kontrovers diskutiert. Es ist auch unter anderen Bezeichnungen bekannt wie zum Beispiel: Syndrom X [91], tödliches Quartett [92] oder Insulinresistenz-Syndrom [93, 94]. Prospektive Daten, etwa die Kohortenstudie Framingham Heart Study, im Rahmen derer seit 1948 5209 weiße, US-amerikanische Erwachsene auf die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen untersucht werden, haben deutliche Hinweise auf ein solches Cluster von Risikofaktoren gegeben [95]. Hierzu zählen je nach Definition abdominale Adipositas, Hypertension, Dyslipidämie, Insulinresistenz und gestörte Glukosetoleranz, [95-97]. Ein Zusammentreffen mehrerer Faktoren potenziert das kardiovaskuläre Risiko, die Wahrscheinlichkeit, einen Typ 2 Diabetes zu entwickeln und die Mortalität des betreffenden Individuums [98, 99]. Bei ungefähr einem Viertel der erwachsenen Weltbevölkerung soll diese Konstellation metabolischer Risikofaktoren auftreten [100]. Für adipöse Kinder und Jugendliche variieren die Prävalenzen je nach Definition zwischen 18 und 50% und die Tendenz ist – wie der weltweite Anstieg der Adipositas – zunehmend [96, 101-103]. Es ist erwiesen, dass Kinder und Jugendliche mit Metabolischem Syndrom im Erwachsenenalter signifikant häufiger kardiovaskuläre Erkrankungen entwickeln als Gleichaltrige ohne den Symptomenkomplex [104]. Allerdings scheinen sich durch das Cluster der genannten metabolischen Faktoren keine sicheren prädiktiven Aussagen für das individuelle Risiko jedes Einzelnen machen zu lassen [105].

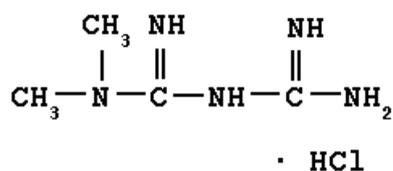
Nicht nur über die Definition des Metabolischen Syndroms wurde in den letzten Jahren kontrovers diskutiert, sondern auch hinsichtlich der Pathogenese herrscht Uneinigkeit. So wird in der WHO-Definition aus dem Jahr 1999 die Insulinresistenz als ursächlicher pathophysiologischer

Faktor bezeichnet, der die weiteren metabolischen Veränderungen nach sich zieht [106]. In der vom National Cholesterol Education Program in seinem Adult Treatment Panel (NCEP ATP III) entwickelten Definition hingegen wird unter anderem der Anstieg von Adipositas weltweit in einen direkten kausalen Zusammenhang mit der Steigerung der Prävalenz des Metabolischen Syndroms gestellt [107] und auch in den Leitlinien der IDF ist das Vorliegen einer abdominellen Adipositas für die Definition obligat. Neben Insulinresistenz und stammbetonter Adipositas scheint allerdings eine genetische Disposition eine Rolle zu spielen [18, 19]. Auch Alter, Bildung und ethnischer Hintergrund beeinflussen offenbar die Entwicklung des Symptomenkomplexes [108-110]. Cook et al., sowie de Feranti et al., haben, wie auch andere, die diagnostischen Kriterien der NCEP (ATP III) unter Einbeziehung von Referenzwerten des NCEP Pediatric Panel Reports, des Statement der ADA über Diabetes mellitus und des Task Force Reports über die Diagnose von kindlichem Bluthochdruck für den pädiatrischen Bereich angepasst [111, 112], während Viner et al. eine den WHO-Kriterien angelehnte Definition des Metabolischen Syndroms für Kinder und Jugendliche erstellt haben [113]. In der 2007 von der IDF publizierten pädiatrischen Leitlinie ist der Taillenumfang das wichtigste diagnostische Merkmal [114]. Bei Kindern und Jugendlichen sollten danach zur Diagnosestellung neben der abdominellen Adipositas mindestens zwei weitere klinische Symptome (erhöhte Triglyzeride, niedriges HDL-Cholesterin, Hypertonus, erhöhte Plasmaglukose) vorhanden sein [115]. Die Definitionen geben einen epidemiologischen Hinweis auf eine erhöhte Gefahr für Diabetes oder kardiovaskulären Erkrankungen, allerdings mit fragwürdiger Risikoabschätzung für den Einzelnen. So müssten beispielsweise für eine valide Aussage das Typ-2-Diabetes-Risiko betreffend diejenigen Personen mit manifestem Diabetes aus der Definition ausgeschlossen werden, was in den bestehenden Vorlagen nicht der Fall ist [105].

### **1.3 Metformin**

Metformin – ein Wirkstoff aus der Gruppe der Biguanide – wird seit vielen Jahren als orales Antidiabetikum eingesetzt. In Europa erfolgte die Zulassung vor über 40 Jahren [58] für die Therapie erwachsener Diabetiker und im Jahre 2004 kam in Deutschland die Erweiterung der Indikation für die Behandlung des Typ 2 Diabetes von Kindern und Jugendlichen ab dem 10. Lebensjahr hinzu [116]. Biguanide waren in den 70er Jahren Standardmedikation des Typ 2 Diabetes, allerdings wurden die beiden Substanzen Phenformin und Buformin Ende der 70er Jahre aus dem Handel genommen, da unter Biguanid-Medikation letale Laktatazidosen vorgekommen waren [117]. Dies wurde indes nur für multimorbide Patienten mit Niereninsuffizienz beschrieben, für Jugendliche findet sich in der Literatur kein Fall von Laktatazidose unter Metformintherapie.

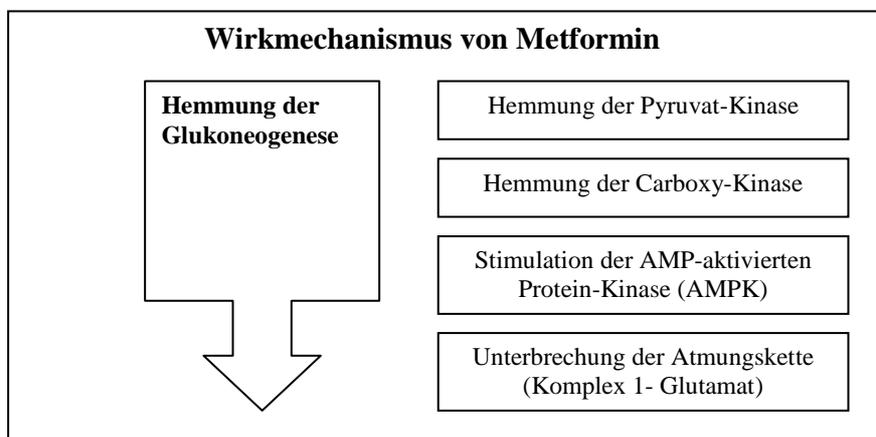
Von den Biguaniden ist lediglich Metformin auf dem Markt geblieben, welches mittlerweile als medikamentöse Therapie der ersten Wahl beim übergewichtigen Typ-2-Diabetiker gilt. Es ist das weltweit am häufigsten verordnete orale Antidiabetikum [118]. Die britische Studie UKPDS bestätigte den therapeutischen Nutzen von Metformin hinsichtlich Diabetes assoziierter Folgen und Mortalität bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern mit geringerer Gewichtszunahme und weniger hypoglykämischen Episoden als unter Insulin- oder Sulfonylharnstofftherapie [119]. Metformin ist deshalb im Gegensatz zu anderen Antidiabetika als Medikation bei übergewichtigen oder adipösen Patienten besonders geeignet. Pathophysiologischer Hintergrund hierfür ist, dass Metformin nicht über eine gesteigerte Freisetzung von Insulin aus den  $\beta$ -Zellen des Pankreas wirkt. Beim Patienten mit gestörtem Kohlenhydratstoffwechsel, nicht aber beim Stoffwechselgesunden, wird durch den Wirkstoff in Gegenwart von Insulin der Blutzuckerspiegel gesenkt. [119]. In der Sekundärprävention des Typ 2 Diabetes haben unterschiedliche Studien mit Metformin bei Erwachsenen gute Erfolge gezeigt: So verminderte sich beispielsweise die Inzidenz von Diabetes bei den erwachsenen Teilnehmern des US-amerikanischen Diabetes Prevention Program durch Metformin nach 2,8 Jahren um 31% verglichen mit einer Placebogruppe [120]. Diese Prozentzahl sank zwar nach einer zweiwöchigen Wash-Out-Phase auf ungefähr 24,9%, was aber immer noch einen signifikanten Effekt der Präventivmaßnahme mit Metformin zeigt.



*Abbildung 3: Strukturformel Metformin*

Der genaue Wirkmechanismus von Metformin ist bis heute nicht vollständig geklärt, obwohl klinisch schon viele Jahre Erfahrung mit dem Medikament bestehen. Nach bisherigen Studienergebnissen scheint jedoch die Reduktion der hepatischen Glukoseproduktion (Glukoneogenese) der entscheidende Wirkmechanismus des Arzneimittels zu sein [118, 121]. Außerdem greift es nicht in die Insulinausschüttung ein, sondern beeinflusst Prozesse, die der Insulin-Rezeptor-Wirkung an der Zelle nachgeschaltet sind (Postrezeptoreffekte). Es verbessert somit die periphere Glukoseaufnahme in der Muskulatur und im Fettgewebe [121]. Man geht mittlerweile davon aus, dass durch Metformin unterschiedliche Organsysteme beeinflusst werden und die Wirkung hauptsächlich auf folgende Mechanismen beruht: Senkung der Glukoseproduktion in der Leber

durch Hemmung der Glukoneogenese und Glykogenolyse [118, 122], Verminderung des Appetits und der Kalorienaufnahme, Hemmung der intestinalen Glukosereabsorption, Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und verminderte Lipolyse im Fettgewebe. Weiterhin scheint Metformin die pankreatische Insulinsekretionskapazität zu verbessern [118], vermutlich auch ein positiver Sekundäreffekt verminderter Glukosetoxizität. Diese Mechanismen der Metforminwirkung sind allerdings nur Modellvorstellungen, deren Gültigkeit noch nicht abschließend erwiesen werden konnten. Die Hemmung der Glukoneogenese, mutmaßlich einer der pathophysiologischen Haupteffekte von Metformin, scheint nach Hundal et al. durch die Unterbrechung der Atmungskette und die Beeinflussung unterschiedlicher Enzyme (u.a. die AMP-aktivierte Protein-Kinase (AMPK)) zustande zu kommen [118]. In-vitro-Studien, bei denen mit dem „perfused liver model“ gearbeitet wurde, zeigten ähnliche Ergebnisse. Dabei wurde die Glukoneogenese durch die Inhibition der Laktataufnahme der Leber gehemmt [123]. Andere Studien, wie die von Zhou et al [124] zeigen analog der Publikation von Hundal et al. [118], dass Metformin die AMPK sowohl in intakten Zellen in vitro als auch in vivo stimuliert stimuliert. Dieses Enzym wiederum ist ein Mediator der Effekte von Hormonen wie Leptin, Ghrelin und Adiponektion, welche entscheidend an der Regulation der zellulären und systemischen Energiehomöostase beteiligt sind. Die AMPK scheint eine bedeutende Rolle bei der insulinsensitivierenden Wirkung von Metformin zu spielen [124].



**Abbildung 4:** Wirkmechanismus Metformin nach Hundal et al. [118]

Die häufigsten Nebenwirkungen, die unter einer Metformintherapie beobachtet werden, sind gastrointestinaler Art (bis zu 50%) mit Magen-Darm-Beschwerden und Episoden von Diarrhoe. Weiterhin wurden metallischer Geschmack, (selten) allergische Hautreaktionen und Störungen der Hämatopoese (megaloblastäre Anämie durch Hemmung der Resorption von Vitamin-B<sub>12</sub> und Folsäure) beschrieben [121]. Unterschiedliche Studien zeigen dabei Prävalenzen für einen Vita-

min B<sub>12</sub>-Mangel während einer Langzeitmedikation mit Metformin zwischen 14% und 30% [125-127]. Zhao-Wei Ting et al. untersuchten 155 Patienten mit Metformin-Therapie assoziiertem Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel und fanden heraus, dass das Risiko einen solchen zu entwickeln mit der Dosis und der Therapiedauer korreliert [128]. Metformin gilt außerdem als Risikofaktor für die sehr seltene – aber umso fulminanter verlaufende Laktatazidose – (1:30 000 Patientenjahre), bei der es zu einer metabolische Azidose mit den daraus resultierenden Folgen kommt. Kontraindiziert ist der Wirkstoff deshalb bei älteren, multimorbiden Patienten mit Niereninsuffizienz, hepatischen, pulmonologischen, kardiovaskulären Erkrankungen. In der Metaanalyse der Cochrane Database aus dem Jahre 2007 wird allerdings in 59 321 Patientenjahren unter Metforminbehandlung kein Fall von Laktatazidose beschrieben und die Autoren sehen bezogen auf die 274 analysierten Studien keinen Hinweis auf ein erhöhtes Laktatazidoserisiko durch Metformin, wenn es unter den bei den Studien herrschenden Bedingungen verschrieben wird [129].

## 2 Hypothesen und Fragestellung

### **Grundlagen:**

Adipositas und deren Komorbidität stellt ein wachsendes Problem bei Kindern und Jugendlichen dar. Eine frühe Insulinresistenz und erhöhtes Gewicht sind mit der Entwicklung eines Metabolischen Syndroms vergesellschaftet [130] und gehen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für einen Typ 2 Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen einher [131-133]. Es wird vermutet, dass bei Kindern und Jugendlichen analog zum Erwachsenen die Kombination aus Adipositas und Insulinresistenz ebenfalls prädiktiv für die Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz bzw. eines Typ 2 Diabetes ist. Möglicherweise könnte durch die Verbesserung der Insulinresistenz die Manifestation eines Typ 2 Diabetes aufgehalten werden. Klinische Studien an erwachsenen Patienten mit gestörter Glukosetoleranz belegen eine sekundärpräventive Wirksamkeit von Metformin bezüglich der Entwicklung eines Typ 2 Diabetes [119, 134]. Analog geben Studien an adipösen pädiatrischen Kollektiven Hinweise darauf, dass sich durch Metformin unter Umständen eine Insulinresistenz verbessern [88, 89, 223] und somit vielleicht die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes verhindern lässt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Effektivität von Metformin an einem europäischen Kollektiv adipöser Kinder und Jugendlicher, bei denen eine Gewichtsreduktion im Rahmen eines multiprofessionellen Adipositasprogramms nicht erfolgreich war, zu untersuchen. Der Arbeit liegen zusammengefasst folgende Hypothesen und Fragestellungen zugrunde:

### **Haupthypothese:**

Es wird angenommen, dass Metformin bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen zu einer Verbesserung der Insulinresistenz führt.

### **Nebenhypothesen:**

1. Adipositas und Insulinresistenz haben eine zentrale Bedeutung bei der Entstehung einer Glukosetoleranzstörung und eines Typ 2 Diabetes.
2. Durch die Verbesserung einer Insulinresistenz unter Metformintherapie kann ein Beitrag zur Sekundärprävention eines Typ 2 Diabetes geleistet werden.

Die daraus erarbeiteten **Fragestellungen** für die Studie lauten:

1. Gibt es einen therapeutischen Effekt von Metformin auf die Insulinresistenz bei adipösen, nicht an Diabetes erkrankten Kindern und Jugendlichen, bei denen eine Lebensstilintervention von mindestens sechs Monaten nicht erfolgreich war?
2. Hat Metformin einen Effekt auf andere Parameter des Metabolischen Syndroms wie den BMI, sowie weitere metabolische und kardiovaskuläre Risikofaktoren?
3. Ist die Gabe von Metformin zusätzlich zu einer Betreuung durch ein multidisziplinäres Adipositas-Team eine sinnvolle Möglichkeit zur Sekundärprävention von Typ 2 Diabetes mellitus bei adipösen Kindern und Jugendlichen?

### 3 Patienten und Methoden

#### 3.1 Studienablauf und Probandenauswahl

Die vorliegende Studie wurde als placebokontrollierte, randomisierte, prospektive multizentrische Studie am Sozialpädiatrischen Zentrum (SPZ), Charité Berlin, Deutschland, und am Kinderspital St. Gallen, Schweiz, durchgeführt. Vor Beginn der Studie wurde die Zustimmung der jeweils zuständigen Ethikkommissionen eingeholt (Charité Berlin, Deutschland; St. Gallen, Schweiz). Zudem erfolgte das Monitoring durch die lokalen Zentren für Klinische Studien und die Registrierung durch das Eudract-CT-Register (Eudra-CT-Nr.2004-003816-47).

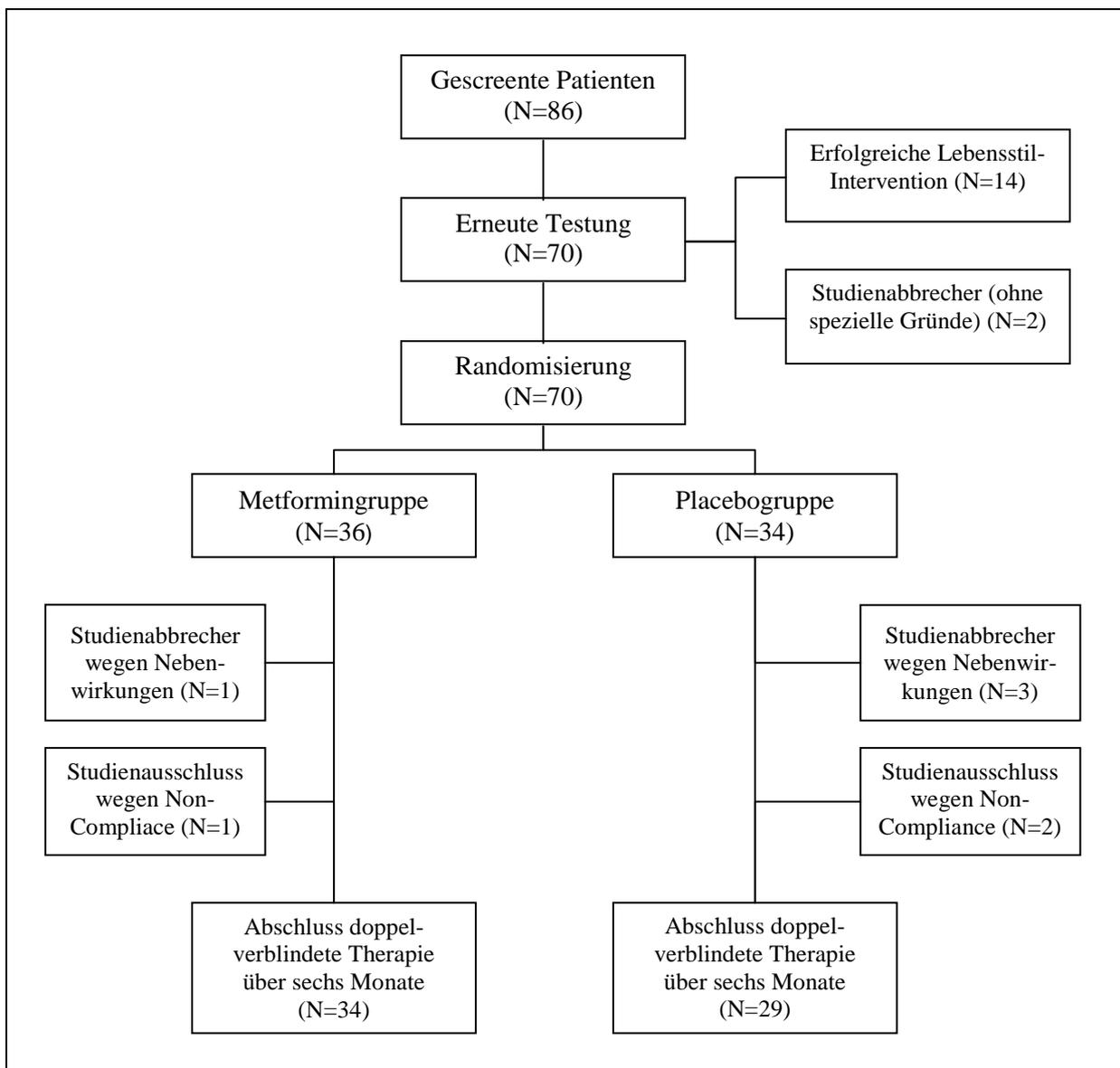
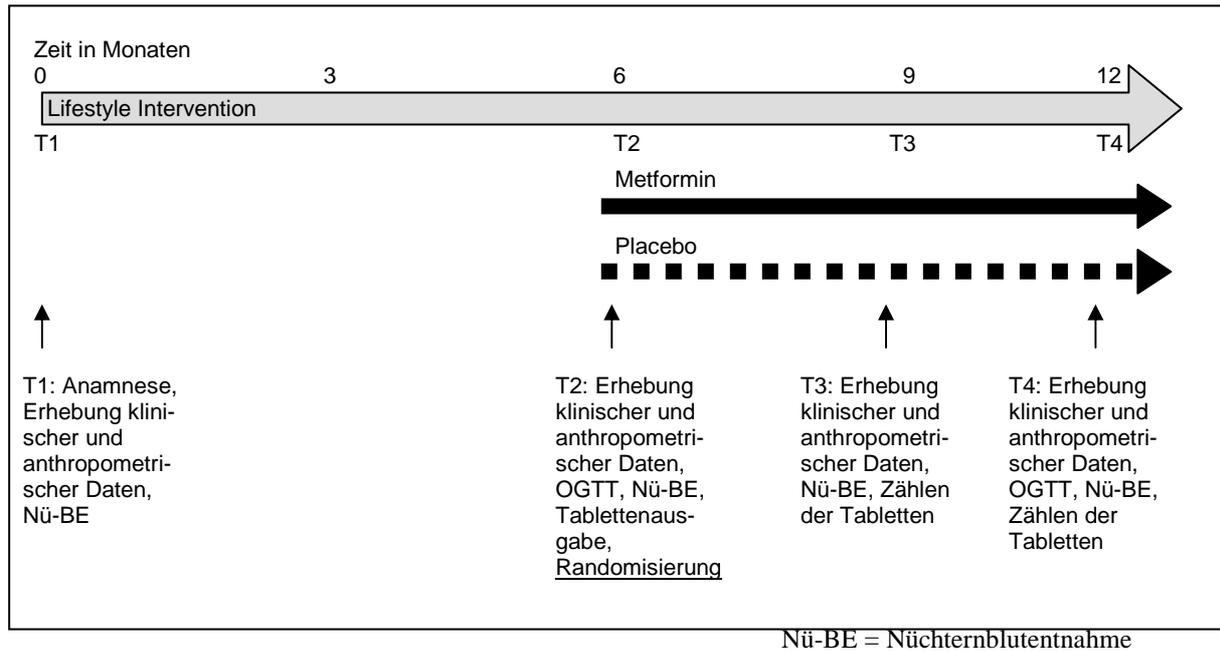


Abbildung 5: Studienablauf

Die Auswahl der Studienteilnehmer erfolgte nach definierten Kriterien aus 278 adipösen Kindern und Jugendlichen, welche in der interdisziplinären Adipositasprechstunde des SPZ Charité bzw. der Kinderklinik St. Gallen an einem individualisierten Gewichtsreduktionsprogramm teilnahmen. Bei den Patienten bestand, bezogen auf die Kriterien der ADA, ein erhöhtes Risiko für Typ 2 Diabetes (Adipositas, Acanthosis nigricans, Zeichen des Metabolischen Syndroms, gestörte Glukosetoleranz, positive Familienanamnese für Typ 2 Diabetes). 86 Patienten erfüllten beim Screening die Einschlusskriterien (Eingangsuntersuchung zu T1) und wurden nach der mindestens sechsmonatigen Teilnahme am multidisziplinären Gewichtsreduktionsprogramm erneut untersucht (Folgeuntersuchung zu T2). 14 Kinder- und Jugendliche reduzierten signifikant ihr Gewicht ( $\Delta \text{BMI} > 2 \text{ kg/m}^2$ ) und/oder wiesen keine Insulinresistenz mehr auf. Zwei Patienten brachen die Teilnahme ohne Angabe von Gründen ab. Die verbliebenen 70 Kinder und Jugendlichen hatten ohne signifikante Gewichtsreduktion an der Lebensstilintervention teilgenommen (definiert als  $\Delta \text{BMI} < 2 \text{ kg/m}^2$ ) und zeigten weiterhin eine Insulinresistenz (R-HOMA  $> 3$  oder  $> 95$ . Perzentile nach Allard [135]). Sie erfüllten damit die Einschlussbedingungen für die Medikationsphase (*siehe Kap. 3.1.2*). Der Altersdurchschnitt der in die Therapiegruppe eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen lag bei 15,06 Jahren (SD  $\pm 2,03$ ). Die Patienten gehörten einer multiethnischen europäischen Population an (94,3% mitteleuropäisch (davon 24,3% türkisch), 5,7% sonstige). Sie wurden nach Alter, Geschlecht und Pubertätsstadium randomisiert und der Verum- bzw. Placebogruppe zugeteilt, um doppelt verblindet sechs Monate lang entweder zweimal täglich 500 mg Metformin oder ein Placebopräparat zu erhalten. Die Placebo- bzw. Metforminpräparate wurden von der jeweiligen Krankenhausapotheke hergestellt und durch die Studienärzte den Patienten ausgehändigt. Zur Überprüfung der Compliance wurden die übrig gebliebenen Tabletten nach drei (T3) und sechs (T4) Monaten durch das Studienteam gezählt. Nach drei Monaten Medikation (T3) erfolgte weiterhin eine Vorstellung der Studienteilnehmer beim Studienarzt, um Nebenwirkungen zu kontrollieren, nach sechs Monaten erfolgte die Abschlussuntersuchung (T4). Während der Medikationsphase brachen 10% der Kinder und Jugendlichen die Studie ab (N=7), davon zwei Patienten aus der Metformin- und fünf Patienten aus der Placebogruppe. Das individualisierte Lebensstilinterventionsprogramm wurde die ganze Studie über im Sinne eines „add on“ Designs weitergeführt.



**Abbildung 6:** Zeitlicher Studienablauf

Nach dem Ende der Studienlaufzeit erfolgten die Entblindung und Auswertung der Ergebnisse. Hierbei sollte der Einfluss von Metformin auf die Insulinresistenz (dargestellt als R-HOMA) und den BMI der Studienteilnehmer untersucht werden, vor allem hinsichtlich der Bedeutung von Metformin als zusätzliche Maßnahme zu einer Lebensstilintervention durch ein multidisziplinäres Adipositas-Team.

#### Untersuchungen während der Studie:

Bei den Arztterminen zu T1, T2, T3 und T4 (siehe Abbildung 6) erfolgten eine ausführliche Anamnese (insbesondere Familienanamnese bezüglich Typ 2 Diabetes, Metabolischen Syndroms und Ethnizität), Erhebung anthropometrischer Daten, Messung von Blutdruck und Bestimmung des Pubertätsstadiums. Desweiteren wurden bei den Studienteilnehmern zu T2 und T4 orale Glukosetoleranztests (OGTTs) und in deren Rahmen Nüchternblutentnahmen zur Bestimmung von Parametern des Kohlenhydrat- (Nüchternglukose- und -insulin, R-HOMA) und Lipidstoffwechsels (Cholesterin, High-Density-Lipoprotein (HDL), Low-Density-Lipoprotein (LDL), Triglyzeride), sowie Parametern zur Kontrolle der Leber- (Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT)) und Nierenfunktion (Kreatinin) durchgeführt. Zu T3 wurden eventuelle Nebenwirkungen, sowie Leber- und Nierenfunktion kontrolliert (Anamnese, körperlicher Untersuchung und Nüchternblutentnahme).

### **3.1.1 Zielparameter**

Primärer Zielparameter war die Insulinresistenz, gemessen als R-HOMA. Als sekundäre Zielparameter wurden anthropometrische Maße (BMI-SDS, Waist-to-hip-ratio (WHR)), Lipidprofil (Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Triglyzeride), sowie weitere metabolische Parameter (Nüchtern glukose, Nüchterninsulin) erhoben.

### **3.1.2 Einschlusskriterien**

Für die Teilnahme an der Medikationsphase der Studie mussten die Unterschrift der Einwilligungserklärung durch die Eltern/Erziehungsberechtigten und die Einwilligung der Studienteilnehmer/in vorliegen. In die Studie wurden nur Kinder und Jugendlichen zwischen dem 10. und dem vollendeten 17. Lebensjahr eingeschlossen, bei denen eine primäre Adipositas (BMI über der 97. Perzentile, bezogen auf die Normwerte der AGA (nach Kromeyer-Hauschild et al. [135]) und eine Insulinresistenz (definiert als R-HOMA > 3,0 oder nach Allard > 95. Perzentile [135]) vorlagen. Aufgrund der großen intraindividuellen Variabilität mussten die Kriterien bei zwei unabhängigen Untersuchungen im Abstand von mindestens sechs Monaten erfüllt sein.

Randomisiert und den jeweiligen Studienarmen zugeteilt wurden weiterhin nur Patienten, bei denen die mindestens sechsmonatige Teilnahme an dem multiprofessionellen Adipositasreduktionsprogramm nicht erfolgreich war. Dies wurde definiert als eine Adipositasreduktion von  $\Delta\text{BMI} < 2 \text{ kg/m}^2$  und das Fortbestehen der Insulinresistenz (dargestellt als R-HOMA > 3 oder > 95. Perzentile nach Allard [135]).

### **3.1.3 Ausschlusskriterien**

Das Vorliegen einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe der Studienmedikation führte zum Ausschluss aus der Studie. Auch im Falle einer Teilnahme an einer weiteren klinischen Studie oder bei Einnahme eines experimentellen Medikaments innerhalb der 30 Tage vor Einschluss in die Studie konnte der Patient nicht eingeschlossen werden. Es wurden weiterhin keine Kinder- und Jugendliche zugelassen, welche zum Prüfarzt/in und/oder dem an der Studiendurchführung teilnehmenden Personal im selben Zentrum in einem Verwandtschafts- oder Abhängigkeitsverhältnis standen. Weitere Ausschlusskriterien waren das Vorliegen eines manifesten Diabetes mellitus (diagnostiziert nach den Kriterien der ADA [49]), eine Schwangerschaft, die Erhöhung der Leberwerte im Blut > 1,5fache des Normalwerts (AST und/oder ALT), Erhöhung des Serum-Kreatinin-Wertes > 1,5 mg/dl. Patienten mit schwerer chronischer und/oder psychischen Erkrankungen konnten ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen.

### 3.1.4 Abbruch- und Aussetzungskriterien

#### a) bei einzelnen Versuchspersonen

4. Rücknahme der Einverständniserklärung durch die Eltern/Erziehungsberechtigten und/oder der Einwilligung des/der Studienteilnehmer(s)/in
5. Unerwünschtes Ereignis
6. Patient/in ist nicht mehr vorstellig geworden
7. Einschlusskriterien sind nicht mehr erfüllt
8. Ermessen des Prüfarztes

#### b) insgesamt

9. bei anders gleichsinnigen unerwünschten Ereignissen

### 3.1.5 Lebensstilintervention

Die Lebensstilintervention erfolgte bei allen 278 adipösen Kindern und Jugendlichen (BMI > 97. Perzentile nach Kromeyer-Hauschild [4]), die von ihren Kinder- oder Hausarzt in eines der beiden Adipositas-Zentren überwiesen worden waren. Alle Patienten zeigten eine oder mehrere Komorbiditäten der Adipositas bzw. Zeichen des Metabolischen Syndroms und hatten vorwiegend einen psychosozial problematischen Hintergrund (z.B. niedriges Bildungsniveau, Migrationshintergrund, familiäre und/oder schulische Schwierigkeiten). Daher erfolgte die Anbindung der Patienten an eine multimodale, individualisierte Adipositas therapie, welche die regelmäßige, ambulante Betreuung der Kinder und Jugendlichen und ihrer Familien in einem multidisziplinären Team, bestehend aus Ärzten, Psychologen und Ernährungstherapeuten nach den Empfehlungen der Konsensusgruppe Adipositasschulung im Kindes- und Jugendalter (KgAS, <http://www.adipositasschulung.de/>) umfasste. Wichtiger Baustein des Behandlungskonzepts war dabei die Einbindung der Familien, was sich auch in der Metaanalyse von Summerbell et al. als bedeutender Faktor abgezeichnet hatte [136].

Zunächst erfolgte ein strukturiertes Interview mit den Patienten, das eine ausführliche Problemanalyse beinhaltete. Als Mittel hierfür wurde die sogenannte „Baustellen-Methode“ [137] herangezogen, wobei als „Baustellen“ die Gebiete des Lebensstils bezeichnet werden, die einen nachweislichen Einfluss auf die Gewichtsentwicklung haben. Diese wurden vom Patienten mithilfe der Therapeuten nach ihrer individuellen Relevanz im Sinne einer Selbsteinschätzung eingeordnet. Dabei beinhalteten die „Baustellen“ neun unterschiedliche Themengebiete, von denen fünf den Bereich Ernährung (Portionsgröße, Zwischenmahlzeiten, Nahrungszusammensetzung), drei das Bewegungsverhalten (Wie häufig bewegt sich das Kind/ der Jugendliche?) und eine den Me-

dienkonsum (Wieviele Stunden wird ferngesehen/werden Computerspiele konsumiert?) betrafen. Ein weiterer „Baustellen“-Bereich umfaßte psychosoziale und familiäre Probleme. Die Patienten und ihre Familien wurden anhand der genannten Themengebiete umfassend über gesunde Lebensführung informiert und es erfolgte eine Selbsteinschätzung die jeweiligen „Baustellen“ betreffend. Die Kinder und Jugendlichen formulierten dann, assistiert durch den Therapeuten, ein bis drei Aufgaben/Ziele, die innerhalb der nächsten ein bis zwei Monate umgesetzt werden sollten (z.B.: Reduktion des Fernsehkonsums von vier auf zwei Stunden täglich, zehn Minuten zur Schule laufen anstatt mit dem Bus, süße Getränke gegen Wasser oder ungesüßte Tees auszutauschen). Die Patienten und ihre Familien wurden weiterhin angeleitet, die Lebensstilveränderungen in Protokollen zu dokumentieren, welche an Familien mit niedrigem Bildungsniveau und Sprachproblemen angepasst waren, um einer Überforderung vorzubeugen und zur Umsetzung der individuell gesetzten, kleinschrittigen Etappenziele beizutragen. Teilweise wurden bei guter Protokollführung bzw. erfolgreicher Verhaltensänderung Belohnungen (sogenannte „tokens“: Smileys, Sticker etc.) eingesetzt. Zudem wurden die Patienten dazu angehalten, mindestens einmal wöchentlich an einem für adipöse Kinder und Jugendliche geeigneten Sportprogramm teilzunehmen, und durch die Therapeuten an entsprechende externe Sportgruppen vermittelt. Dabei wurde das Angebot eng an die individuelle familiäre Situation angepasst, indem je nach sozialem Status und Belastung der jeweiligen Familie gezielt nach externen Sportmöglichkeiten mit möglichst geringen Kosten und guter Erreichbarkeit gesucht wurde. Ungefähr alle vier Wochen erfolgten, je nach Ressourcen der Familien, Wiedervorstellungstermine in der multiprofessionellen Sprechstunde, mit dem Ziel einer Bestärkung bei den individuellen Lebensstilveränderungen, Zwischenbilanz, Motivierung und gegebenenfalls Modifizierung der Etappenziele.

### **3.1.6 Anamnese und klinische Untersuchung**

Bei der Eingangsuntersuchung wurde im Rahmen der regulären Adipositas-Sprechstunde eine ausführliche Eigen- und Sozialanamnese erhoben und detailliert in den CRF-Bögen dokumentiert (*als Anlage beigefügt*). Dabei wurde unter anderem das Herkunftsland des Patienten, das Auftreten von Adipositas, Diabetes mellitus, Gefäß- und Lebererkrankungen bei Verwandten ersten und zweiten Grades ermittelt. Zusätzlich wurde eine allgemeine internistische Statuserhebung vorgenommen, wobei besonders auf erste klinische Zeichen einer beginnenden Insulinresistenz, wie z.B. Acanthosis nigricans, geachtet wurde. Auch andere Hautveränderungen, die in Zusammenhang mit Adipositas stehen, wie z.B. Striae, wurden dokumentiert. Das Körpergewicht wurde mittels einer elektronischen Waage (Soehnle, Digitalanzeige), die Körpergröße mittels eines an der Wand angebrachten Stadiometers nach Keller gemessen (Meßgenauigkeit: 0,1

kg bzw. 0,5 cm) und der BMI aus den Werten berechnet (*siehe dazu Kap. 3.4.1*). Sowohl Taillen- als auch Hüftumfang wurden mit einem Maßband erhoben. Die Bestimmung des Pubertätsstadiums erfolgte nach Tanner [138, 139]. Der Blutdruck wurde gemäß der Empfehlungen der AGA zur Durchführung einer Blutdruckmessung (<http://www.a-g-a.de/leitlinien2.pdf>) ermittelt. So erfolgte die Messung nach fünfminütiger Ruhepause am rechten Arm des sitzenden Patienten mit einem Dinamap Gerät (Messgenauigkeit: 2 mmHg), wobei die Manschettengröße dem jeweiligen Oberarmumfang angepasst wurde, so dass sie 2/3 des Oberarms einnahm. Der Mittelwert aus drei aufeinanderfolgenden Messungen wurde bestimmt und die Messergebnisse auf alters- und geschlechtsadaptierte Perzentilen bezogen [140].

### **3.1.7 Labor**

#### **3.1.7.1 Laborparameter**

Es wurden orale Glukosetoleranztests (OGTT) zu den Zeitpunkten T1, T2 und T4 durchgeführt und die Seruminsulin und -glukosewerte (im venösen Vollblut) zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, 90 und 120 Minuten bestimmt. Der genaue Ablauf wird in *Kapitel 3.2* erläutert. Die Patienten wurden dazu angehalten, vor dem Test zwölf Stunden lang (über Nacht) keine Nahrung zu sich zu nehmen und außer klarem Wasser nichts zu trinken. Zusätzlich wurden zu allen Terminen folgende Blutwerte (nüchtern) ermittelt: Nüchternglukose, Nüchterninsulin, Triglyceride, Gesamtcholesterin, Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin und High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin. Zur Beurteilung der Nierenfunktion erfolgte weiterhin die Messung von Harnsäure und Kreatinin, zur Kontrolle der Leberfunktion die Bestimmung der Leberenzyme (AST und ALT).

In der vorliegenden Arbeit wurden die gemessenen Laborwerte anhand der in Deutschland für Kinder und Jugendlichen üblichen Standards beurteilt. So erfolgte die Beurteilung der Lipidwerte in Anlehnung an die europäischen Referenzwerten für Kinder und Jugendliche und die Empfehlungen der American Academy of Pediatrics (AAP) [141], die der Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels anhand der Vorgaben der AGA.

#### **3.1.7.2 Biochemische Analyse**

Das Pädiatrisch-Endokrinologische Labor der Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, hat die Glukosewerte durch die Glukose-Oxidase-Methode in venösem Vollblut (nach sofortiger Perchlorsäure-Enteiweißung) bestimmt. Das Insulin wurde mittels des AutoDELFI Assay (Perkin Elmer; Turku Finnland) gemessen. Dabei lagen die Intra- und

Interassayvarianz bei 3,4 % und 2,8 %, die Kreuzreaktivität mit C-Peptid und Proinsulin betrug < 0,18 % und < 1 %.

Im Zentrallabor der Charité Berlin fand die biochemische Bestimmung der übrigen Parameter statt: Die Lipidwerte (Triglyzeride, Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin) wurden durch einen enzymatischen Farbttest (Analyser 704/717 Roche-Hitachi) ermittelt. Die Bestimmung der Transaminasen (AST, ALT) erfolgte mittels standardisiertem UV-Farb-Test nach IFFCC (37°-Methode) der Firma Roche, der Harnsäurewerte durch enzymatischen Farbttest (Hitachi 747-400).

### **3.2 Der orale Glukosetoleranztest (OGTT)**

#### **3.2.1 Diagnostik von Insulinresistenz und gestörter Glukosetoleranz**

Der OGTT wurde als standardisiertes Testverfahren gemäß den WHO-Richtlinien [142] angewendet, um nach 6 Monaten Lebensstilintervention (T2) und 6 Monaten Metformin- bzw. Placeboeinnahme (T4) das Ausmaß der IGT festzustellen, bzw. einen Diabetes mellitus auszuschließen. Hierbei wurden die Blutzucker- und Insulinwerte nüchtern und unter Belastung mit Glukose bestimmt.

#### **3.2.2 Durchführung des oralen Glukosetoleranztests**

Die Durchführung des OGTT erfolgte folgendermaßen: der Patient wurde schriftlich über den Test aufgeklärt und dazu angehalten, sich drei Tage vor dem Test kohlenhydratreich zu ernähren (>150 g/d). Außerdem wurde der Patient dazu angewiesen, nach einer mindestens 10stündigen Fastenzeit nüchtern zum Test zu erscheinen.

Am Tag des Tests wurden als erstes Länge und Gewicht des Patienten bestimmt, um die Menge an Glukoselösung zu ermitteln, die er zu sich nehmen sollte. Dann wurde ein peripherer Zugang gelegt und eine Nüchternblutentnahme zur Bestimmung von Blutzucker und Insulin durchgeführt. Nach oraler Gabe von 1,75 g/kg Körpergewicht (maximal 75 g) in Form einer 25% igen Lösung schlossen sich vier weitere Blutentnahmen zu den Zeitpunkten 30, 60, 90 und 120 Minuten an. Während der Laufzeit des Tests wurde der Patient zu körperlicher Ruhe angehalten.

#### **3.2.3 Bewertung der gemessenen Blutzuckerwerte**

Es wurden sowohl die Blutzuckerspiegel im Verlauf des OGTT hinsichtlich einer gestörten Glukosetoleranz (IGT) und eines gestörten Nüchternblutzuckerspiegels (IFG) beurteilt, um den Grad der Kohlenhydratstoffwechselstörung des Patienten einschätzen zu können. Dabei wurden

nach den Kriterien der ADA (2000) folgende Grenzwerte verwendet [78]:

**Tabelle 2:** Grenzwerte Blutzuckerspiegel

	Nüchternblutzucker (mg/dl)*		2h-Blutzucker im OGTT (mg/dl)*	
	Plasma (venös)	Vollblut (venös)	Plasma (venös)	Vollblut (venös)
<b>Normal (NGT)</b>	< 110	< 100	< 140	< 120
<b>IGT/IGF</b>	110 - 125	100 - 109	140 - 199	120 – 179
<b>Diabetes</b>	≥ 126	≥ 110	≥ 200	≥ 180

\* zur Umrechnung in mmol/l Multiplikation mit 0,0551

Die im Rahmen der Studie erhobenen Glukosewerte wurden in venösem Vollblut gemessen, um eine zusätzliche Blutentnahme zu vermeiden. Die im venösen Vollblut gemessenen Werte sind 15% niedriger als die im venösen Plasma gemessenen Werte (vgl. Tabelle 2). Nach den Kriterien der WHO war eine normale Glukosetoleranz (NGR) als Nüchtern- und 120-Minuten-Blutzuckerwert im Normbereich definiert. Als gestörte Glukosetoleranz (IGR) wurden eine gestörte Nüchtern-glukose (IFG) und/oder eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) bezeichnet. Ein Typ 2 Diabetes lag definitionsgemäß bei Nüchtern- und/oder 120-Minuten-Werten im diabetischen Bereich vor (siehe Tabelle 2) und führte zum Ausschluss aus der Studie (siehe auch Kapitel 3.1.3: Ausschlusskriterien).

### 3.3 Berechnung der Insulinresistenz und Insulinsekretion

Das primäre Einschlusskriterium für die Studienteilnahme war eine diagnostizierte Insulinresistenz. Dabei wurde in der vorliegenden Studie der HOMA-Index zur Abschätzung der Insulinresistenz ermittelt und anhand alters- und geschlechtsabhängiger pädiatrischer Normalwerte bewertet [135]. Die Berechnung erfolgte nach Matthews et al. [143] mittels folgender Formel:

$$\frac{\text{Insulinnüchternwert } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Glukosenüchternwert (mmol/l)}}{22,5} = \text{HOMA-Index}$$

Als ein Maß für den Grad der peripheren Insulinresistenz unter Glukosebelastung hat sich der Insulin-Sensitivity-Index (ISI) bewährt, der nach Matsuda et al. durch die im Rahmen des OGTT ermittelten Glukose- und Insulinwerte bestimmt wird. Er korreliert gut mit den direkten Meßwerten durch die Methode der euglykämische Clamp-Methode und wird mit folgender Formel berechnet [144]:

$$\frac{10.000}{\sqrt{(\text{Nüchtern-glucose} \times \text{Nüchtern-insulin}) \times (\text{Mittelwert Glucose während des OGTT} \times \text{Mittelwert Insulin während des OGTT})}} = \text{IS-Index}$$

In dieser Studie wird durchgehend der Begriff der Insulinresistenz verwandt und nicht, wie im angloamerikanischen Raum üblich „Insulinsensitivity“, also Insulinsensitivität. Insulinresistenz und Insulinsensitivität stehen in einem reziproken Verhältnis zueinander, so dass niedrige Insulinresistenzwerte eine hohe Insulinsensitivität bedeuten und umgekehrt.

### 3.4 Bestimmung von Masse und Verteilung des Körperfettanteils

#### 3.4.1 BMI und BMI-SDS

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, musste unter anderem das Kriterium des Vorliegens einer Adipositas erfüllt sein. Diese wurde anhand des BMI ermittelt. Die Berechnung des BMI erfolgte durch Bildung des Quotienten aus Körpergewicht und Körperlänge zum Quadrat ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Es wurden alters- und geschlechtsspezifische Perzentilen zur Beurteilung herangezogen, um die physiologischen Unterschiede der prozentualen Körperfettmasse in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht zu berücksichtigen. Die Studienteilnahme war nur bei einem BMI > 97. Perzentile nach Kromeyer-Hauschild möglich [4].

Durch die LMS-Methode ist es möglich, auch bei nicht normalverteilten Merkmalen wie beim BMI, den Standard Deviation Score ( $\text{SDS}_{\text{LMS}}$ ) zu berechnen. Dabei geben die  $\text{SDS}_{\text{LMS}}$ -Werte an, um ein wie viel Faches einer Standardabweichung ein individueller BMI bei gegebenen Alter und Geschlecht ober- bzw. unterhalb des BMI-Medians liegt, wodurch ein Individualwert in die Verteilung der Referenzgruppe eingeordnet werden kann. Durch die BMI- $\text{SDS}_{\text{LMS}}$ -Werte vermag man außerdem Trends in der Gewichtsabnahme bzw. -zunahme unabhängig von Alter und Geschlecht darzustellen: sinkt der BMI- $\text{SDS}_{\text{LMS}}$  eines Patienten über die Zeit, so zeigt das eine relative Gewichtsabnahme an, steigt der BMI- $\text{SDS}_{\text{LMS}}$  hingegen, so bedeutet das eine relative Gewichtszunahme.

Die BMI-SDS-Werte wurden für die Studie nach der LMS-Methode nach Cole [145] bezogen auf die Referenzwerte nach Kromeyer-Hauschild berechnet (wobei BMI der Individualwert des Kindes und  $M(t)$ ,  $L(t)$  und  $S(t)$  die entsprechenden Parameter für Alter und Geschlecht des Kindes sind).

$$\frac{[\text{BMI}/M(t)]-1}{L(t) S(t)} = \text{SDS}_{\text{LMS}}$$

Die Berechnung des BMI-SDS ist vor allem zum Vergleich der BMI-Werte extrem adipöser Kinder und Jugendlicher sinnvoll bzw. zur Beurteilung des relativen Gewichtsverlaufs über einen bestimmten Zeitraum.

### 3.4.2 Waist-to-hip-ratio

Zur Abschätzung der Fettverteilung wurde in der vorliegenden Studie der Taillenumfang (in cm) der Patienten mit dem Hüftumfang (in cm) ins Verhältnis gesetzt (Waist-to-hip-ratio (WHR)).

$$\frac{\text{Taillenumfang (in cm)}}{\text{Hüftumfang (in cm)}} = \text{Waist-to-hip-ratio}$$

Als Taillenumfang wird dabei der definitionsgemäß schmalste Bauchumfang bezeichnet, der in der vorliegenden Studie horizontal zwischen letzter Rippe und der höchsten Stelle des Darmbeinkammes gemessen wurde. Der Hüftumfang wurde entsprechend ebenfalls horizontal im Bereich des maximalen Gesäßumfangs ermittelt.

Derzeit existieren keine festgelegten Definitionen der großen Fachgesellschaften bezüglich der WHR bei Kindern und Jugendlichen, es gab aber vereinzelt Bestrebungen, landesspezifische Referenzwerte zu generieren [146, 147]. Im Rahmen der KiGGS-Studie wurden ebenfalls Referenzwerte für die WHR erstellt, die zur Erarbeitung landesspezifischer, alters- und geschlechtsabhängiger Perzentilkurven dienen sollen [148].

## 3.5 Statistik

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgt mit dem Statistikprogramm SPSS, (Statistical Package for the Social Sciences), Ausgabe 15.0 für Windows [149], und SAS (Statistical Analysis Systems), Ausgabe 9.1.

Primärer Endpunkt der vorliegenden Studie war die Insulinresistenz, gemessen als R-HOMA zu T4 im Vergleich zu T1 und T2. Sekundäre Endpunkte waren anthropometrische Messungen (BMI, WHR), kardiovaskuläre Risikoparameter (systolischer, diastolischer Blutdruck), Lipidprofile (Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride) und weitere metabolische Parameter (Glukosetoleranz, Nüchtern glukose). Außerdem gab es Kovariaten wie Alter, Geschlecht und Pubertätsstadium.

Die deskriptive Auswertung der Daten erfolgte mittels Häufigkeiten und Kreuztabellen. Mittelwerte und Standardfehler (MW  $\pm$  SD) dienten als Maße bei kontinuierlichen, normalverteilten

Daten bzw. der Median und erstes und drittes Quartil (MD (1.-3. Quartil)) bei kontinuierlichen, nicht normalverteilten oder ordinal skalierten Daten. Für jeden Parameter wurde die Normalverteilung mittels des Komogorov-Smirnoff-Tests geprüft und bei nicht vorhandener Normalverteilung eine log Transformation durchgeführt.

Sowohl für die primären als auch sekundären Endpunkte erfolgte die Primäranalyse durch Kovarianzanalyse mit den jeweiligen baseline-Werten als kontinuierliche Kovariable und dem Studienarm als Faktor.

Der  $\alpha$ -Level für alle statistischen Tests wurde auf 0,05 (zweiseitig) festgelegt, die Primäranalyse ist als einzige strikt konfirmatorisch.

In der **Querschnittsuntersuchung** wurden die Mittelwerte normalverteilter Variablen mit Hilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben und bei rangskalierten Variablen oder Verteilungsschiefe mittels des U-Test nach Mann-Whitney verglichen, bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben der H-Test nach Kruskal und Wallis. Zum Prüfen kategorialer Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet (Berechnung nach Pearson oder Mantel-Haenszel).

In der **Längsschnittuntersuchung** der Studie kam der t-Test für abhängige Stichproben zur Anwendung, um Unterschiede zwischen den Mittelwerten von normalverteilten Variablen des Untersuchungszeitpunkts T1 im Vergleich zu T2 und T2 im Vergleich zu T4 zu untersuchen.

Bei ordinal-skalierten Variablen oder Verteilungsschiefe wurde zum Ermitteln von Rangunterschieden der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben und bei Vorkommen mehrerer Kategorien der Vorzeichen-Test benutzt.

Testunterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  (Fehler 1. Art) von 5% oder weniger ( $<0,05$ ) wurden als signifikant eingestuft.

In der **Korrelationsanalyse nach Spearman** (für ordinale bzw. stetige nicht normalverteilte Variablen) wurden die Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) wie folgt qualitativ beurteilt:

$r \leq 0,2$	keine statistische Bedeutung
$0,2 > r \leq 0,4$	schwache Korrelation
$0,4 > r \leq 0,75$	mittlere Korrelation
$r > 0,75$	starke Korrelation

## 4 Ergebnisse

Der Ergebnisteil der Studie ist in eine Studienquerschnitts- und eine Studienlängsschnittuntersuchung unterteilt:

### Studienquerschnitt (Teil 1)

1. Darstellung von Grundgesamtheit (N=278) und Studienstichprobe (N=86) und Vergleich der beiden Gruppen
2. Darstellung derjenigen Patienten, die bei der anschließenden sechsmonatigen Lebensstilintervention ihre Insulinresistenz und BMI nicht verbessert haben, randomisiert und entweder dem Metformin- oder dem Placeboarm zugeteilt wurden (N=70). Vergleich der beiden Therapiegruppen (Metformin- versus Placebo).

### Studienlängsschnitt (Teil 2)

1. Adhärenz der Studienteilnehmer am Lebensstilinterventionsprogramm vor und nach der Medikationsphase
2. Nebenwirkung und Compliance während der Medikationsphase. Darstellung und Vergleich der Studienabbrecher versus – nichtabbrecher.
3. Darstellung des Verlaufs der Zielparameter R-HOMA (primär), BMI und Nüchterninsulin (sekundär), sowie weiterer metabolischer, anthropometrischer und anderer Kovariaten über den Zeitraum T1 bis T4. Univariate Varianzanalyse. Korrelationsanalyse.

## **4.1 Beschreibung der Gesamtgruppe (Sprechstundenquerschnitt) und Vergleich mit der Studienstichprobe**

### **4.1.1 Beschreibung der Gesamtgruppe (Sprechstundenquerschnitt)**

Die Gesamtgruppe setzte sich aus 278 adipösen Kindern und Jugendlichen (BMI > 97. Perzentile nach Kromeyer-Hauschild [4]) einer multinationalen Population zusammen, die im Zeitraum Oktober 2003 bis November 2005 von ihrem Kinderarzt in die Adipositas-Sprechstunde des SPZ der Charité überwiesen worden waren. Drei Patienten wurden außerdem im Sinne einer Multi-centerstudie aus der Kinderklinik St. Gallen, Schweiz rekrutiert.

Von den Patienten der Sprechstunde waren in der Zeit des Studieneinschlusses die Geschlechter folgendermaßen verteilt: 128 Jungen (46%) und 150 Mädchen (54%) im Alter von durchschnitt-

lich 13,15 (SD  $\pm$  2,92) Jahren. Die geographische Herkunft der Gruppe setzte sich dabei wie folgt zusammen: 253 Kinder und Jugendliche waren europäischer Abstammung (91,0 %) – davon 72 türkisch (25,9%) – und 25 Patienten hatten entweder einen asiatischen, afrikanischen oder arabischen Hintergrund (9%). Der mediane R-HOMA-Wert als Ausdruck der Insulinresistenz und primärer Zielparame-ter der Studie lag bei 4,58 (1.-3. Quartil: 3,05-7,10), die Werte für den Nüchternblutzucker betru- gen im Mittel 89,40 (SD  $\pm$  8,41) mg/dl und für das Nüchterninsulin 21,10 (1.-3. Quartil: 13,78-31,83)  $\mu$ U/ml.

### **4.1.2 Charakterisierung und Vergleich von Gesamtgruppe und Studienstichprobe**

In die prospektive, placebokontrollierte und randomisierte Studie wurden adipöse, nichtdiabetische Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren eingeschlossen, die eine Insulinresistenz (R-HOMA  $>$  3 oder R-HOMA  $>$  97. Perzentile nach Allard) zeigten und eine normale Leber- und Nierenfunktion aufwiesen (N = 86). In diesem Abschnitt der Arbeit werden Gesamtgruppe und Studienstichprobe gegenüber gestellt, um die Repräsentativität der Stichprobe zu prüfen (*siehe Tabelle 3*). Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich klinischer Charakteristika, BMI und R-HOMA sind dabei erwartungsgemäß, da sie u.a. auf die Auswahlkriterien für die Risikogruppe zurück zu führen sind. Die Studienstichprobe unterschied sich signifikant ( $p < 0,05$ ) in den folgenden klinischen Charakteristika:

an der Studie nahmen im Vergleich signifikant mehr Mädchen teil. Die Kinder und Jugendlichen der Studienstichprobe waren älter und somit häufiger in der Pubertät bzw. einem fortgeschritte- neren Pubertätsstadium (ermittelt als Pubes nach Tanner [138, 139]). Keine signifikanten Grup- penunterschiede zeigten sich hinsichtlich der Zusammensetzung der ethnischen Hintergründe.

Weder hinsichtlich des BMI, noch des BMI-SDS, noch des R-HOMA ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen der Grundgesamtheit und der Studienstichprobe. Der systolische Blutdruck der Studienteilnehmer war mit einem arithmetischen Mittel von 129 (SD  $\pm$  11) mmHg im Vergleich zur Grundgesamtheit signifikant höher ( $p = 0,008$ ), hinsichtlich des diastolischen Blutdrucks ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Nüchternblutzuckerwerte der Studienteilnehmer lagen signifikant unter und die Nüchterninsulinwerte über denen der Grund- gesamtheit (*siehe Tabelle 3*).

**Table 3: Vergleich Grundgesamtheit versus Studienstichprobe**

Parameter	Studienstichprobe (zu T1 in die Studie eingeschlossene Pa- tienten) N = 86	Grundgesamtheit (Adipositassprechstunde) (exklusive in die Studie eingeschlossene Patienten) N = 192	p-Wert
<b>Geschlecht</b>			
männlich	30 (34,9 %)	98 (51%)	<b>0,012</b>
weiblich	56 (65,1 %)	94 (49%)	
<b>Alter (Jahre)*</b>	13,77 ± 2,13	12,88 ± 3,17	<b>0,007</b>
<b>Herkunft</b>			
kaukasisch (außer tür- kisch)	58 (67,4%)	123 (64,1%)	0,585
türkisch	22 (25,6%)	50 (26%)	
andere	6 (7 %)	18 (9,9%)	
<b>Pubertätsstadium nach Tanner</b>			
präpubertär (I)	6 (7,1%)	43 (22,4%)	<b>0,000</b>
frühpubertär (II,III)	23 (27,4%)	69 (35,9%)	
spätpubertär (IV, V)	55 (65,5%)	80(41,7%)	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)*</b>	33,06 ± 4,64	32,93 ± 6,56	0,851
<b>BMI-SDS KH*</b>	2,72 ± 0,49	2,79 ± 0,60	0,389
<b>R-HOMA**</b>	4,9 (3,9-5,98)	4,58 (3,05-7,10)	0,139
<b>Nüchterninsulin (µU/ml)**</b>	23,8 (19,1-28,5)	21,10 (13,78-31,83)	<b>0,015</b>
<b>Nüchtern glukose (mg/dl)*</b>	84,28 ± 15,58	89,40 ± 8,41	<b>0,006</b>
<b>RR Sys (mmHg)*</b>	128,68 ± 10,59	124,42 ± 13,87	<b>0,008</b>
<b>RR Dia (mmHg)*</b>	67,67 ± 8,58	69,39 ± 9,55	0,175

\*Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD); Range bzw. \*\* Median (1.-3. Quartil) (Range)

## 4.2 Darstellung der randomisierten Studienteilnehmer

Von den 86 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden nach einem sechsmonatigem Gewichtsreduktionsprogramm im Rahmen der multidisziplinären Adipositas-Sprechstunde nur die Patienten randomisiert und dem Placebo- bzw. Metforminarm zugeteilt, bei denen keine Gewichtsabnahme von mindestens  $\Delta\text{BMI} > 2 \text{ kg/m}^2$  erfolgt war und deren Insulinresistenz persistierte (N = 67 aus Berlin, N = 3 aus der Schweiz; insgesamt: N = 70).

Ein Ausschluss zu T2 erfolgte, wenn entweder die Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt waren (Verbesserung des BMI-SDS und/oder des R-HOMA, Auftreten von erhöhten Leberwerten etc., siehe auch Kapitel 3.1) oder der Patient bzw. seine Erziehungsberechtigten eine Teilnahme ablehnten (siehe Abbildung 5).

Dabei bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht, Pubertätsstadium und ethnischen Hintergrund zu den 70 Patienten, die weiterhin an der Studie teilnahmen (*siehe untenstehende Tabelle*).

**Tabelle 4:** Vergleich randomisierte Studienteilnehmer und nicht randomisierte Probanden

Parameter	Randomisierte Studienteilnehmer zu T2 N = 70	nicht in die Medikationsphase eingeschlossene Patienten zu T2 N = 16	p-Wert
<b>Geschlecht</b>			
männlich	23 (23,9 %)	7 (43,8 %)	0,409
weiblich	47 (67,1 %)	9 (56,3 %)	
<b>Alter (Jahre)*</b>	15.06 ± 2.03	15.25 ± 2.30	0.749
<b>Regionale Herkunft</b>			
kaukasisch (außer türkisch)	49 (70%)	9 (56.3%)	
türkisch	17 (24.3%)	5 (31.3%)	0.258
andere	4 (5.7%)	2 (12.5%)	
<b>Pubertätsstadium nach Tanner</b>			
präpubertär (I)	0 (0%)	0 (0%)	
frühpubertär (II,III)	10 (14.3%)	0 (0%)	0.225
spätpubertär (IV,V)	60 (85.7%)	16 (100%)	

\*Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD); Range bzw. \*\* Median (1.-3. Quartil) (Range)

### **Klinische Charakteristika:**

Von den 70 Studienteilnehmern, die nach Alter und Geschlecht randomisiert und den jeweiligen Therapiegruppen zugeteilt wurden, waren 23 (32,9%) männlichen und 47 (67,2%) der Studienteilnehmer weiblichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter lag zu T2 bei 15,06 Jahren (SD ± 2,03), dabei war das jüngste Kind 11,61 und das älteste Kind 17,89 Jahre alt.

Bezüglich der Pubertätsstadien nach Tanner ergab sich zu T2 folgende Verteilung: Keiner der Studienteilnehmer war präpubertär, 10 Kinder und Jugendliche waren frühpubertär (14,3%) und 60 Patienten zeigten ein spätpubertäres (85,7%) Stadium. 66 Studienteilnehmer (94,3%) waren europäischer Abstammung, davon hatten 17 mindestens ein türkischstämmiges Elternteil (24,3%); 4 Probanden hatten mindestens ein Elternteil afrikanischen oder asiatischen Ursprungs (5,7%).

Die Kinder und Jugendlichen, welche zu T2 randomisiert und der Metformin- bzw. Placebogruppe zugeteilt worden waren, wiesen alle bei Randomisierung (T2) einen BMI oberhalb ihrer alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile auf [150]. Dabei betrug das arithmeti-

sche Mittel der BMI-Werte 34,84 kg/m<sup>2</sup> (SD ± 5,36). Die BMI-SDS-Werte nach Kromeyer-Hauschild (*siehe ausführlich Kapitel 3.4.1*) lagen zu T2 durchschnittlich bei 2,85 (SD ± 0,54).

### **Kohlenhydratstoffwechsel**

Der Median der R-HOMA-Werte, die als Maß für die Insulinresistenz herangezogen wurden, betrug bei der Behandlungsgruppe zu T1 5,00 (1.-3. Quartil: 4,08 - 6,35) und war somit bei allen Kinder und Jugendlichen erhöht (*siehe dazu auch Kapitel 3.1.2*). Nach der Lebensstilintervention, zu T2, lag der mediane R-HOMA-Wert bei 5,95 (1.-3. Quartil: 4,48 - 5,73).

Der ISI als Index für die periphere Insulinresistenz hatte zu T2 einen medianen Wert von 0,8 (1.-3. Quartil: 0,5 - 1,3). Die Nüchternblutzuckerwerte lagen zu T2 durchschnittlich bei 94,65 mg/dl (SD ± 10,58), die Nüchterninsulinwerte bei 25,3 µU/ml (1.-3. Quartil 19,78-30,68).

## **4.3 Darstellung und Vergleich der Therapiearme (Placebo versus Metformin)**

### **4.3.1 Charakterisierung der jeweiligen Therapiearme (Placebo und Metformin) und Vergleich der beiden Gruppen**

Zum Zeitpunkt T2 erfolgte wurden OGTTs bei den Studienteilnehmern durchgeführt. Die Patienten, bei denen die Lebensstilintervention nicht zur Verbesserung der Insulinresistenz geführt hatte, wurden randomisiert und entweder der Placebo- oder der Metformingruppe zugeteilt (*siehe Tabelle 5*). Dabei setzten sich die Placebogruppe aus 13 Jungen (38%) und 21 Mädchen (61,8%) und die Metformingruppe aus 10 Jungen (27,8%) und 26 Mädchen (72,2%) zusammen. Der Unterschied war nicht signifikant (p = 0,352).

Auch bezüglich des Alters, des regionalen Hintergrunds und der Pubertätsstadien bestanden zum Zeitpunkt der Randomisierung zwischen der Metformin- und der Placebogruppe keine signifikanten Unterschiede (*siehe Tabelle 5*).

Die folgende Tabelle zeigt, dass sich die Gruppen auch in allen übrigen erhobenen Größen wie unter anderem BMI, BMI-SDS, HOMA nicht signifikant unterschieden.

**Tabelle 5: Vergleich Metformin- versus Placebogruppe zum Zeitpunkt der Randomisierung**

Parameter	Metformin Gruppe N=36	Placebo Gruppe N=34	p-Wert
<b>Geschlecht</b>			
männlich	10 (27,8%)	13 (38,2%)	0,352
weiblich	26 (72,2%)	21 (61,8%)	
<b>Alter (Jahre)*</b>	15,06 ± 1,77	15,07 ± 2,31	0,980
<b>Regionale Herkunft</b>			
1. Kaukasisch (nicht Türkisch)	29 (80,6%)	20 (58,8%)	0,110
2. a) Türkisch	6 (16,7%)	11 (32,4%)	
b) andere	1 (2,8%)	3 (8,7%)	
<b>Pubertätsstadium nach Tanner</b>			
präpubertär (I)	0 (0%)	0 (0%)	
frühpubertär (II.III)	4 (12,9%)	2 (9,5%)	0,708
spätpubertär (IV.V)	27 (87,1%)	19 (90,5%)	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)*</b>	34.25 ± 4.95	35.47 ± 5.77	0,347
<b>BMI-SDS KG*</b>	2.82 ± 0.57	2.88 ± 0.52	0,656
<b>Waist to Hip Ratio*</b>	0.88 ± 0.07	0.89 ± 0.06	0,616
<b>RR Sys (mmHg)*</b>	131.47 ± 16.26	127.35 ± 14.07	0,262
<b>RR Dia (mmHg)*</b>	71.53 ± 8.67	69.03 ± 11.80	0,320
<b>R-HOMA**</b>	5.35 (4.63-6.78)	6.65 (4.3-7.95)	0,378
<b>Insulin-Sensitivity-Index (ISI)**</b>	0.70 (0.50-1.30) (N=33)	0.80 (0.45-1.30) (N=33)	0,667
<b>Nüchterninsulin (µU/ml)*</b>	23,30 (20,18- 29,60)	27,60 (19,65 31,48)	0,385
<b>Nüchternblutzucker (mg/dl)*</b>	94,01 ± 8,3	96,32 ± 12,66	0,607
<b>120-Minuten-Blutzuckerwert im oGTT (mg/dl)*</b>	119.91 ± 17.23 (N=35)	112.09 ± 21.98	0,104
<b>Cholesterin (mg/dl)*</b>	162.7 ± 34.8	166.85 ± 34.31	0,618
<b>LDL (mg/dl)*</b>	95.02 ± 32.27	95.13 ± 35.2	0,253
<b>HDL (mg/dl)*</b>	45.7 ± 12.07	47.62 ± 9.46	0,469
<b>Triglyceride (mg/dl)**</b>	111 (75-161)	100 (83.5-153.25)	0,750

\*Angaben als MW ± SD (Range) bzw. \*\*Median (1.-3.Quartil) (Range)

## **4.4 Ergebnisse im Studienverlauf**

### **4.4.1 Adhärenz der Studienteilnehmer am Lebensstilinterventionsprogramm vor und nach der Medikationsphase**

Die Adhärenz der Studienteilnehmer an dem Lebensstilinterventionsprogramm verbesserte sich signifikant während der Medikationsphase (zwischen T2 und T3, *siehe Abbildung 6*).

Die Termine für die Sprechstunde bzw. für Schulungsveranstaltungen wurden in der ersten Phase der Studie, in der keine Medikamentenvergabe stattfand, zu 62% eingehalten. Im Vergleich dazu stieg nach der Randomisierung die Adhärenzrate bis auf 88% in der Metformin- ( $p = 0,001$ ) und 92% in der Placebogruppe ( $p = 0,001$ ) an. Die Intensität und Art der Betreuung durch das multiprofessionelle Adipositassteam und die Umgebung der Sprechstunde bzw. Klinik blieben dabei die gesamten Studienlaufzeit hindurch konstant (T1 bis T4), während sich die Zielsetzung der Studienteilnehmer vor Randomisierung bzw. vor Beginn der Medikationsphase veränderte. Die meisten Kinder und Jugendlichen wählten für den Zeitraum der Medikationsphase (mit Lebensstilveränderungsprogramm) die Reduktion des Konsums süßer Getränke – sogenannter „soft drinks“ – als ihr persönliches Ziel bezüglich der Veränderung der Ernährungsgewohnheiten. Den Energieverbrauch betreffend zeigte sich ein deutlich verbessertes Bewegungsverhalten der Patienten zwischen T2 und T4. So berichteten signifikant mehr Studienteilnehmer (61% in der Metformin- und 70% in der Placebogruppe), mindestens einmal die Woche 45 bis 90 Minuten zusätzlich zum Schulsport Sport zu treiben, im Vergleich zu 23% in der Metformin- ( $p < 0,001$ ) bzw. 28% ( $p < 0,001$ ) in der Phase vor der Randomisierung (T1 bis T2), in der ausschließlich das Lebensstilveränderungsprogramm angeboten worden war (ohne Medikamente).

### **4.4.2 Nebenwirkungen, Compliance und Studienabbrecher während der Medikationsphase**

Im Studienverlauf trat kein Fall von schweren Nebenwirkungen – als Severe Adverse Events (SAE) bezeichnet – auf. 20% der Studienteilnehmer gab unter Medikation gastrointestinale Symptome an ( $N = 14$ ), wobei dies bei fünf Patienten aus der Metformin- und neun aus der Placebogruppe der Fall war. Diese Nebenwirkung führte bei 6 % der Patienten zu einem Abbruch der Studie ( $N = 4$ ), wovon ein Patient dem Metformin- und drei Kinder und Jugendliche dem Placeboarm der Studie angehörten. Bei keinem der Kinder und Jugendlichen war eine spezielle Therapie der Beschwerden notwendig. Zudem berichteten sieben Patienten über unspezifische Nebeneffekte wie transientes Schwächegefühl oder Müdigkeit, welche sich nach kurzer Zeit spontan besserten.

Zu den Studienzeitpunkten T3 und T4 wurden jeweils die verbliebenen Tabletten der teilnehmenden Kinder und Jugendlichen gezählt und es erfolgte ein Ausschluss aus der Studie, wenn weniger als 70% der Tabletten eingenommen worden waren. Dies war bei drei Studienteilnehmern der Fall, von denen einer aus der Metformin- und zwei aus der Placebogruppe stammten.

Zwischen T2 und T4 brachen also insgesamt sieben Kinder und Jugendliche aus unterschiedlichen Gründen die Studie ab, davon drei Jungen (42,9%) und vier Mädchen (57,1%), die zu T2 ein Alter von durchschnittlich 15,27 Jahren ( $SD \pm 2,63$ ) hatten. Fünf der Studienabbrecher hatten das Placebo- und zwei das Metforminpräparat erhalten. Die Nichtabbrecher ( $N=63$ ) unterschieden sich dabei weder bezüglich der Geschlechterverteilung mit 20 Jungen (31,7%) und 43 Mädchen (68,3%), noch bezüglich des Alters ( $15,04 \pm 1,98$  Jahre) statistisch signifikant von dieser Gruppe. In *Tabelle 6* werden weitere anthropometrische, klinische und laborchemische Parameter der Studienabbrecher denen der in der Studie verbliebenen Kinder und Jugendlichen gegenübergestellt.

**Tabelle 6: Studienteilnehmer versus Studienabbrecher**

Parameter	Studienteilnehmer zu T2 N= 63	Studienabbrecher zu T2 N=7	p-Wert
<b>Geschlecht</b>			
männlich	20 (31,7%)	3 (42,9%)	0,676
weiblich	43 (68,3%)	4 (57,1%)	
<b>Alter (Jahre)*</b>	15,04 ± 1,98	15,27 ± 2,63	0,773
<b>Regionale Herkunft</b>			
1. Kaukasisch (nicht Türkisch)	46 (73%)	3 (42,9%)	0,346
2. a) Türkisch	14 (22,2%)	3 (42,9%)	
b) andere	3 (4,8%)	1 (14,3%)	
<b>Pubertätsstadium nach Tanner</b>			
präpubertär (I)	0 (0%)	0 (0%)	
frühpubertär (II,III)	5 (10,4)	1 (25%)	0,380
spätpubertär (IV,V)	43 (89,6)	3 (75%)	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)*</b>	34,84 ± 5,24	34,89 ± 5,34	0,983
<b>BMI-SDS KH*</b>	2,85 ± 0,55	2,81 ± 0,53	0,853
<b>Waist to Hip Ratio*</b>	0,88 ± 0,07	0,92 ± 0,06	0,203
<b>RR Sys (mmHg)*</b>	129,73 ± 14,65	127,14 ± 21,32	0,674
<b>RR Dia (mmHg)*</b>	70,25 ± 12,01	70,86 ± 12,01	0,885
<b>R-HOMA **</b>	6,00 (4,5-7,6)	5,00 (4,00-6,70)	0,207
<b>Insulin-Sensitivity- Index (ISI)**</b>	0,7 (0,5-1,3)	0,85 (0,65-1,43)	0,502
<b>Nüchterninsulin (µU/ml)*</b>	25,60 (20,10-31,10)	23,50 (19,40-23,10)	0,469
<b>Nüchternblutzucker (mg/dl)*</b>	117,56 ± 20,32	102,71 ± 9,18	0,141

\*Angaben als MW ± SD (Range) bzw. \*\*Median (1.-3.Quartil) (Range)

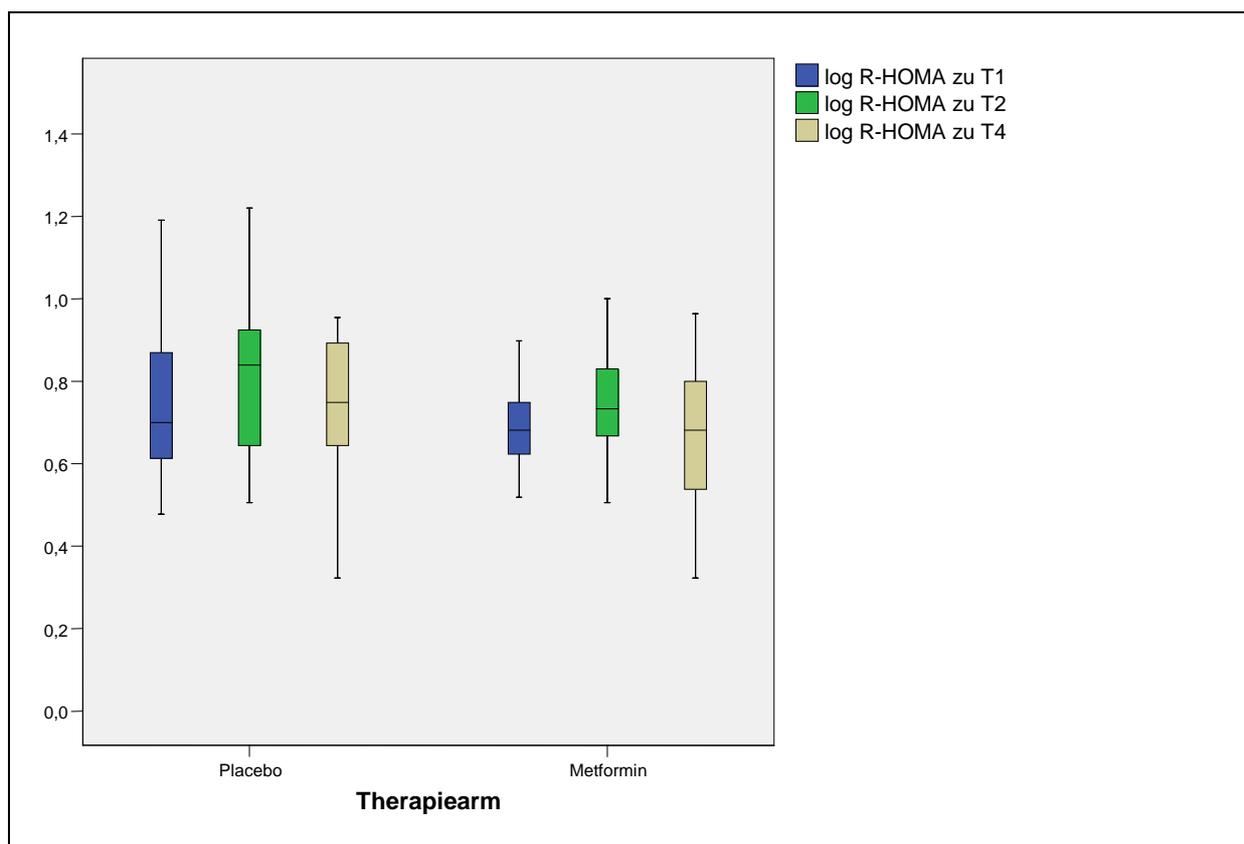
**Fazit:** Die Studienabbrecher unterschieden sich in keinem der obengenannten Faktoren signifikant von den Studienteilnehmern, so dass bezüglich der Drop Outs keine Bias entstanden sind.

#### 4.4.3 Verlauf der anthropometrischen und metabolischen Parameter

In *Tabelle 8* ist der Verlauf der klinischen und metabolischen Parameter und der Vergleich zwischen Placebo- und Metformingruppe während der gesamten Studienlaufzeit (Studienzeitpunkte T1, T2 und T4) dargestellt.

Die Parameter des **Kohlenhydratstoffwechsels** und der **klinischen Parameter** betreffend zeigte sich folgende Entwicklung: Sowohl Nüchternblutzucker- als auch R-HOMA-Werte stiegen während der Phase alleiniger Lebensstilintervention (T1 zu T2) signifikant an, was einer Verschlechterung der Insulinresistenz entspricht. Der Median des R-HOMA lag dabei anfangs bei 5.00 (1.-

3. Quartil: 4,08 - 6,35, N=70) und erhöhte sich im Verlauf auf einen mittleren Wert von 5,95 (1.-3. Quartil: 4,48 - 7,53, N=70) ( $p < 0,001$ ). In der darauf folgenden Medikationsphase verbesserte sich der R-HOMA unter der Metformintherapie signifikant von einem medianen Wert von 5,35 (1.-3. Quartil: 4,63 - 6,78) zu T2 auf 4,8 (1.-3. Quartil: 3,40 - 6,40) zu T4 ( $p = 0,01$ ), analog dazu sank der Median des R-HOMA des Placeboarms von 6,65 (1.-3. Quartil: 4,30 - 7,95) auf 5,6 (1.-3. Quartil: 4,30 - 7,90) ( $p = 0,03$ ). Es zeigten sich dabei kein signifikanter Therapieeffekt auf den R-HOMA zwischen Metformin- und Placebogruppe ( $p$  (Therapieeffekt) = 0,855)



**Abbildung 7:** Verlauf R-HOMA log zwischen T1 zu T4

Weder bei den Nüchternblutzucker- noch bei den 120-Minuten-Blutzuckerwerten im Rahmen des OGTT ergaben sich statistisch signifikante Differenzen zwischen den Untersuchungszeitpunkten T2 und T4. Die Nüchterninsulinwerte stiegen zwischen T1 und T2 von 23,75 (1.-3. Quartil: 18,63 - 28,43)  $\mu\text{U/ml}$  auf 25,30 (1.-3. Quartil: 19,78-30,68)  $\mu\text{U/ml}$  an, allerdings ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,80$ ,  $N = 70$ ). Während der Medikationsphase verbesserten sich die Nüchterninsulinwerte beider Therapiegruppen: im Metforminarm signifikant vom medianen Wert 23,30 (1.-3. Quartil: 20,18 - 29,60)  $\mu\text{U/ml}$  auf 18,80 (1.-3. Quartil: 15,00 - 27,07)  $\mu\text{U/ml}$  ( $p = 0,000$ ) und im Placeboarm signifikant von 27,60 (1.-3. Quartil: 19,65 - 31,48)  $\mu\text{U/ml}$  auf 22,20

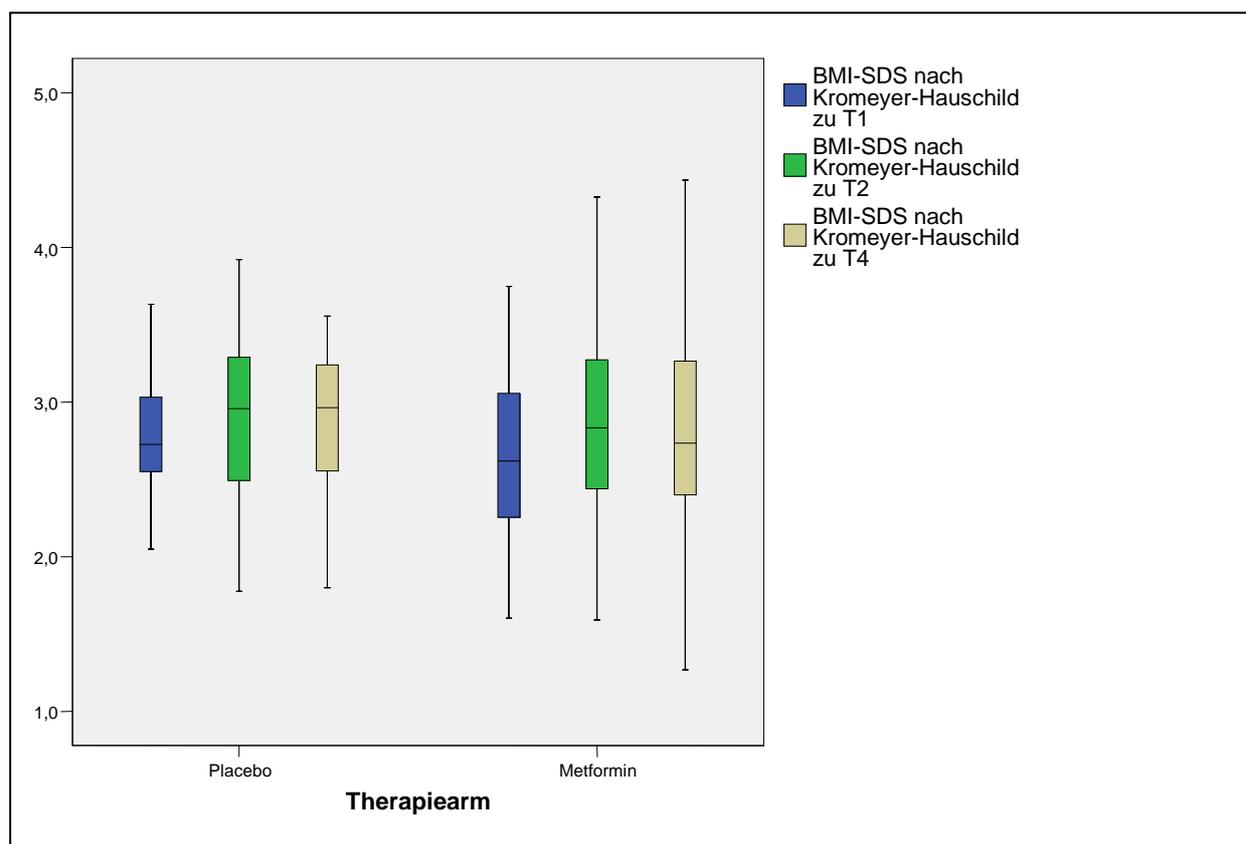
(1.-3. Quartil: 17,65 - 31,20)  $\mu\text{U/ml}$  ( $p = 0,032$ ), allerdings ohne signifikanten Therapieeffekt ( $p = 0,995$ ). Der ISI veränderte sich zwischen T2 und T4 in der Placebogruppe nicht signifikant, wohingegen der Index in der Metformingruppe signifikant von 0,70 (1.-3. Quartil: 0,50 - 1,3) auf 1,10 (1.-3. Quartil: 0,60 - 1,60) stieg ( $p = 0,008$ ). Eine Erhöhung des ISI zeigt dabei eine Verbesserung der Insulinsensitivität bzw. Verringerung der Insulinresistenz an.

Insgesamt verbesserten sich die Indizes für die Insulinresistenz (ISI und R-HOMA) bei 73% der mit Metformin therapierten Patienten und bei 54% der in die Placebogruppe randomisierten Kinder und Jugendlichen ( $p = 0,048$ ).

### **Anthropometrische Parameter:**

Wie in *Abbildung 8* dargestellt stiegen BMI und BMI-SDS während der Phase alleiniger Lebensstilintervention (T1 zu T2) signifikant an: So lag der BMI-SDS für die Gruppe bei T1 bei durchschnittlich 2,73 ( $\text{SD} \pm 0,46$ ) und erhöhte sich während der Lebensstilintervention auf 2,85 ( $\text{SD} \pm 0,54$ ), ( $p < 0,01$ ,  $N = 70$ ), entsprechend eines Anstiegs des mittleren BMI von 33,11 ( $\text{SD} \pm 4,69$ )  $\text{kg/m}^2$  auf 34,84 ( $\text{SD} \pm 5,36$ )  $\text{kg/m}^2$  ( $p < 0,01$ ,  $N = 70$ ).

Bezüglich des Effekts einer ad-on Therapie mit entweder Metformin- oder Placebo zeigte sich folgendes (*siehe auch Tabelle 8*): Bei 53% der Patienten der Metformin- und bei 36% der Placebogruppe konnte in der Medikationsphase eine Reduktion des BMI und BMI-SDS beobachtet werden, allerdings ohne statistische Signifikanz ( $p$  (Therapieeffekt) = 0,054). Ähnliches zeigte sich bezüglich der WHR (*vgl. Tabelle 8*).



**Abbildung 8:** Verlauf BMI-SDS zwischen T1 und T4

Bei den **klinischen Parametern** unterschieden sich die **Pubertätsstadien** signifikant ( $p < 0,001$ ,  $N = 70$ ) zwischen den Untersuchungen T1 und T2. Dabei verblieben 51 Patienten (72,9 %) während der Lebensstilintervention bezüglich ihres Pubertätsstadiums unverändert, während sich 4 Studienteilnehmer von präpubertär zu frühpubertär entwickelten (5,7%) und 14 aus der frühen in die späte Pubertät eintraten (20,0%). Während der Medikationsphase unterschieden sich die Pubertätsstadien der Studienteilnehmer weder in der Placebo-, noch in der Metformin-Gruppe signifikant zwischen den Untersuchungen bei T2 und T4. Ein Pubertätsfortschritt wurde von den insgesamt 64 Patienten nur bei 4 Kinder und Jugendlichen beobachtet (6,3 %), die sich während der Therapie von früh- zu spätpubertär entwickelt hatten. Davon gehörten je zwei Studienteilnehmer der Metformin- und Placebogruppe an. Die übrigen 60 Patienten verblieben in ihrem Pubertätsstadium (93,8%).

Die zusätzlich erhobenen Parameter des **kardiovaskulären Risikoprofils** (**Blutdruck** und **Lipidprofil**) ergaben weder für die Metformin- noch Placebogruppe einen signifikanten Unterschied unter der Tabletteneinnahme.

#### 4.4.4 Univariate Varianzanalyse

Primärer und sekundärer Zielparameter (Insulinresistenz (R-HOMA) und BMI) wurde univariat bezüglich Differenzen zwischen Placebo- und Metformingruppe zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten im Rahmen der Studie (Eingangsuntersuchung T1, T2 (Randomisierung und OGTT) und Abschlussuntersuchung (T4)) geprüft (ONEWAY ANOVA). Dabei ergab sich zu keiner der Untersuchungen ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (*siehe Tabelle 8*).

#### 4.4.5 Korrelationsanalyse

Durch Korrelationsanalyse nach Spearman wurde der Zusammenhang bzw. die Stärke des Zusammenhangs zwischen der Körperfettmasse (ausgedrückt durch BMI-SDS) und der Insulinresistenz (ausgedrückt durch R-HOMA) im Verlauf überprüft (*siehe untenstehende Tabelle*).

Dabei zeigte sich eine starke Korrelation zwischen R-HOMA zu T1 als Maß für die Insulinresistenz und dem BMI-SDS-Wert zu T1, sowie eine mittlere Korrelation zwischen dem R-HOMA zu T1 und dem BMI-SDS zu T4. Die R-HOMA-Werte zu T2 und T4 korrelierten schwach mit dem BMI-SDS zu T1, T2 und T4.

*Tabelle 7: Korrelation Insulinresistenz mit Körpergewicht*

Parameter	Korrelationskoeffizient/ Signifikanz	Mittelwert	SD <sup>1</sup>	R-HOMA		
				T1	T2	T4
<b>BMI-SDS KH zu T1</b>	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	2,73	0,46	,931 <sup>###</sup>	,255 <sup>#</sup>	,233 <sup>#</sup>
				,001*	,033*	NS <sup>2</sup>
<b>BMI-SDS KH zu T2</b>	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	2,85	0,54	,359 <sup>#</sup>	,291 <sup>#</sup>	,251 <sup>#</sup>
				,002*	,015*	NS
<b>BMI-SDS KH zu T4</b>	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	2,83	0,59	,490 <sup>##</sup>	,275 <sup>#</sup>	,276 <sup>#</sup>
				,000*	,028*	,027*

<sup>1</sup>Standardabweichung, <sup>2</sup>nicht signifikant, <sup>#</sup> schwache Korrelation <sup>##</sup> mittlere Korrelation <sup>###</sup> starke Korrelation

**Tabelle 8: Klinische und biochemische Parameter im Verlauf (T1 bis T4) für Metformin-/Placebogruppe und Therapieeffekt**

Parameter	Lebensstilintervention und Placebo					Lebensstilintervention und Metformin					p-Wert (Therapieeffekt)
	T1 (n=34)	T2 (n=34)	T4 (n=29)	p-Wert (T1/T2)	p-Wert (T2/T4)	T1 (n=36)	T2 (n=36)	T4 (n=34)	p-Wert (T1/T2)	p-Wert (T2/T4)	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)*</b>	33,80 ± 5,09	35,47 ± 5,77	35,16 ± 5,1	< <b>0,01</b>	0,474	32,46 ± 4,24	34,25 ± 4,95	34,32 ± 5,29	< <b>0,001</b>	0,287	0,964
<b>BMI-SDS</b>	2,38 ± 0,63	2,46 ± 0,71	2,44 ± 0,68	< <b>0,01</b>	0,134	2,41 ± 0,59	2,46 ± 0,71	2,43 ± 0,69	< <b>0,001</b>	0,212	0,677
<b>Waist-to-Hip Ratio*</b>	n.e.	0,89 ± 0,06	0,90 ± 0,70	—	0,076	n.e.	0,88 ± 0,72	0,87 ± 0,08	—	0,550	0,088
<b>RR syst. (mmHg)*</b>	130 ± 11	127 ± 14	125 ± 14	0,419	0,323	128 ± 11	132 ± 16	127 ± 15	0,097	0,072	0,828
<b>RR diast. (mmHg)*</b>	67 ± 9	69 ± 12	70 ± 11	0,434	0,192	69 ± 8,7	72 ± 9	73 ± 9	0,121	0,683	0,876
<b>Nüchternblutzucker (mg/dl)*</b>	89,6 ± 6,4	95,3 ± 12,7	97,3 ± 6,7	0,077	0,553	86,0 ± 6,6	94,0 ± 8,3	94,6 ± 8,7	< <b>0,001</b>	0,927	0,189
<b>120-Minuten-Blutzucker (mg/dl) im oGTT*</b>	n.e.	112,1 ± 22,0	116,0 ± 23,3	—	0,702	n.e.	119,9 ± 17,2	121,9 ± 15,3	—	0,550	0,377
<b>Nüchterninsulin (µU/mL)**</b>	23,7 (17,8-32,5)	27,6 (19,6- 31,5)	22,2 (17,7-31,2)	0,077	< <b>0,05</b>	24,2 (18,9-23,4)	23,3 (20,2- 29,6)	18,8 (15,0-27,1)	0,504	< <b>0,001</b>	0,995
<b>R-HOMA**</b>	5,00 (3,95-7,33)	6,65 (4,30-7,95)	5,6 (4,30-7,90)	< <b>0,01</b>	< <b>0,05</b>	5,00 (3,95-7,33)	5,35 (4,63- 6,78)	4,8 (3,4-6,4)	< <b>0,05</b>	= <b>0,01</b>	0,855
<b>ISI**</b>	0,70 (0,30-1,48)	0,80 (0,45- 1,3)	0,80 (0,60-1,6)	0,172	0,152	0,90 (0,50-1,20)	0,70 (0,50-1,3)	1,1 (0,60-1,60)	0,979	< <b>0,01</b>	0,289
<b>Cholesterin (mg/dL)*</b>	n.e.	166,9 ± 34,3	159,3 ± 30,0	—	0,363	n.e.	162,7 ± 34,8	155,1 ± 25,0	—	0,090	0,547
<b>LDL-Chol. (mg/dL)*</b>	n.e.	101,5 ± 44,8	82,9 ± 28,0	—	0,445	n.e.	80,7 ± 42,3	84,0 ± 24,0	—	0,160	0,443
<b>HDL –Chol. (mg/dL)*</b>	n.e.	47,6 ± 9,5	48,4 ± 16,1	—	0,461	n.e.	45,7 ± 12,1	45,0 ± 16,1	—	0,916	0,363
<b>Triglyzeride (mg/dL)**</b>	n.e.	100,1 (83,5-153,3)	115,0 (89,0-179,5)	—	0,315	n.e.	111,0 (75,2-161,0)	108,0 (76,0-148,0)	—	0,732	0,374

\*Angaben in MW±SD (Range) bzw. \*\*Median (1.-3. Quartil) (Range), Waist-to-hip-ratio; OGTT (oraler Glukosetoleranztest) und Blutfettwerte waren nicht Bestandteil des Studienprotokolls zum Zeitpunkt T1 der Studie (n.e.= nicht erhoben)

## 5 Diskussion

### 5.1 Diskussion des Studiendesigns

Die globale Prävalenz von Adipositas ist in den letzten Jahren vor allem in den Industrienationen dramatisch gestiegen und hat mittlerweile epidemische Ausmaße erreicht. Längst betrifft diese Entwicklung nicht nur Erwachsene, sondern zunehmend auch Kinder und Jugendliche [6, 151]. Zeichen des Metabolischen Syndroms können sich bei adipösen Patienten bereits in der Kindheit oder frühen Adoleszenz entwickeln und führen zu einem signifikant erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter [104]; Gewichtsabnahme hingegen verringert das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen [152]. Die derzeit üblichen therapeutischen Maßnahmen zur Gewichtsreduktion haben allerdings – selbst in etablierten multiprofessionellen Gewichtsreduktionsprogrammen – nur begrenzt Erfolg [153]. Es besteht daher ein dringender Handlungsbedarf, sinnvolle Strategien zur Sekundärprävention adipositasbedingter Komorbiditäten, insbesondere des Typ 2 Diabetes, zu entwickeln.

In den USA nahm in den vergangenen Jahren analog zur Adipositasepidemie das Vorkommen des Typ 2 Diabetes bei Jugendlichen [88] bedenklich zu und auch weltweit zeigte sich eine ähnliche Entwicklung [56]. Für Deutschland und Teile Österreichs beispielsweise verzeichnet die klinischen Datenbank DPV, in der mehr als 40.000 Diabetes-Patienten standardisiert dokumentiert werden, aktuell einen Anteil eines Typ 2 Diabetes an den registrierten Diabetes-Fällen von 1,4% [154]. In der Kinderklinik der Charité hatten 12 von insgesamt 591 in den vergangenen zwölf Monaten behandelten Diabetes-Fällen einen Typ 2 Diabetes, was einem Anteil von 2% entspricht (Klinische Charakteristika von Patienten < 20. LJ mit Typ 1 Diabetes und Typ 2 Diabetes dokumentiert im DPV-System, Diagnose nach ADA-Kriterien). Komplexe Mechanismen sind für die Entstehung eines Typ 2 Diabetes verantwortlich, dennoch ist es wissenschaftlicher Konsens, dass eine Triade aus Adipositas, Hyperinsulinämie und genetischer Disposition ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer gestörten Glukosetoleranz und/oder Typ 2 Diabetes bedeuten [88]. Im Erwachsenenalter liegt die jährliche Konversionsrate von einer gestörten Glukosetoleranz zu einem Typ 2 Diabetes bei adipösen Individuen bei 5% [155].

Diabetes mellitus ist eine Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität, die einer effektiven Therapie und vor allem Prävention bedarf. Es gibt Hinweise darauf, dass insbesondere ein frühes Manifestationsalter ein erhöhtes Gesundheitsrisiko birgt. So sind erhöhte Nüchterninsulinspiegel und Insulinresistenz im Laufe der Adoleszenz hochprädictiv für einen Typ 2 Diabetes im Erwachsenenalter [156]. Die frühe Diagnose und Therapie adipöser Jugendlicher mit erhöhtem

Diabetesrisiko könnte möglicherweise den Teufelskreis von Gewichtszunahme und Insulinresistenz durchbrechen und die Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz und Typ 2 Diabetes im Erwachsenenalter aufhalten [88].

Metformin reduziert beim erwachsenen übergewichtigen Diabetiker sowohl die Nüchternglukosewerte als auch die Insulinkonzentrationen im Blut, unterstützt eine Gewichtsabnahme und vermindert langfristig kardiovaskuläre Ereignisse [157, 158]. Klinische Studien an erwachsenen Patienten mit gestörter Glukosetoleranz belegen die sekundärpräventive Wirksamkeit des Metformin. So konnte im US-amerikanischen Diabetes Prevention Program (DPP) [155] die Diabetesinzidenz nach 2,8 Jahren durch Metformin um 31% im Vergleich zu einem Placebopräparat gesenkt werden. In der Studie waren die 3.234 übergewichtigen, nicht an Diabetes erkrankten Patienten mit gestörter Glukosetoleranz randomisiert und auf eine „Lifestyle-Interventions“- Metformin- oder Placebogruppe verteilt worden. Die Lebensstilintervention beinhaltete unter anderem schriftliche Empfehlungen und Beratungen hinsichtlich eines optimierten Lebensstils. Des Weiteren wurden die Studienteilnehmer dazu angehalten, sich sportlich zu betätigen und gesund zu ernähren. Die Änderung des Lebensstils zeigte dabei den besten sekundärpräventiven Effekt zur Vermeidung eines Diabetes, aber auch bei der Metformingruppe war ein deutlicher Effekt zu verzeichnen. So wurden in der Metformingruppe 31% weniger Diabetesfälle beobachtet als in der Placebogruppe. Bereits die UKPDS-Studie [86] hatte Hinweise auf die präventive Wirksamkeit von Metformin bei erwachsenen übergewichtigen Typ-2-Diabetikern gegeben. So reduzierte die – nach dem Versagen diätetischer Maßnahmen durchgeführte Metformintherapie – die Diabetes-assoziierten Komplikationen deutlich [86].

Die Erkenntnisse über den Nutzen einer Metformintherapie bei adipösen nichtdiabetischen Jugendlichen dahingegen sind widersprüchlich: zwei kleinere randomisierte Studien, in denen der Effekt von Metformin an adipösen, nichtdiabetischen Jugendlichen untersucht wurde, geben Hinweise auf einen positiven Effekt von Metformin auf die Gewichtsentwicklung und Nüchterninsulinspiegel [88, 89]. Dies allerdings mit geringen Fallzahlen (<30) und niedrigen Signifikanzen. In einer aktuelleren Studie an 28 adipösen Jugendlichen zeigte sich in der Metformingruppe ebenfalls eine Verbesserung von BMI, Körperzusammensetzung und Nüchterninsulinspiegel, aber nicht der Insulinresistenz [90]. Der Einfluss von Metformin zusätzlich zu einem Lebensstilinterventionsprogramm wurde bisher nur in zwei Studien untersucht und dies mit divergierenden Ergebnissen: in einer kontrollierten Studie an adipösen türkischen Jugendlichen mit Insulinresistenz erwies sich die Kombination als günstig bezüglich des BMI und der Insulinresistenz der Studienteilnehmer [223], wohingegen sich in einer Studie mit ähnlichem

Design an adipösen Jugendlichen aus ethnischen Risikogruppen weder der BMI, noch andere metabolische Parameter signifikant verbesserten [159]. Nur bei Mädchen, die unter der Lebensstilintervention Gewicht verloren und Metformin regelmäßig eingenommen hatten (im Sinne einer guten Therapieadhärenz), zeigte sich eine signifikante Gewichtsabnahme [159].

Trotz der spärlichen und widersprüchlichen Studienlage wird Metformin weltweit im Sinne eines „off label use“ in der Behandlung nichtdiabetischer adipöser Jugendlicher eingesetzt, wobei die Indikation einer solchen Therapie nach wie vor unklar bleibt. So stellen die Ergebnisse Love-Osbornes et al. [159] den Nutzen der sekundärpräventiven Behandlung adipöser Kinder und Jugendlicher mit Metformin infrage, allerdings nur bei Jugendlichen ethnischer Risikogruppen. Es fehlen demnach Studien, die die Resultate Love-Osbornes mit einem ähnlichen Design an einem Kollektiv europäischer Kinder und Jugendliche überprüfen. Das Ziel unserer Studie war daher, den Nutzen einer Metformintherapie an einer europäischen Gruppe adipöser, nichtdiabetischer Kinder und Jugendlicher, zusätzlich zu einer bereits laufenden Lebensstilintervention, zu untersuchen. Das Design wurde in dieser Form gewählt, da es am ehesten den „real life“ Bedingungen entsprach. Dafür wurde eine randomisierte, doppelverblindete, placebokontrollierte Studie an einem Kollektiv europäischer Kinder und Jugendlicher durchgeführt, welche ein hohes Risikoprofil für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes aufwiesen.

### **5.1.1 Diskussion des Patientenkollektivs**

Bei den Studienteilnehmern handelte es sich um 86 adipöse Kinder und Jugendliche aus dem multinationalen Patientenkollektiv der interdisziplinären Adipositas-Sprechstunde des SPZ des Virchow Klinikums in Berlin (N=278). Die dort therapierten Patienten sind von ihrem niedergelassenen Kinderarzt/Hausarzt zur Diagnostik und multidisziplinären Behandlung ihres Übergewichts in die Sprechstunde überwiesen worden, wobei die betreuten Familien eine Risikogruppe bezüglich psychosozialer Probleme darstellen, die die Behandlung in einem multidisziplinären Team erforderlich macht. Für die Betrachtung der Studienergebnisse ist es also wichtig mit einzubeziehen, dass es sich bei diesen Patienten um ein vorselektioniertes Kollektiv hinsichtlich metabolischer und psychosozialer Risikofaktoren handelt, welches nicht repräsentativ für die Gesamtpopulation Berliner Kinder und Jugendlichen ist. Bezüglich der ethnischen Zugehörigkeit spiegelten die Studienteilnehmer hingegen gut die multinationale Berliner Population wieder, die sich hauptsächlich aus Mitteleuropäern zusammensetzt: so beinhaltete die ausgewählte Studien- gruppe zu 93% Kinder und Jugendliche kaukasischen Ursprungs – davon 25,6 % türkisch – und zu 7% Patienten asiatischer oder afrikanischer Herkunft (entsprechend nicht kaukasisch).

Die Studienteilnehmer waren im Mittel älter und damit auch weiter fortgeschritten in der Pubertät als die Grundgesamtheit der Patienten der Adipositas-Sprechstunde, was zum Teil auf die Einschlusskriterien zurückzuführen ist (*siehe Kapitel 3.1*). An der Studie nahmen außerdem überproportional viele Mädchen teil, die sich im Mittel in einem fortgeschrittenerem Pubertätsstadium befanden als die Jungen. Der HOMA-Wert zwischen Mädchen und Jungen der Sprechstundenpopulation unterschied sich nicht signifikant, so dass eine selektive Auswahl verursacht durch die Einschlusskriterien auszuschließen ist. Jedoch zeigt sich erfahrungsgemäß das weibliche Geschlecht „studienfreudiger“ als das männliche Geschlecht, was der Grund für diesen Selektionsbias sein kann. Der BMI wurde auf alters- und geschlechtsadaptierte Perzentilen [4] bezogen, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse trotz der Unterschiede bezüglich des Alters und Geschlechts zu gewährleisten.

Weitere Unterschiede zwischen den Studienteilnehmern und der Sprechstundenpopulation ergaben sich für die systolischen Blutdruck-, sowie Nüchterninsulinwerte, die bei den eingeschlossenen Patienten durchschnittlich höher lagen. Letzteres ist zum einen Folge einer physiologisch in der Pubertät auftretenden Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie und zum anderen verursacht durch das Einschlusskriterium ( $\text{HOMA} > 3$ ).

Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich für die Zielparameter R-HOMA, BMI-SDS und für Nüchternblutzucker, so dass für diese Parameter Bias durch selektive Gruppenauswahl ausgeschlossen werden kann.

Zusammenfassend stellten die Studienteilnehmer ein europäisches Hochrisikokollektiv stark adipöser, insulinresistenter, hauptsächlich weiblicher Kinder und Jugendlicher dar, die somit ein gutes Pendant zu den hauptsächlich aus ethnischen Risikogruppen rekrutierten Studienteilnehmern der Arbeit von Love-Osbourne et al. [159] bilden.

### **5.1.2 Diskussion der Randomisierung**

Bei der Untersuchung T2 wurden 70 Kinder- und Jugendliche randomisiert und entweder der Placebo- oder der Metformingruppe zugeteilt. 16 Studienteilnehmer hatten abgenommen oder ihre Insulinresistenz verbessert und schieden daher aus der Studie aus (*vgl. Kapitel 3.1*). Die Teilnehmer des Metforminarms unterschieden sich in keinem der erhobenen klinischen und anthropometrischen Charakteristika, ebenso wenig in den Parametern des Kohlenhydrat- oder Fettstoffwechsels signifikant von denen des Placeboarms (*siehe Ergebnisteil, Kap.4.3*). Auch in der univariaten Analyse zeigten sich zu keinem Zeitpunkt der Studie (T1, T2, T4) Unterschiede

innerhalb der beiden Studienarme und/oder zwischen den Medikationsgruppen für die Zielparame-ter HOMA und BMI. Weiterhin wies keiner der weiteren getesteten anthropometrischen und den Kohlenhydrat- oder Fettstoffwechsel betreffenden Parameter signifikante Gruppendifferen-zen auf. Es hat also keine Bias durch zufällige selektive Zuordnung der Studienteilnehmer zu einer der Therapiearme gegeben. Sowohl der primäre Zielparame-ter HOMA, als auch BMI und BMI-SDS zeigten in der Metformingruppe vor Beginn der medikamentösen Intervention niedri-gere Werte als in der Placebogruppe. Allerdings war keiner der genannten Unterschiede statis-tisch signifikant.

### **5.1.3 Limitierungen**

Bis auf die Insulinsensitivität (ISI) erreichten die meisten Unterschiede zwischen Metformin und Placebo in der vorliegenden Forschungsarbeit kein signifikantes Niveau. Eine statistisch signifi-kante Verbesserung der Insulinsensitivität wurde nur in der Metformingruppe beobachtet, was die bereits bekannte günstige Auswirkung von Metformin auf den Kohlenhydratstoffwechsel und auf eine Insulinresistenz unterstützt. In diesem Zusammenhang ist die – im Verhältnis zu dem hohen BMI und teilweise sehr fortgeschrittenen Pubertätsstadium der Studienteilnehmer – relativ niedrige Wirkstoffmenge (1000 mg täglich) kritisch zu beurteilen. Diese Metformindosis ent-sprach der von der für diese Studie zuständigen Ethikkommission zugelassenen maximalen Wirkstoffmenge, eine schrittweise Erhöhung der Wirkstoffmenge wurde aufgrund des pädiatri-schen Kollektivs nicht gestattet. Dies könnte ein Grund für die schwache Wirkung von Metformin auf BMI und HOMA in der vorliegenden Studie im Gegensatz zu anderen For-schungsarbeiten sein, im Rahmen derer wesentlich höhere Dosen verwendet wurden [89, 90, 159], zumindest wenn die Metformintherapie zusätzlich zu einem effektiven Adipositasreduktionsprogramm erfolgt. Weitere Limitierungen ergaben sich in der Geschlech-terverteilung, in der das weibliche Geschlecht gegenüber dem nicht in die Studie eingeschlosse-nen Patientenkollektiv deutlich überwog.

### **5.1.4 Diskussion der Methoden**

Die Auswahl und Durchführung der Methoden erfolgte nach den heutigen für klinische Studien üblichen Praktiken. Dabei wurde die vorliegende Studie entsprechend der Richtlinie des Europä-ischen Parlaments und Rates zur Anwendung der guten klinischen Praxis durchgeführt. (Richtli-nie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung

der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln).

#### **5.1.4.1 Beurteilung der Insulinresistenz**

Für die Bestimmung der Insulinresistenz existieren unterschiedliche Methoden, von denen die „Hyperinsulinämische, euglykämische Clamp-Technik“ [160] und der „Minimal Model Test“ [161] die genauesten Techniken zur Messung der Insulinsekretion sind. Dabei korreliert der „Minimal Model Test“ gut mit der Clamp-Technik [162], die 1979 entwickelt wurde und heute noch als Goldstandard gilt. Diese Verfahren stellen zwar sehr gute Methoden zur Messung der Insulinwirkung am Menschen dar, sind aber für klinische Studien mit größeren Fallzahlen zu invasiv, zeitaufwendig und kostenintensiv [163].

Im klinischen Alltag hat sich der HOMA-Index als Schätzmaß für die Insulinresistenz durchgesetzt, da für seine Berechnung lediglich Nüchternblutzucker- und Nüchterninsulinwerte benötigt werden [143]. Beim Erwachsenen korrelieren die durch den HOMA ermittelten Werte gut mit der euglykämischen, hyperinsulinämischen Clamp-Technik [143, 164] und dem Minimal Model Test [165]. Auch in einigen pädiatrischen Studien stellte sich der HOMA als geeignete Methode zur Bestimmung von Insulinresistenz bei adipösen Kindern und Jugendlichen dar und wies eine hohe Sensitivität und Spezifität auf [163, 166]. Aus den genannten Gründen wurde in der vorliegenden Arbeit die Insulinresistenz mittels des HOMA bestimmt. Der HOMA-Index ist dabei hauptsächlich Ausdruck der hepatischen Insulinresistenz. Hintergrund hierfür ist, dass die basale Insulinkonzentration vor allem die hepatische Glukoseproduktion unterdrückt.

Bei der Verwendung des R-HOMA ist allerdings dessen Aussagekraft für den einzelnen Patienten kritisch zu hinterfragen, da der Index wie alle indirekten Messmethoden eine hohe intraindividuelle Variabilität aufweist und die Spanne der Insulinresistenz in der Bevölkerung normalerweise um das sechs- bis achtfache variiert [91, 167]. Weiterhin ist bei der Beurteilung zu berücksichtigen, dass die Insulinspiegel während der Kindheit und Adoleszenz schwanken und geschlechtsbedingten Beeinflussungen unterliegen können [168, 169]. Angesichts der physiologisch auftretenden Insulinresistenz in der Pubertät (eine genauere Erläuterung erfolgt in *Kap. 5.1.5.3*) haben wir zur Evaluation die alters- und geschlechtsadaptierten pädiatrischen Normalwerte nach Allard [135] herangezogen.

Im Gegensatz zum HOMA, der vor allem ein Maß für die hepatische Insulinresistenz darstellt, ist der Insulin Sensitivity Index (ISI) eher Ausdruck der peripheren Insulinresistenz. Der ISI

zeigt dabei die Reaktion des Körpers auf eine Glukosebelastung an. Es konnte gezeigt werden, dass der ISI beim Erwachsenen – ähnlich dem HOMA – eine gute Korrelation zu den durch Direktmessungen ermittelten Ergebnissen aufweist [64, 144, 170]. Auch bei der Validierung für Kinder und Jugendliche korrelierte der ISI [144] gut mit den Ergebnissen der hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp Methode [64, 171]. Darüber hinaus hat sich der ISI als nützlicher Parameter für klinische Studien an adipösen Kindern und Jugendlichen, die eine Verbesserung der Insulinresistenz und Glukosetoleranz zum Ziel haben, herausgestellt [171]. Aus diesen Gründen erschien es sinnvoll, den ISI zusätzlich zum HOMA-Index für die Auswertung des Einflusses von Metformin auf die Insulinresistenz zu verwenden. Kritisch muss betrachtet werden, dass bisher keine für Kinder und Jugendlichen anwendbaren Referenzwerte für den ISI generiert wurden. Auch ist der prädiktive Wert des Index hinsichtlich der Entwicklung eines Diabetes unklar und sollte das Ziel zukünftiger Forschungsarbeiten sein.

Der ISI kann im Gegensatz zum R-HOMA nur im Rahmen eines OGTTs ermittelt werden. Dieser ist eine einfache, wenig invasive Methode, die auch für den klinischen Alltag und im Rahmen klinischer Studien mit größeren Fallzahlen geeignet ist [163]. Der OGTT stellt zudem ein wichtiges diagnostisches Instrument für die Ermittlung einer IGT dar, da diese Störung des Kohlenhydratstoffwechsels bei Kindern und Jugendlichen in der Regel symptomlos verläuft und daher im klinischen Alltag meistens unbemerkt bleibt. In Studien konnte gezeigt werden, dass der OGTT eine der sensitivsten Methoden zur Ermittlung präklinischer Diabetesformen darstellt. Die Spezifität des Testes ist dahingegen geringer [172]. Bei adipösen Kindern und Jugendlichen hat sich die Durchführung eines OGTT durch dessen gute Reproduzierbarkeit als ein reliables Verfahren erwiesen [64]. Aus diesen Gründen haben wir uns für die Durchführung des OGTT zur Bestimmung der Insulinresistenz und Insulinsekretionskapazität bei den Teilnehmern dieser Studie entschieden. Der OGTT kann durch längere Bettruhe, gastrointestinale Erkrankungen, Infektionskrankheiten, Menstruation, Hunger- und Stresssituationen beeinflusst werden. Um diese möglichen Einflussfaktoren zu vermeiden, wurde der OGTT im Rahmen der vorliegenden Studie strikt nach den Richtlinien der WHO durchgeführt (*vgl. Kap. 3.2.2*) und die Probanden angewiesen, sich drei Tage vor Durchführung des OGTTs kohlenhydratreich zu ernähren.

### **5.1.4.2 Beurteilung des Körperfettmassanteils und dessen Verteilung**

Eine Adipositas liegt definitionsgemäß vor, wenn der Körperfettanteil im Gegensatz zur Gesamtkörpermasse pathologisch erhöht ist. Die zur Verfügung stehenden Methoden lassen sich in dichte-basierte (Hydrodensitometrie, Plethysmographie), bildgebende (Computertomographie

(CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA)), bioelektrische Impedanz und anthropometrische Verfahren (Hautfaltenmessung, Taillenumfang, Größe, Gewicht) einteilen. Dabei stellen beispielsweise MRT, DEXA oder die Densitometrie sehr exakte Methoden zur Beurteilung des prozentualen Fettmasseanteils am Gesamtkörper dar, die allerdings technisch aufwendig, teuer und daher im klinischen Alltag und für Studien mit höheren Fallzahlen schwierig durchzuführen sind. Sie gelten aber als der Goldstandard, mit dem andere Methoden zur Ermittlung derer Sensitivität und Spezifität korreliert werden.

Im Rahmen dieser Studie haben wir uns hinsichtlich des schwierig zu betreuenden Patientenkollektivs (psychosoziale Probleme, Migrationshintergrund) für ein wenig aufwendiges Design entschieden. Daher wurden kostengünstige und nichtinvasive Methoden zur Beurteilung des Körperfettmasseanteils gewählt, die wenig Belastung und Zeitaufwand für die Familien bedeuteten. So wurden bei den Untersuchungsterminen zur Ermittlung des Körperfettanteils Gewicht, Größe, Taillen- und Hüftumfang gemessen und daraus der BMI und die Waist-to-hip-ratio errechnet.

### **Body Mass Index**

Der BMI ist ein aus Körpergewicht und Körpergröße errechnetes Maß für den Fettmasseanteil am Körpergewicht. Eine Reihe von Studien zeigt, dass sich mittels des BMI die Gesamtkörperfettmasse sowohl beim Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen gut abschätzen lässt [1-3] und er außerdem signifikant mit kardiovaskulären Risikofaktoren korreliert [3]. Nachteilig wirkt es sich aus, dass durch den BMI keine absolut zuverlässige Unterscheidung zwischen erhöhtem Körperfettanteil und erhöhter fettfreier Körpermasse getroffen werden und es insbesondere bei sehr adipösen Kindern zur inkorrekten Abschätzung der Körperfettmasse kommen kann [173]. Außerdem ist durch den BMI nicht möglich, den Anteil des abdominalen Fetts am Gesamtfett abzugrenzen, welches insbesondere mit kardiovaskulären Risiken einhergeht [54, 55]. Dennoch entspricht der BMI noch am ehesten den Anforderungen, die an eine Methode zur Bestimmung von Übergewicht bzw. Adipositas im klinischen Alltag und zu Forschungszwecken gestellt wird. Deswegen wird er unter anderem von der WHO empfohlen, die zudem bestimmte cut-off-Punkte zur Definition von Übergewicht ( $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) und Adipositas ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) beim Erwachsenen festgelegt hat.

Auch in der Kinderheilkunde befürworten die großen Fachgesellschaften für Jugendmedizin wie beispielsweise die IOTF, die ECOG und die AGA den BMI als diagnostische Methode [5, 150, 174], der Index ist also auch für die Anwendung im Kindes- und Jugendalter gut geeignet [175, 176]. Allerdings muss dabei das sich bei Kindern und Jugendlichen in Abhängigkeit von Alter, Entwicklungsstadium und Geschlecht physiologischer Weise verändernde Verhältnis des Fett-

masseanteils an der Körperfettmasse berücksichtigt werden. Es werden für Kinder und Jugendliche daher keine starren Grenzwerte wie für die Erwachsenen verwendet, sondern geschlechtsabhängige Altersperzentilen einer Referenzpopulation, um eine valide Aussage über das Vorliegen von Übergewicht oder Adipositas treffen zu können. International am gängigsten ist hierfür das Referenzsystem nach Cole [177] (von der IOTF empfohlen) und für den europäischen Bereich die Perzentilen nach Rolland-Cachera [178]. In Deutschland werden üblicherweise die Referenzperzentilen nach Kromeyer-Hauschild [4] verwendet, welche auf epidemiologisch ermittelten Zahlen basieren, die zwischen 1985 und 1998 in verschiedenen Regionen Deutschlands erhoben wurden. Dabei ist kritisch zu betrachten, dass die Daten teilweise schon während der Zunahme der Adipositas ermittelt wurden und damit die Gefahr falsch hoher Referenzwerte besteht. Außerdem wurden die Messungen in unterschiedlichen Altersgruppen und Stichprobenumfängen mit verschiedenen Methoden und zu unterschiedlichen Zwecken erhoben und teilweise die Körpergröße und die Körpergewichtsdaten nur durch Befragung ermittelt. Dennoch empfiehlt die AGA in Ermangelung repräsentativerer Erhebungen die Verwendung der Perzentilen nach Kromeyer-Hauschild. Diesem Mangel an validen Daten soll nun durch die aktuelle KiGGS-Studie [10] Abhilfe geschaffen werden, die von 2003 bis 2006 durch das RKI an 17.641 Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurde, deren Körpergröße und -gewicht man im Rahmen der Untersuchungen in standardisierter Form gemessen hat. Wir haben uns in dieser Studie als Referenz für unsere Daten für die Verwendung der Perzentilen nach Kromeyer-Hauschild entschieden mit ihren von der AGA [58] entsprechend der ECOG [5] empfohlenen Grenzwerten. Diese orientieren sich an den Grenzwerten für Erwachsene, bei deren Überschreitung es zu relevanten gesundheitlichen Einschränkungen kommt bzw. sich das Mortalitätsrisiko erhöht. Bei einem BMI-Wert ab der 90. Perzentile liegt nach AGA bei Kindern und Jugendlichen definitionsgemäß Übergewicht, bei einem Überschreiten der 97. Perzentile Adipositas und über der 99,5. Perzentile extreme Adipositas vor [150].

### **Waist-to-hip-ratio**

Beim Erwachsenen ist der intraabdominelle Fettgewebsanteil unabhängig vom Gesamtkörperfettanteil mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Insulinresistenz assoziiert [54, 55]. Die Masse des viszeralen Fettgewebes spielt dabei eine wichtige Rolle bezüglich des als Metabolisches Syndrom bezeichneten Clusters kardiovaskulärer Risikofaktoren [54, 55]. Offensichtlich übt das die im Bauchraum befindlichen Organe umgebende Fettgewebe einen erheblichen Einfluss auf den Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel des Organismus aus und begünstigt Erkrankungen des Fettstoffwechsels und Diabetes. Die frühe Akkumulation dieser Fett-

depots hat auch in der Kindheit klinische Relevanz, da hier ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang mit ungünstigen metabolischen Konstellationen, wie Dyslipidämie und Glukoseintoleranz, zumindest bei adipösen Kindern, beschrieben wurde [179-181].

Aus diesen Gründen ist es wichtig, außer der rein quantitativen Bestimmung auch die Verteilung des Körperfetts zu messen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das intraabdominelle Fettgewebe Unterschiede bezüglich des Geschlechts [182] und der Ethnizität [183] zeigt: so haben US-amerikanische Kinder afrikanischer bzw. mexikanischer Herkunft einer anthropometrischen Studie zufolge einen höheren prozentualen Anteil als Kinder angloamerikanischer Abstammung [184]. Männer weisen im Vergleich zu Frauen einen größeren Abdominalfettanteil auf, auch bei Berücksichtigung der Gesamtkörperfettmasse [182]. Dieser Unterschied bezüglich der Verteilung des Fettanteils wurde analog bei Jugendlichen ab Eintritt in die Pubertät [185, 186] beobachtet.

Wie eingangs beschrieben, wurde in der vorliegenden Studie die Körperfettverteilung mittels der aus Taillen- und Hüftumfang berechneter WHR beurteilt. Diese Methode wird häufig in Studien angewandt, um einen vorzugsweise in der Abdominalregion befindlichen Körperfettanteil abzuschätzen [187] und lässt prädiktive Aussagen für den intraabdominellen Körperfettanteil und damit die metabolischen Risiken beim Erwachsenen zu [55].

Kritisch ist dabei zu beurteilen, dass die indirekte Messung des abdominellen Fettgewebes Beeinflussungen durch Skelett, Körperhaltung, Bauchwandmuskulatur und Bauchhöhleninhalt unterworfen ist. Für die Erhebung des WHR im Rahmen dieser Studie ist zudem zu berücksichtigen, dass zurzeit keine alters- und geschlechtsabhängigen Perzentilen für das Kindes- und Jugendalter existieren. Dies macht die Beurteilung des WHR in Hinblick auf die sich im Laufe der Entwicklung verändernde und zwischen den Geschlechtern differierende Körperfettverteilung schwierig. Für Deutschland ist die Generierung landesspezifischer alters- und geschlechtsabhängiger Perzentilkurven mit Hilfe der in der KiGGS-Studie erstellten Referenzwerte geplant [148]. Inwieweit momentan mittels der für das Erwachsenenalter geltenden Grenzwerte auch eine Aussage hinsichtlich des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen und Stoffwechselstörungen für das Kindes- und Jugendalter zu machen ist, bedarf noch weiterergender Klärung.

### **5.1.5 Insulinresistenz als primäre Outcomevariable**

#### **5.1.5.1 Insulinresistenz und deren Auswirkung auf die Entwicklung einer Glukosetoleranzstörung/Typ 2 Diabetes**

In der vorliegenden Studie wurde die Insulinresistenz (dargestellt als R-HOMA) als primäre Outcomevariabel gewählt, um den Nutzen von Metformin als sekundärpräventive Maßnahme für einen Typ 2 Diabetes bei adipösen Kindern und Jugendlichen zu untersuchen. Hintergrund ist die zentrale Rolle, die der Insulinresistenz bei der Pathogenese des Typ 2 Diabetes zukommt.

Eine Vielzahl prospektiver Studien hat gezeigt, dass – neben einer genetischen Prädisposition – Adipositas und erhöhte Glukose- (Nüchtern bzw. nach Glukosebelastung) und Insulinspiegel im Blut mit einem erhöhten Risiko für Typ 2 Diabetes einhergehen [188]. Insulinresistenz ist dabei beim Erwachsenen hochprädictiv für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes [63]. Auch für Kinder und Jugendliche haben Querschnittstudien einen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes beschrieben [64]. Die Mehrzahl der Patienten mit manifestem Diabetes weist – sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindesalter – eine Insulinresistenz auf [131]. Der Übergang von NGT zum Typ 2 Diabetes verläuft über das Zwischenstadium der IGT (mit normalen Nüchternglukosewerten), das Jahre andauern kann (*siehe auch Kapitel 1.2.1.3*). In einer Studie von Weiss et al. an adipösen Kindern und Jugendlichen ging die IGT – unabhängig von prozentualem Körperfettanteil, Alter und Geschlecht – mit stärkerer Insulinresistenz einher als bei der Vergleichsgruppe mit NGT [189] und auch andere Studien zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und IGT bei adipösen Kinder und Jugendlichen [64].

Ob der longitudinale Spontanverlauf bei Kindern und Jugendlichen grundsätzlich zu Typ 2 Diabetes und den damit verbundenen Komplikationen führt, ist jedoch unklar. Lange Zeit ging man von einem obligaten Übergang einer Insulinresistenz zu einem Typ 2 Diabetes aus, nicht zuletzt aufgrund des hohen prädictiven Werts der Insulinresistenz für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes. Nach heutigem Wissensstand scheint jedoch auch eine – offenbar genetisch präterminierte – Dysfunktion der pankreatischen  $\beta$ -Zellen eine Rolle in der Pathogenese des Typ 2 Diabetes zu spielen. Hintergrund ist die normalerweise hyperbole Beziehung zwischen Insulinresistenz und Insulinsekretion: je ausgeprägter die Insulinresistenz, desto mehr Insulin muss kompensatorisch durch die endokrinen Pankreaszellen ausgeschüttet werden, um normale Glukosespiegel aufrecht zu erhalten. Bei Vorliegen einer  $\beta$ -Zell-Dysfunktion kommt es zunächst zu einer Störung der initialen Insulinausschüttung, der „ersten Antwort“ des Insulins, die normalerweise als Insulinsekretionsspitze wenige Minuten nach Glukosebelastung zu beobachten ist. In einer Studie an Erwachsenen einer ethnischen Risikogruppe für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes, wiesen

die Individuen mit IGT eine um durchschnittlich 25% verminderte Insulinausschüttung im Vergleich zu denjenigen mit NGT auf [71]. Die beschriebenen pathophysiologischen Mechanismen scheinen sich aber auch auf Kinder und Jugendliche übertragen zu lassen: So untersuchte Weiss et al. mittels euglykämischer Clamp die Rolle der  $\beta$ -Zelle bei der Regulation der Glukosehomöostase an einem pädiatrischen, multiethnischen Kollektiv und es zeigte sich, dass die Kinder und Jugendlichen mit IGT bei vergleichbarer Insulinresistenz eine geringere Insulinsekretionsleistung hatten als diejenigen mit NGT [190]. Nach dem aktuellen Stand der Forschung geht man also davon aus, dass diejenigen insulinresistenten Kinder und Jugendlichen eine gestörte Glukosetoleranz bzw. einen Typ 2 Diabetes entwickeln, deren  $\beta$ -Zellen des Pankreas nicht in dem Maße die Sekretionsleistung zu steigern vermögen wie es der erhöhte Bedarf an Insulin erforderlich macht.

Zurzeit wird das Ausmaß des Einflusses einer Insulinresistenz und eines  $\beta$ -Zell-Defektes bzw. der zeitliche Ablauf bei der Entstehung von Typ 2 Diabetes diskutiert. Eine Hypothese sieht die Insulinresistenz als den grundlegenden Faktor [191], der durch Überlastung der Insulinsekretionsleistung den  $\beta$ -Zell-Defekt nach sich zieht. Der Stoffwechselgesunde hat im Gegensatz zu Individuen mit gestörter Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus ein ausgeglichenes System von  $\beta$ -Zell-Differenzierung und -abbau [192]. Möglicherweise führt oxidativer Stress als Folge von Glukolipotoxizität, bei den  $\beta$ -Zellen zur Apoptose [193, 194], was auf eine Schädigung der pankreatischen  $\beta$ -Zellen durch Hyperglykämie (und häufig assoziiert auftretender Hyperlipidämie) suggeriert [193].

Ein anderer Erklärungsansatz sieht einen genetischen Defekt als kausal für die Entstehung eines Typ 2 Diabetes an, der bereits früh eine Dysfunktion der  $\beta$ -Zelle verursacht, die dazu führt, dass bei einem gemeinsamen Auftreten mit einer Insulinresistenz die Sekretionsleistung nur begrenzt dem erhöhten Insulinbedarf angepasst werden kann. Diese Hypothese wird durch Studien an Erwachsenen unterstützt, die bereits vor der Entstehung von Hyperglykämien und Typ 2 Diabetes einen Abfall der Insulinsekretionsleistung gezeigt haben [71] und damit eher auf einen zugrundeliegenden genetischen Defekt der  $\beta$ -Zelle hindeuten (mit der Insulinresistenz als auslösenden Faktor) [195]. Weitere Hinweise auf einen hereditären Ursprung geben Studien an Verwandten von Typ 2 Diabetes [72, 196, 197] und an ethnischen Risikogruppen, die ein erhöhtes Risiko für einen Typ 2 Diabetes haben. Beispielsweise konnten Elbstein et al. entsprechend vorangegangener Studien [196, 197] demonstrieren, dass Familienangehörige von Patienten mit Typ 2 Diabetes bei intravenöser Glukoseapplikation relativ zu ihrer Insulinsensitivität eine verminderte frühe Insulinantwort aufweisen [72].

Weyer et al. haben in einer Längsschnittstudie an Pima-Indianern die Entwicklung von Glukosetoleranzstörungen untersucht und es stellte sich heraus, dass diejenigen, die im Verlauf eine Hyperglykämie ausbildeten, bereits im normoglykämischen Stadium eine verminderte Erste-Phase-Insulinantwort zeigten [71]. Eine Längsschnittstudie an 117 adipösen pädiatrischen Probanden zwischen 4 und 18 Jahren legt einen frühen Beginn der  $\beta$ -Zell-Dysfunktion auch bei Kindern und Jugendliche nahe: so waren diejenigen, die später einen Typ 2 Diabetes entwickelten, bereits zu Beginn insulinresistenter und zeigten eine geringere Insulinausschüttung bei Glukosebelastung als die übrigen Studienteilnehmer [198]. Es besteht folglich die Vermutung, dass sich in der Pathogenese des Typ 2 Diabetes, zumindest bei genetisch disponierten Individuen, möglicherweise schon frühzeitig eine  $\beta$ -Zell-Dysfunktion entwickelt. Die Übertragbarkeit dieses Ansatzes auf Kinder und Jugendliche und der tatsächliche Anteil am Entstehungsprozess einer Glukosetoleranzstörung bzw. eines Typ 2 Diabetes bedarf jedoch noch weiterer Klärung.

### **5.1.5.2 Der Einfluss von Insulinresistenz auf das kardiovaskuläre System**

Unabhängig vom Zusammenspiel mit der  $\beta$ -Zell-Funktion ist bereits eine Insulinresistenz ein eigenständiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Kombiniert mit endothelialer Dysfunktion ist diese beispielsweise entscheidend an der Entstehung von Atherosklerose beteiligt [132]. Hintergrund ist die Funktion des Insulins, im gesunden Organismus die metabolische und hämodynamische Homöostase zu regulieren. Im Endothel der Gefäße führt Insulin unter anderem zu einer Vasodilatation und erhöht somit die Glukoseverfügbarkeit in den klassischen Insulinzielgeweben (z.B. Skelettmuskulatur) [133]. Es gibt Hinweise darauf, dass eine endotheliale Dysfunktion, welche letztlich zu Atherosklerose führen kann, ihren Beginn in der Kindheit nimmt und mit Insulinresistenz und Hyperinsulinämie vergesellschaftet ist [199]. Therapeutische Interventionen hinsichtlich der Insulinresistenz haben auch einen Effekt auf die endotheliale Funktion [133].

Insulinresistenz wird weiterhin im Zusammenhang mit einer Reihe von kardiovaskulären Risikofaktoren, beispielsweise Dyslipidämie, beschrieben [131, 133]. Sie ist – zusammen mit Adipositas – eng mit einem Cluster metabolischer Faktoren, die zu einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Risikofaktoren führen, verknüpft (auch Metabolisches Syndrom oder Insulinresistenzsyndrom genannt (*siehe Kap. 1.2.2*)). Die Bogalusa Heart Study zeigte, dass Kinder von Typ-2-Diabetes-Patienten bereits in der Kindheit/Jugendzeit ein ungünstigeres Risikoprofil das Insulinresistenz-Syndrom betreffend entwickeln als Kinder von nicht an Typ 2 Diabetes erkrankten Eltern [188]. Nach dem aktuellem Forschungsstand unterliegen auch die adipösen Individuen,

die eine Insulinresistenz mit einer gesteigerten Insulinsekretion kompensieren können, einem erhöhten Risiko der frühen Manifestation anderer Komponenten des Metabolischen Syndroms, zu denen beispielsweise Hypertension, Dyslipidämie und Atherosklerose zählen [199]. Ferner besteht bei diesen Patienten die verstärkte Gefahr einer weiteren Gewichtszunahme (vor allem abdominal) [199]. Desweiteren wurde das vermehrte Auftreten einer Hyperkoagulation, eines PCOS, einer NASH, einer fokal segmentalen Glomerulosklerose und maligner Erkrankungen bereits bei noch kompensierter Insulinresistenz beschrieben [199].

Eine Insulinresistenz geht folglich mit einem erhöhten Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen einher; in welchem Ausmaß eine in der Kindheit auftretende Insulinresistenz jedoch prädiktiv für kardiovaskuläre Erkrankungen im weiteren Leben ist, ist noch unklar.

### **5.1.5.3 Einflussfaktoren auf die Insulinresistenz**

Nach heutigem Forschungsstand wird angenommen, dass insbesondere das abdominale Fettgewebe ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Insulinresistenz ist. Dies wird darauf zurückgeführt, dass das Fettgewebe ein aktives Gewebe ist, welches unter anderem die Insulinsensitivität beeinflusst. Viele Studien haben in der Vergangenheit diesen Zusammenhang deutlich darstellen können. Arslanian und Suprasongsin [200] zeigten mittels sehr exakter Methoden zur Erhebung der Körperfettmasse ( $H_2^{18}O$ -Verdünnungsprinzip) und Insulinresistenz (euglykämische, hyperinsulinämische Clamp-Methode) eine starke negative Korrelation zwischen insulinstimulierter Glukosespeicherung und prozentualer Körperfettmasse sowohl für die präpubertären als auch für die pubertären Probanden. Ähnliche Ergebnisse waren bei einer euglykämischen, hyperinsulinämischen Clamp-Studie an einem größeren pädiatrischen Kollektiv (N= 357) zu beobachten [201]. Auch bei der Auswertung der während des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) erhobener Daten von 1.802 Jugendlichen im Alter zwischen 12 und 19 Jahren fand sich eine direkte Korrelation zwischen BMI und R-HOMA [202]. Doch nicht nur die Gesamtkörperfettmasse, sondern vor allem die Fettgewebsverteilung stellt eine kritische Determinante für die Entwicklung einer Insulinresistenz dar. Diese Annahme wird unter anderem durch Bacha et al. unterstützt, die bei Jugendlichen eine höhere Insulinresistenz abhängig von der viszeralen Fettmasse fanden [203]. Derselbe Zusammenhang wurde ferner von Cruz et al. für ein Kollektiv hispanischer Kinder mit familiärer Prädisposition für Typ 2 Diabetes bestätigt [204].

Weltweit wurden bei Erwachsenen hispanischer, südasiatischer und afrikanischer Abstammung neben einer hohen Prävalenz für Adipositas hohe Prävalenzen für Insulinresistenz und Typ 2

Diabetes beschrieben [205-207]. Die Ergebnisse der „Bogalusa Heart Study“ weisen darauf hin, dass auch bei Kindern und Jugendlichen die ethnische Zugehörigkeit die Insulinspiegel beeinflusst [208]. So wurde bei den afroamerikanischen gegenüber den kaukasischen Studienteilnehmern eine verstärkte Insulinantwort auf Glukosebelastung während eines OGTTs beobachtet, was auch eine Reihe weiterer Studien bestätigte [209-211]. Zudem konnten Arslanian et al. zeigen, dass Typ 2 Diabetes bei afroamerikanischen Kindern häufiger auftritt als bei Kaukasiern derselben Altersklasse [210]. Goran et al. [212] verifizierten die Ergebnisse der genannten Studien mittels intravenösen Glukosetoleranztests, dabei waren - trotz Adjustierung bezüglich der Körperfettmasse - die Kinder afroamerikanischer und hispanischer Abstammung insulinresistenter als die Kindern kaukasischer Herkunft.

Die Pubertät ist – so haben unter anderem hyperinsulinämische euglykämische Clamp-Studien gezeigt – in physiologischer Weise mit einer transienten Insulinresistenz assoziiert [79, 80]. Dementsprechend steigt die Insulinresistenz bei Pubertätseintritt an, erreicht ihr Maximum in der Frühpubertät (entsprechend Tanner III), bis sie nach der Pubertät wieder auf die anfänglichen Level zurückgeht [213]. So hat sich in einer von Hannon et. al durchgeführten Longitudinalstudie [214] die Insulinsensitivität der Studienteilnehmer während der Pubertät um ungefähr 50% verringert, während sich kompensatorisch die Insulinsekretion verdoppelte. Als eine Ursache hierfür werden primär Hormonschwankungen, insbesondere des Wachstumshormons/IGF-1 verantwortlich gemacht [79, 215], obwohl eine Zeitlang auch der Einfluss der sich während der Pubertät ändernden Körperfettmasse auf die Insulinresistenz diskutiert wurde [216, 75, 200]. Es hat sich aber herausgestellt, dass die pubertäre Insulinresistenz nicht obligat zusammen mit einer BMI-Veränderung auftritt [214, 215]. Vor dem Hintergrund der zentralen Rolle einer Insulinresistenz bei der Pathogenese des Typ 2 Diabetes (*siehe Kap. 1.2.1.3.*) ist es nicht verwunderlich, dass die Pubertät einen kritischen Zeitpunkt für die Manifestation eines Diabetes darstellt [40] und in Kombination mit ungünstigem Lebensstil (Bewegungsmangel, Hyperalimentation) und einer genetischen Prädisposition die fragile Balance einer Hyperinsulinämie mit normaler Glukosetoleranz stören und zu gestörter Glukosetoleranz und Typ 2 Diabetes führen kann.

Eine Reihe von Forschungsarbeiten konnte zeigen, dass das Geschlecht – neben Ethnizität und Pubertät – ebenfalls einen Einfluss auf die Insulinresistenz hat: so zeigen Studien, dass Mädchen durchschnittlich eine höhere Insulinresistenz aufweisen als Jungen [213, 217]. In einer Studie von Moran et al. an einem großen Kollektiv von Kindern waren die Jungen bei der euglykämischen Clamp-Testung signifikant weniger insulinresistent als die Mädchen, auch unter Berücksichtigung von BMI und anderen anthropometrischen Parametern [213]. Dieser Unter-

schied zwischen den Geschlechtern scheint sich jedoch bei höherem BMI (ca. ab 27 kg/m<sup>2</sup>) zu verringern [213].

Hinsichtlich der beschriebenen möglichen Einflussfaktoren auf die Insulinresistenz ergibt sich bezogen auf die vorliegende Studie folgendes: es nahmen nur stark adipöse Mädchen und Jungen an der Studie teil, so dass sich die ungleiche Geschlechterverteilung vermutlich relativ gering auf die Insulinresistenz ausgewirkt hat. Weiterhin bestand zwischen Metformin- und Placebogruppe kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des ethnischen Hintergrunds der Kinder und Jugendlichen, so dass kein Confounder diesbezüglich entstanden ist. Alle Studienteilnehmer hatten zu Beginn der Medikationsphase bereits das präpubertäre Stadium durchlaufen und die meisten Jugendlichen waren spätpubertär (Tanner IV-V), so dass Veränderungen des Pubertätsstadiums allenfalls als geringer Einflussfaktor zu werten sind. Um größtmögliche Vergleichbarkeit zu gewährleisten wurden zudem im Rahmen dieser Studie für die Beurteilung der Insulinresistenz die geschlechts- und altersadaptierten Normalwerte nach Allard [135] herangezogen.

### **5.1.6 Metformin: Wirkung und Nebenwirkung**

#### **5.1.6.1 Interindividuelle Unterschiede der Metforminwirkung**

Für die Substanz Metformin ist bei erwachsenen Typ-2-Diabetikern ein günstiger Effekt auf eine Gewichtszunahme, eine Hyperinsulinämie und/oder eine Hyperglykämie beschrieben worden (*siehe auch Kap.1.3*) [134], was auch eine Metaanalyse der Cochrane library bestätigte [218]. Allerdings gibt es interindividuelle Unterschiede bei der Therapieantwort und einige Patienten sprechen nicht ausreichend auf die Medikation mit Metformin an. Die verantwortlichen Mechanismen auf molekularer Ebene sind diesbezüglich noch ungeklärt, es gibt aber Hinweise auf einen genetischen Einfluss, der diese Variabilität mit verursacht. Nach aktuellem Forschungsstand findet der Transport von Metformin im Organismus unter anderem durch die zwei organischen Kationentransporter OCT 1 und OCT 2 statt [219]. Dabei wird der Transporter OCT 1 hauptsächlich in der basolateralen Membran von Hepatozyten exprimiert und scheint eine wichtige Rolle bei der hepatischen Aufnahme verschiedener Arzneimittel zu spielen. Die Expression von OCT 2 findet hingegen vor allem in der Niere statt [219]. Interessanterweise konnte vor kurzem ein Zusammenhang genetischer Polymorphismen in OCT 1 und OCT 2 mit Veränderungen in der pharmokinetischen und pharmakodynamischen Antwort auf bestimmte Substrate (z.B. Pharmaka) gezeigt werden [219]. Demgegenüber zeigten sich in einer Vielzahl klinischer Studien keine Unterschiede in der Metforminwirkung in unterschiedlichen ethnischen Gruppen wie es bei einer genetischen Disposition zu erwarten wäre [220, 221]. So fanden beispielsweise

Nagi und Yutkin [220] beim Vergleich eines asiatischen mit einem kaukasischen Kollektiv erwachsener Typ-2-Diabetiker keine Differenzen in der Metforminwirkung bezüglich des Kohlenhydratstoffwechsels und kardiovaskulärer Risikofaktoren, ähnliches zeigte sich analog bei der Auswertung der Resultate des Diabetes Prevention Programs [221]. Ob und in welchem Maße also die Metforminwirkung einer genetischen Beeinflussung unterliegt und welche pathophysiologischen Mechanismen eine Rolle spielen, ist beim heutigen Stand der Forschung noch weitgehend unklar.

### **5.1.6.2 Nebenwirkungen**

Die häufigsten Nebenwirkungen von Metformin sind unter anderem Magen-Darm-Beschwerden, wie beispielsweise Diarrhoe, Flatulenz und Bauchschmerzen (*vgl. Kap. 1.3*). Diese Nebenwirkungen verschwinden meistens bei der Einnahme von Metformin zum Essen, wozu die Studienteilnehmer dieser Studie auch angewiesen wurden. Die schwerwiegendste bisher beschriebene Nebenwirkung des Wirkstoffs ist die Laktatacidose. Allerdings ist diese bisher nur bei niereninsuffizienten, multimorbiden, älteren Patienten beobachtet worden. Eine Metaanalyse der Cochrane library gibt darüber hinaus keinen Anhalt für ein erhöhtes Laktatacidose-Risiko unter einer Metformintherapie, wenn es unter den bei den Studien herrschenden Bedingungen verschrieben wird [129]. In der vorliegenden Studie kam es bei keiner der Patienten zu einer Laktatacidose, 20% der Patienten berichteten von einer Magen-Darm-Symptomatik, davon fünf Studienteilnehmer aus der Metformin- und neun aus der Placebogruppe. Bei keinem der Patienten war eine spezielle Behandlung notwendig. Von den Studienabbrechern hatten fünf Probanden das Placebo- und zwei das Metforminpräparat erhalten. Metformin wurde demnach von den meisten Patienten gut toleriert und verursachte über einen Zeitraum von sechs Monaten nur geringfügig Nebenwirkungen. Es traten während der Studienlaufzeit keine SAEs auf.

## **5.2 Diskussion des Studienverlaufs und der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Rolle von Metformin in der Sekundärprävention von Typ 2 Diabetes mellitus bei adipösen, insulinresistenten Kindern und Jugendlichen**

### **5.2.1 Diskussion des Studienoutcomes und das Auftreten eines Placeboeffekts**

In den letzten Jahren untersuchten unterschiedliche Forschergruppen, den Effekt von Metformin auf Insulinresistenz und Körperfettmasse bei nichtdiabetischen adipösen Kindern und Jugendlichen mit bestehender Insulinresistenz (*siehe Kap. 5.1*). So beschrieben beispielsweise Srinivasan et al. eine signifikanten Abnahme des BMI unter Metformintherapie bei 28 pädiatrischen Patien-

ten [90] und auch andere Forschungsgruppen kamen zu ähnlichen Ergebnissen [88, 89], allerdings ebenfalls mit geringen Fallzahlen ( $N < 30$ ) und Signifikanzen. Ferner hatte keine der genannten Studien Metformin zusätzlich zu einer Lebensstilveränderung verabreicht. Die vorliegende randomisierte, placebokontrollierte, prospektive Studie unterstützt dahingegen die Ergebnisse von Love Osbourne et al. [159], die im Rahmen einer placebokontrollierten, randomisierten klinischen Studie an 85 adipösen, insulinresistenten Jugendlichen erhoben wurden. In der Studie zeigte sich durch die Gabe von Metformin zusätzlich zu einer Lebensstilveränderung keine signifikante Verbesserung des BMI, außer bei Mädchen, die ihre Nahrungsportionsgröße verändert hatten. Die Studienteilnehmer in der Arbeit von Love Osbourne et al. rekrutierten sich dabei aus einem ethnischen Risikokollektiv bezüglich der Entwicklung eines Typ 2 Diabetes und waren stark adipös (durchschnittlich  $39 \text{ kg/m}^2$ ). Die Probanden der vorliegenden Studie waren ebenfalls stark adipös (durchschnittlich  $34 \text{ kg/m}^2$ ) aber kaukasisch, weswegen die Ergebnisse dieser Studie die Resultaten von Love-Osbourne et al. gut ergänzen [222].

Im Kontrast hierzu stehen zwei randomisierte, placebokontrollierte und doppelverblindete klinische Studien aus dem Jahre 2008: Atabek et al. [223] zeigte an 90 adipösen, türkischen Jugendlichen bei einer täglichen Gabe von 1000 mg Metformin ( $2 \times 500 \text{ mg}$ ) eine signifikante Verbesserung von R-HOMA, Nüchterninsulinwerten und den BMI, wobei die eingeschlossenen Patienten weniger adipös (BMI durchschnittlich  $28,5 \text{ kg/m}^2$ ) als die Studienteilnehmer der weiter oben diskutierten Arbeiten waren. Burgert et al. [224] untersuchten in einer viermonatigen Studie die metabolische und kardiovaskuläre Wirkung von Metformin ( $1500 \text{ mg}$  täglich) bei sehr stark adipösen nichtdiabetischen Jugendlichen (durchschnittlich  $40.3 \text{ kg/m}^2$ ) und konnten durch diese kurzzeitige Metformingabe einen günstigen Effekt auf den BMI und das autonome Nervensystem (Herz) demonstrieren. Bezüglich einer verbesserten Insulinresistenz war hingegen nur ein Trend zu verzeichnen.

Nach Verschlechterung von BMI und R-HOMA in der ersten Phase der Studie (T1 zu T2) zeigte sich in dem Zeitraum der Tablettenvergabe für Metformin *und* Placebo eine signifikante Verbesserung der Insulinresistenz (R-HOMA) und der Nüchterninsulinwerte. Die Tatsache, dass dies bei beiden Studienarmen der Fall war, weist deutlich auf das Auftreten eines sogenannten Placeboeffekts hin, weswegen die Verwendung eines Placebopräparats in klinischen Studien, sowie die damit in Zusammenhang stehenden Begrifflichkeiten und Erkenntnisse weiter unten in diesem Abschnitt näher erläutert werden.

Die Studienteilnehmer wurden im Rahmen der vorliegenden Studie besonders eng durch das multiprofessionelle Adipositas-Team betreut (wöchentliche Telefonanrufe, Sprechstundentermine alle 4-6 Wochen). Die meisten Kinder und Jugendlichen waren nach dem Ausschöpfen der konventionellen therapeutischen Möglichkeiten durch die Studienteilnahme hochmotiviert und signifikant besser an das Adipositasreduktionsprogramm angebunden. So nahmen die Patienten nach Studieneinschluss signifikant mehr Termine in der Sprechstunde wahr als zuvor. Die in der Adipositas-Sprechstunde betreuten Familien stellen eine besonders belastete Gruppe bezüglich komplexer psychosozialer Probleme dar, zu denen unter anderem Arbeitslosigkeit/geringes Einkommen, Trennung der Eltern und Migrationshintergrund zählen. Angesichts dieses – aufgrund der ausgeprägten psychosozialen Belastungssituation – sehr schwierigen Sprechstundenklientels ist die Rate der Studienabbrecher als außergewöhnlich gering zu werten.

In beiden Studienarmen (Placebo und Metformin) erhöhte sich deutlich die Bereitschaft zu individuellen Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten und des Bewegungsverhaltens. Vor allem der von den meisten Studienteilnehmern als persönliches Ziel gewählte reduzierte Genuss süßer Getränke könnte dabei durch die verringerte Aufnahme von Saccharose-, Glukose- und Fruktose den Stoffwechsel entscheidend beeinflussen und Auswirkungen auf die zentrale Appetitregulation gehabt haben [225].

### **Placeboeffekt**

Der Gebrauch eines Placebopräparats gilt im Rahmen von randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien als der Goldstandard zur Beurteilung der spezifischen Wirksamkeit eines Medikaments und dessen Nutzen für neue Therapien [226, 227]. Dabei soll die Verwendung eines bekanntermaßen inerten Mittels (Placebo) im Vergleich zu dem zu testenden Arzneistoff mögliche subjektive Voreingenommenheit („bias“) kontrolliert minimieren. Die Verabreichung der jeweiligen Substanz erfolgt dabei optimaler Weise „doppelverblindet“ d.h. in Unkenntnis sowohl des Patienten als auch des Studienarztes. Lange Zeit wurde der Placeboeffekt lediglich als Artefakt am Rande einer klinischen Studie angesehen, das eigentliche Augenmerk war auf das Verum gerichtet, dessen Wirkung quantifiziert und abzüglich des Placeboeffekts beurteilt wurde. Mittlerweile ist wissenschaftlich Konsens, dass der Placeboeffekt mehr als nur ein therapeutisches Rauschen ist und gezielter Untersuchung bedarf [228]. Bezüglich der Nomenklatur gibt es keine einheitliche Regelung, in Anlehnung an Hoffman et al. [229] wird aber die individuelle Reaktion eines Patienten auf eine Placebobehandlung im Rahmen klinischer Studien als Placeboantwort und die Veränderungen eines Messparameters einer Patientengruppe

auf eine Placebobehandlung als Placeboeffekt bezeichnet. So weisen die Ergebnisse aktueller Forschung darauf hin, dass der Placeboeffekt ein therapiebegleitende komplexe Erscheinung ist, bei deren Genese biologische, soziokulturelle und psychologische Aspekte eine Rolle spielen und dass die Verwendung eines Placebos einen erheblichen Einfluss auf die Therapie haben kann [228]. Die Gabe eines Placebos ist folglich nicht gleichzusetzen mit „keiner“ Therapie. Das Ausmaß, die Dauer und wer auf das Placebo anspricht (Placeboresponder) scheint nach aktuellem Forschungsstand variabel zu sein, die Vorstellung von der besonderen Persönlichkeitsstruktur eines Placeboresponders konnte sich nach den heutigen Erkenntnissen nicht bestätigen [228].

Insbesondere in der Schmerztherapie wird der Placeboeffekt mittlerweile gezielt in der Behandlung von Schmerzpatienten eingesetzt, in klinischen Studien ist er aber normalerweise aufgrund seiner Unberechenbarkeit unerwünscht: So beeinflussen eine Vielzahl an Faktoren die Ausprägung des Effekts und eine Unterscheidung in einen tatsächlichen Placeboeffekt und eine spontane Besserung der Beschwerden fällt schwer. Es gibt unterschiedliche Ansätze, den durch einen Placeboeffekt entstehenden Störfaktor zu beseitigen, wie beispielsweise den Einschluss einer dritten Kontrollgruppe, die keine Medikation einnimmt [228]. Bei der Durchführung einer klinischen placebokontrollierten Studie wie in der vorliegenden Forschungsarbeit müssen also eine Reihe von Einflussgrößen kritisch betrachtet werden. Beispielsweise versteht man unter dem sogenannten Hawthorne-Effekt das psychologische Phänomen, dass bereits die Teilnahme an einer klinischen Studie das Verhalten der Studienteilnehmer derart ändert, dass eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangszustand auftreten kann [228]. Dieses Phänomen könnte auch durch eine dritte Kontrollgruppe nicht ausgeschaltet werden. Auch die Art und Weise der Placebogabe beeinflusst anscheinend die Ausprägung eines Placeboeffekts. So tritt dieser verstärkt auf, wenn die Tabletten wie in der vorliegenden klinischen Studie durch Ärzte ausgegeben werden anstatt vom Pflegepersonal [230] und ist abhängig von Form, Farbe, Größe [231, 232], Einnahmefrequenz [233] und aufgeprägten Markennamen der Tabletten [228]. Obwohl die Datenlage für den pädiatrischen Bereich spärlich ist, gibt es Hinweise darauf, dass Kinder und Jugendliche möglicherweise stärker auf ein Placebo ansprechen als Erwachsene. Auch die Compliance des Patienten scheint eine Rolle bei der Entstehung des Placeboeffekts zu spielen: eine regelmäßige Tabletteneinnahme erhöht die Wirksamkeit des Placebos, während die unregelmäßige Einnahme sie verringert. Je invasiver und apparativ aufwendiger sich die klinische Behandlung darstellt, desto ausgeprägter ist das Ansprechen auf das Placebo. Studien an europäischen Migränepatienten zeigten einen wesentlich ausgeprägteren Placeboeffekt als an nordamerikanischen Patienten, was auf das Vorliegen ethnischer Unterschiede bezüglich der Sensibilität auf ein

Placebo hinweist [236]. In der vorliegenden Studie wurden die Studienteilnehmer und ihre Eltern schriftlich und mündlich sehr genau über den Einsatz von einem Placebo und einem Verum aufgeklärt, was in anderen Studien den Placeboeffekt wahrscheinlich eher verringerte. Aufgrund dieser vielfältigen Einflussmöglichkeiten auf die Entstehung und Intensität eines Placeboeffekts ist es sehr schwierig, das Auftreten und die Ausprägung desselben in dieser Forschungsarbeit zu beurteilen.

Dennoch sollte nachgeprüft werden, inwieweit man sich den möglicherweise entstandenen Placeboeffekt therapeutisch zu Nutzen machen kann. Die Ergebnisse dieser Studie weisen – wie eingangs beschrieben – auf eine verbesserte Sprechstundenadhärenz, erhöhte Bereitschaft zu sportlicher Aktivität und gesteigerte Motivation der Studienteilnehmer hin, die sich offenbar positiv auf den Kohlenhydratstoffwechsel und das Gewichtsmanagement ausgewirkt haben, und die vermutlich durch den Studieneinschluss mit intensivem Kontakt zwischen den Studienteilnehmern und dem Sprechstundenteam und der Verabreichung von Tabletten verursacht wurden. Daraus ließe sich schlussfolgern, dass möglicherweise die intensive, enge Betreuung durch geschultes Personal und eine gesteigerte Motivation des Patienten einen positiven Einfluss auf Gewichtsreduktion und Verbesserung der Insulinresistenz ausübt und es sollte Aufgabe weiterer Arbeiten sein, diesen Ansatz zielgerichtet zu untersuchen.

Für zukünftige placebokontrollierte, randomisierte Studien zum Zwecke einer Medikamentenwirkung sollte differenziert erwogen werden, eine dritte Kontrollgruppe einzuschließen bzw. ein auf andere Weise optimiertes Studiendesign zu wählen, um einen möglichen Placeboeffekt besser einschätzen zu können. Kritisch zu betrachten ist dabei allerdings, dass der Goldstandard der evidenzbasierten Medizin nach wie vor die randomisierte, placebokontrollierte Studienform ist, die das höchste Evidenzniveau erreicht und dass es noch wenig klinische Erfahrung bezüglich eines optimierten Studienmodells zur Minimierung des Placeboeffekts gibt.

### **5.2.2 Diskussion der Entwicklung der Parameter des Metabolischen Syndroms**

Während der ersten Phase der Studie, in der die Studienteilnehmer an einem multiprofessionellen Adipositasreduktionsprogramm teilnahmen, verschlechterten sich sowohl BMI als auch Insulinresistenz signifikant. Diese Entwicklung wird bei der konventionellen Therapie adipöser Kinder und Jugendlicher beobachtet, die sich erfahrungsgemäß meistens als langwierig und schwierig erweist. Bei den Studienteilnehmern handelte es sich zudem um eine Hochrisikogruppe adipöser Patienten mit erheblicher psychosozialer Grundproblematik, die vor Studienbeginn weder eine

Verbesserung der Insulinresistenz noch des BMI gezeigt hatten. Unter der Medikation stagnierte die Gewichtszunahme der Studienteilnehmer, sowohl in der Placebo- als auch in der Metformingruppe. Der R-HOMA-Index – als Maß für die Insulinresistenz – verbesserte sich in beiden Gruppen signifikant. Dieser Trend war in der Metformingruppe ausgeprägter, wenn auch ohne statistische Signifikanz. Als möglicher Einflussfaktor auf die Insulinresistenz könnte die Pubertät für den Anstieg des R-HOMA während der alleinigen Lebensstilintervention und das Absinken des R-HOMA unter der Medikation diskutiert werden: nachdem sich eine signifikante Änderung der Pubertätsstadien für die Studienphase zwischen T1 und T2 ergeben hatte (14 Studienteilnehmer wechselten von früh- zu spätpubertär), verblieben die meisten Studienteilnehmer zwischen der Untersuchung T2 und T4 in ihrem Pubertätsstadium, wobei der Hauptanteil der Jugendlichen zum Zeitpunkt der medikamentösen Therapie bereits spätpubertär war (Tanner IV und V). Bei der Auswertung der Ergebnisse muss also auch der Einfluss einer möglichen physiologischen Verbesserung der Insulinresistenz (R-HOMA) durch einen Pubertätsfortschritt von früh- zu spätpubertär in Betracht gezogen werden. Der genaue Zusammenhang zwischen Pubertät und Insulinresistenz wurde in *Kap. 5.1.5.3* diskutiert. Ein günstiger Effekt von Metformin zeigte sich in der vorliegenden Studie auf die periphere Insulinresistenz, ermittelt durch den ISI, der in der Metformingruppe im Studienverlauf (T2 zu T4) hochsignifikant anstieg und in der Placebogruppe weitgehend unverändert blieb.

Die australische Arbeitsgruppe um Srinivasan et al. [90] hatte eine Verbesserung der Nüchternblutzuckerspiegel unter Metformintherapie beschrieben und auch andere Studien haben diesen Effekt gezeigt [89]. In der vorliegenden Studie veränderten sich weder Nüchternblutzucker- noch 120-Minuten-Blutzucker-Werte statistisch signifikant. Die in der Literatur dargestellte Wirkung von Metformin auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Blutfette und Blutdruck ist uneinheitlich. So reduzierte das Medikament in einer Studie mit erwachsenen Typ-2-Diabetikern das Gesamtcholesterin, LDL und die Triglyceride. Keinen Effekt hatte es indes auf die HDL-Serum-Konzentrationen [234]. Auch in einer randomisierten Studie an normoglykämien adipösen Kindern und Jugendlichen führte Metformingabe zur Verbesserung der Cholesterin- und Triglyceridwerte und reduzierte darüber hinaus die Konzentration freier Fettsäuren im Blut [89]. Allerdings wurden die lipidsenkenden Effekte zumeist bei Patienten mit bereits vorhandener Hyperlipidämie beobachtet und in einer anderen prospektiven randomisierten Studie an adipösen Jugendlichen zeigte sich, wie in der vorliegenden Arbeit, keine signifikante Veränderung des Lipidprofils durch die Verabreichung von Metformin [88].

### **5.2.3 Metformin - eine sinnvolle Sekundärprävention von Typ 2 Diabetes zusätzlich zu einem Lebensstilinterventionsprogramm?**

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich in der Korrelationsanalyse nach Spearman eine starke Korrelation der R-HOMA-Werte zum Studieneinschluss (T1) mit dem BMI-SDS zu T4 und eine schwache bzw. mittlere Korrelation mit den BMI-SDS-Werten zu T2 und T4. Die R-HOMA-Werte zu T4 waren hingegen mit den BMI-SDS-Werten zu allen Studienzeitpunkten (T1 bis T4) nur schwach korreliert. Die Studienteilnehmer mit einem hohen Grad an Insulinresistenz zu Studienbeginn hatten also auch höhere BMI-Werte über den gesamten Untersuchungszeitraum, womit sich die Frage nach der Rolle der Insulinresistenz als Prädiktor für eine erhöhte Körperfettmasse stellt. Zudem unterstreicht es deutlich die Wichtigkeit der Therapie der Insulinresistenz als Grundvoraussetzung für ein effektives Gewichts-Management. Dies kann wie in dieser Studie in Form einer qualitativen Verbesserung der Komponenten des Adipositasreduktionsprogramms (Ernährung und Sport) erfolgen oder durch eine zusätzliche Metformintherapie für diejenigen Kinder und Jugendlichen, bei denen eine Einbindung in ein geeignetes multiprofessionelles Adipositasreduktionsprogramm nicht möglich ist bzw. die es nicht schaffen, Lebensstilveränderungen auf Dauer umzusetzen.

Eine Metformintherapie als standardmäßige Ergänzung zu einer Lebensstilintervention bei adipösen Kindern und Jugendlichen zur Verbesserung der Insulinresistenz wird jedoch durch die vorliegende Studie nicht unterstützt, zumindest nicht in einer Dosierung von 1000 mg täglich an vorwiegend kaukasischen Patienten. Es bedarf weiterer Studien an größeren Kollektiven und mit längerer Laufzeit, um die Rolle des Wirkstoffs bei der Behandlung von Adipositas und kardiovaskulären Risikofaktoren bei Kindern und Jugendlichen zu ermitteln [235]. Die vorliegende Arbeit deckte dennoch einen positiven Nebeneffekt auf, nämlich einen starken Placeboeffekt, der durch das erhöhte Auftreten von Nebenwirkungen in der Placebo- gegenüber der Metformintherapie noch bekräftigt wird. Dies verdeutlicht die wichtige Bedeutung, von einer Therapie überzeugt zu sein, da dies möglicherweise die Motivation zu einer Verhaltensänderung im Alltag bei adipösen Kindern und Jugendlichen erhöht und damit die Umsetzung eines gesünderen Lebensstils erleichtert.

## 6 Zusammenfassung

Man vermutet, dass bei Kindern und Jugendlichen – analog zum Erwachsenen – die Kombination aus Adipositas und Insulinresistenz prädiktiv für die Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz bzw. eines Typ 2 Diabetes ist. Eine Veränderung des Lebensstils (gesunde Ernährung, erhöhte körperliche Aktivität) führt zu einer Verbesserung einer Insulinresistenz. Klinische Studien an übergewichtigen Erwachsenen belegen, dass Metformin ebenfalls eine Insulinresistenz vermindert und somit sekundärpräventiv bezüglich eines Typ 2 Diabetes wirksam ist. Es ist jedoch unbekannt, inwieweit dies auch für das Kindes- und Jugendalter zutrifft und bisherige Studien liefern widersprüchliche Aussagen. Bislang gibt es keine kontrollierte, randomisierte Studie, die den Effekt von Metformin an adipösen Kindern- und Jugendlichen kaukasischer Herkunft zusätzlich zu einem Lebensstilinterventionsprogramm untersucht. Trotz dessen wird Metformin im klinischen Alltag „off label“ für adipöse Kinder und Jugendliche verschrieben. Ziel unserer Studie war es daher zu untersuchen, inwieweit eine Metformintherapie bei adipösen Kindern und Jugendlichen eines europäischen Kollektivs in Kombination mit einer Lebensstilintervention zur Verbesserung der Insulinresistenz und weiterer metabolischer Parameter beiträgt.

Nach erfolgloser – mindestens sechsmonatiger – Teilnahme an einem Lebensstilinterventionsprogramm ( $\Delta\text{BMI} < 2 \text{ kg/m}^2$ ,  $\text{R-HOMA} > 3$ ) wurden 70 von 86 Kindern und Jugendlichen randomisiert und erhielten zusätzlich zu der Lebensstilintervention sechs Monate lang entweder Metformin (2x 500 mg/d) oder Placebo. Als primärer Zielparameter wurde die Insulinresistenz (definiert als  $\text{R-HOMA} > 3,0$ ), als sekundäre Studienendpunkte kardiovaskuläre und metabolische Parameter gewählt. Kovariaten waren Pubertätsstadium, Geschlecht und Regionale Herkunft. Vor Beginn der Medikation (T2) und nach sechs Monaten (T4) wurde ein OGTT nach den Vorgaben der WHO, sowie eine Basisdiagnostik bezüglich Adipositas und Metabolischem Syndrom durchgeführt. Die Studienteilnehmer ( $N=86$ ) hatten ein durchschnittliches Alter von 13,8 Jahren und einen mittleren BMI von  $33,1 \text{ kg/m}^2$ . Die Gruppe setzte sich aus 93% Europäern und 7% Nichteuropäern zusammen, der Anteil der Mädchen lag bei 65%. Während der alleinigen Lebensstilintervention zeigte sich eine signifikante Zunahme des R-HOMA und des BMI. Während der Medikationsphase verbesserte sich der R-HOMA in beiden Gruppen (bei 73% bzw. 54%, Metformin vs. Placebo,  $p = 0,048$ ), der BMI zeigte keine signifikante Veränderung. Der ISI hingegen verbesserte sich nur in der MetforminGruppe. Die übrigen kardiovaskulären Risikoparameter blieben nach der Randomisierung in beiden Studienarmen unverändert. Der R-HOMA der 70 randomisierten Studienteilnehmer vor Beginn der Lebensstilintervention (T1) korrelierte stark mit dem BMI zu T4. Während der Medikationsphase konnte eine signifikant

verbesserte Adhärenz der Studienteilnehmer an das Lebensstilinterventionsprogramm gezeigt werden. Zwischen T2 und T4 gab es sieben Drop Outs (10%, Placebo: N=5, Metformin: N=2). Während der gesamten Studienlaufzeit traten keine SAE auf, 30% der Studienteilnehmer berichteten über leichte Nebeneffekte (Metformin N = 8, Placebo N = 13). Limitierungen gab es in der Gruppenzusammensetzung, bei der das weibliche Geschlecht signifikant überwog.

In der vorliegenden Studie verschlechterten sich der BMI und die Insulinresistenz europäischer Kinder und Jugendlicher während eines multiprofessionellen Adipositasreduktionsprogramms. Unter einer zusätzlichen medikamentösen Therapie (Placebo/Metformin) stagnierte die Zunahme des BMI und die Insulinresistenz verbesserte sich. Die Studienteilnehmer zeigten sich während der Medikationsphase hochmotiviert, ihren Lebensstil zu verändern (gesunde Ernährung, mehr Bewegung). Die Tatsache, dass die genannten Veränderungen in beiden Gruppen zu beobachten waren, weist auf das Auftreten eines starken Placeboeffekts durch die Tablettenvergabe hin. Ein neuer Aspekt der Studie gegenüber anderen Forschungsarbeiten war der signifikante Effekt von Metformin auf den ISI, der auf eine Wirksamkeit des Medikaments auf die periphere Insulinresistenz hindeutet. In der Metformingruppe zeigte sich kein signifikanter Effekt auf die übrigen Zielparameter der Studie. Möglicherweise war die für diese Studie gewählte Dosis von 1000 mg täglich in Anbetracht des fortgeschrittenen Pubertätsstadiums und des Gewichts der Jugendlichen zu niedrig, um eine signifikante Wirkung zu erzielen. Zudem ist mittlerweile wissenschaftlicher Konsens, dass die Entwicklung von Adipositas und Insulinresistenz zu einer gestörten Glukosetoleranz bzw. einem Typ 2 Diabetes nicht obligat ist, sondern auch genetische Faktoren eine Rolle spielen. Über die Pathogenese des Typ 2 Diabetes bei Kinder und Jugendlichen existieren bisher wenig longitudinale Daten, die einen Aufschluss über den genauen Ablauf geben könnten. Aufgrund dieser unklaren wissenschaftlichen Grundlage muss man die sekundärpräventive Wirksamkeit von Metformin hinsichtlich eines Typ 2 Diabetes kritisch beurteilen. Die positive Korrelation zwischen dem R-HOMA zu Beginn und BMI zum Ende der Studie unterstreicht jedoch die Notwendigkeit, einer Insulinresistenz früh entgegenzuwirken. Eine mögliche Form der Insulinsensitivierung ist die qualitative Verbesserung der Therapieprogramme. Für die Patienten, denen z.B. aufgrund komplexer psychosozialer Probleme eine Lebensstilveränderung nicht möglich ist, stellt Metformin eine zusätzliche Behandlungsoption dar. Die Ergebnisse dieser Studie unterstützten jedoch nicht die standardmäßige Metformingabe bei adipösen Kindern und Jugendlichen zusätzlich zu einer Lebensstilintervention. Die Wirkung von Metformin auf die periphere Insulinresistenz mit dem ISI als primärer Outcome-Variable sollte Thema zukünftiger Forschungsarbeiten sein.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Deurenberg, P., et al., *The validity of predicted body fat percentage from body mass index and from impedance in samples of five European populations*. Eur J Clin Nutr., 2001. 55 (11): p. 973-9.
2. Daniels, S.R., P.R. Khoury, and J.A. Morrison, *The Utility of Body Mass Index as a Measure of Body Fatness in Children and Adolescents: Differences by Race and Gender*. Pediatrics, 1997. 99(6): p. 804-807.
3. Steinberger J., et al., *Comparison of body fatness measurements by BMI and skinfolds vs dual energy X-ray absorptiometry and their relation to cardiovascular risk factors in adolescents*. Int J Obes (Lond), 2005. 29 (11): p. 1346-52.
4. Kromeyer-Hauschild K. et al, *Perzentile für den Body-Mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben*. Monatsschr Kinderheilkd, 2001. 149: p. 807-818.
5. Poskitt, E., *Defining childhood obesity: the relative body mass index (BMI)*. European Childhood Obesity group. Acta Paediatr., 1995. 84 (8): p. 961-3.
6. Weiss, R., *Impaired glucose tolerance and risk factors for progression to type 2 diabetes in youth*. Pediatr Diabetes, 2007. 8, Suppl 9: p. 70-5.
7. Troiano RP and Flegal KM, *Overweight in children and adolescents: description, epidemiology and demographics*. Pediatrics, 1998. 101 (Pt2): p. 497-504.
8. Odgen CL, et al., *Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000*. J AM Med Assoc, 2002. 288: p. 1728-1732.
9. Hedley A.A., et al., *Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002*. J AM Med Assoc, 2004. 291: p. 2847-2850.
10. Kurth B.M., Schaffrath R.A., Robert-Koch-Institut, Deutschland, *Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS)*. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz, Springer Medizin Verlag 2007, 2007. 50: p. 736-743.
11. Ludwig D.S., Peterson K.E., and Gortmaker S.L., *Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis*. Lancet, 2001. 357 (9255): p. 505-8.
12. Maes HH, Neale M.C., Eaves L.J., *Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity*. Behav Genet. . 27(4): p. 325-51.
13. T. I. Sørensen, Price R.A., A. J. Stunkard, and F. Schulsinger, *Genetics of obesity in adult adoptees and their biological siblings*. BMJ. 298(6666): p. 87-90.
14. Stunkard A.J., Forch T.T., Hrubec Z., *A twin study of human obesity*. JAMA, 1986 Jul 4. 256(1): p. 51-4.
15. Stunkard A.J., et al., *An adoption study of human obesity*. N Engl J Med. 314(4): p. 193-8.
16. Speakman J.R., et al., *Assortative mating for obesity*. Am J Clin Nutr, 2007. 86 (2): p. 316-323.
17. James, P., et al., *The worldwide obesity epidemic*. Obes Res., 2001. 9, Suppl 4: p. 228S-233S.
18. Oude Luttikhuis H, et al. (2009) *Interventions for treating obesity in children*. Cochrane Database of Systematic Reviews
19. Singh, A.S., et al., *Tracking of childhood overweight into adulthood: a systematic review of the literature*. Obesity Reviews, 2008. 9(5): p. 474-488.
20. Trent M.E., Ludwig D.S., *Adolescent obesity, a need for greater awareness and improved treatment*. Curr Opin Pediatr, 1999. 11 (4): p. 297-302.
21. Sudi K.M., et al., *The effects of changes in body mass and subcutaneous fat on the improvement in metabolic risk factors in obese children after short-term weight loss*. Metabolism, 2001. 50: p. 1323-1329.

22. Gallistl S., et al., *Changes in serum interleukin-6 concentrations in obese children and adolescents during a weight reduction program*. *Int Obes Relat Metab Desord*, 2001. 25: p. 1640-1643.
23. Kiess W., et al., *Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence*. *Obes Rev*, 2001. 2: p. 29-36.
24. Ebbeling C.B., Pawlak D.B. and Ludwig D.S., *Childhood obesity: public health crisis, common sense cure*. *Lancet*, 2002. 360: p. 473-482.
25. Flodmark C.E., et al., *New insights into the field of children and adolescent's obesity: the European perspective*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004. 28: p. 1189-1196.
26. Wunsch, R. et al., *Intima-media thickness in obese children before and after weight loss*. *Pediatrics*, 2006. 118: p. 2334-2340.
27. Burke V., Beilin L.J., and Simmer K. et al., *Predictors of body mass index and associations with cardiovascular risk factors in Australian children: a prospective cohort study*. *Int J Obes (Lond)*, 2005. 29: p. 15-23.
28. Reinehr T., et al., *Cardiovascular risk factors in overweight German children and adolescents: relation to gender, age and degree of overweight*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, 2005. 15 (3): p. 181-187.
29. Reinehr, T., et al., *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.*, 2004. 163 (6): p. 308-312.
30. Freedman, D.S., et al., *The Relation of Overweight to Cardiovascular Risk Factors Among Children and Adolescents: The Bogalusa Heart Study*. *Pediatrics*, 1999. 103(6): p. 1175-1182.
31. Katzmarzyk P.T., et al., *Stability of indicators of the metabolic syndrome from childhood and adolescence to young adulthood: the Quebec Family Study*. *J Clin Epidemiol*, 2001. 54: p. 190-195.
32. Rosenberg B., Moran A. and Sinaiko A.R., *Insulin resistance (metabolic) syndrome in children*. *Panminerva Med*, 2005. 47: p. 229-244.
33. IDF Clinical Guidelines Task Force. *Global Guideline for Type 2 Diabetes*. Brussels: International Diabetes Federation, *Global Guideline for Type 2 Diabetes*. 2005.
34. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*, in *Diabetes Care*. 2003. p. 5-20.
35. Wabitsch M. and et al., *Adipositas und Typ-2-Diabetes im Kindes- und Jugendalter*. *Med Welt*, 2008. 59 (11): p. 458-463.
36. Shaw, J., *Epidemiology of childhood type 2 diabetes and obesity*. *Pediatr Diabetes*, 2007. 8, Suppl 9: p. 7-15.
37. Libman, I.M. and S.A. Arslanian, *Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes in Youth*. *Hormone Research*, 2007. 67(1): p. 22-34.
38. Pozzilli, P., et al., *Double or hybrid diabetes associated with an increase in type 1 and type 2 diabetes in children and youths*. *Pediatr Diabetes*, 2007. 8 Suppl 9: p. 88-95.
39. American Diabetes Association, *Type 2 Diabetes in Children and Adolescents*. *Pediatrics*, 2000. 105(3): p. 671-680.
40. Dabelea D. et al., *Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents. An emerging problem*. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, 1999 Dec. 28(4): p. 709-29.
41. Rosenbloom A., et al., *Emerging Epidemic of Type 2 Diabetes in the Youth*. *Diabetes Care*, 1999. 22: p. 345-353.
42. Fagot-Campagna A. et al., *Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective*. *J Pediatr.*, 2000 (May). 136(5): p. 664-72.

43. Libman I. and Arslanian, S.A., *Type II diabetes mellitus: no longer just adults*. *Pediatr Ann.*, 1999 Sep. 28(9): p. 589-93.
44. Kiess W., et al., *Type 2 Diabetes mellitus in Children and Adolescents: a Review from a European Perspective*. *Hormone Research*, 2003. 59 (suppl 1): p. 77-84.
45. Medici F., et al., *Concordance rate for type II diabetes mellitus in monozygotic twins: actuarial analysis*. *Diabetologia*, 1999. 42: p. 146-150.
46. Kitagawa T. et al., *Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat*. *Clin Pediatr (Phila)*. 1998 Feb. 37(2): p. 111-5.
47. Wiegand S., et al., *Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity - a problem that is no longer restricted to minority groups*. *European Journal of Endocrinology*, 2004. 151: p. 199-206.
48. Wabitsch M., et al., *Type II diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004. 28: p. 307-313.
49. American Diabetes Association, *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care*, 2003. 26(90001): p. 5-20.
50. Mattaei, S. and Kellerer, *Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance*. *Endocrine Reviews*, 2000. 21: p. 585-618.
51. Bajaj M. and DeFronzo R.A., *Metabolic and molecular basis of insulin resistance*. *J Nucl Cardiol.*, 2003 10(3): p. 311-23.
52. Saydah, S.H. et. al., *Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S.* *Diabetes Care*, 2001. 24 (3): p. 447-53.
53. Caprio S., *Insulin resistance in childhood obesity*. *J Pediatr Endocrinol Metab. Suppl 1*: p. 487-92.
54. Björntorp P., *Abdominal fat distribution and the metabolic syndrome*. *J Cardiovasc Pharmacol.* , 1992. 20 Suppl 8:: p. S26-8.
55. Björntorp P., *Abdominal fat distribution and disease: an overview of epidemiological data*. *Ann Med.* , 1992 Feb;24(1):: p. 15-8. .
56. Arslanian, S.A., *Type 2 diabetes mellitus in children: pathophysiology and risk factors*. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2000. 13 (suppl 6): p. 1385-1394.
57. Decsi T and Molnár D., *Insulin resistance syndrome in children: pathophysiology and potential management strategies*. *Pediatric Drugs*, 2003. 5 (5): p. 291-9.
58. Natali A and Ferrannini E., *Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic review DOI 10.1007/s00125-006-0141-7*. *Diabetologia*, 2006. 49: p. 434-441.
59. De Fronzo R.A., *The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM*. *Diabetes*, 1988. 37 (6): p. 667-687.
60. Freidenberg G.R. and et al., *Decreased kinase activity of insulin receptors from adipocytes of non-insulin-dependend diabetic subjects*. *J Clin Invest*, 1987. 79 (1): p. 240-250.
61. Dohm, G.L. et al., *An in vitro human muscle preparation suitable for metabolic studies. Decreased insulin stimulation of glucose transport in muscle from morbidly obese and diabetic subjects*. *J Clin Invest*, 1988. 82 (2): p. 486-494.
62. Liu, L., K. Hironaka, and C. Pihoker, *Type 2 diabetes in youth*. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 2004. 34(7): p. 254-272.
63. Lillioja, S., et al., *Insulin Resistance and Insulin Secretory Dysfunction as Precursors of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Prospective Studies of Pima Indians*. *N Engl J Med*, 1993. 329(27): p. 1988-1992.
64. Sinha, R., et al., *Prevalence of Impaired Glucose Tolerance among Children and Adolescents with Marked Obesity*. *N Engl J Med*, 2002. 346(11): p. 802-810.

65. Bonadonna, R. and R.A. De Fronzo, *Glucose metabolism in obesity and type 2 diabetes*. Diabet Metab., 1991. 17 (1): p. 112-35.
66. Dresner A., et al., *Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity*. J Clin Invest., 1999. 103(2): p. 253-9.
67. Östenson, C.G., *The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: an overview*. Acta Physiologica Scandinavica, 2001. 171(3): p. 241-247.
68. Randle P.J., et al., *The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus*. Lancet, 1963. 1(7285): p. 785-9.
69. Wajchenberg, B.L., *Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome*. Endocr Rev, 2000. 21(6): p. 697-738.
70. Hamman, *Genetical and environmental determinants of non-insulin-dependent diabetes mellitus*. Diabetes Metab Rev., 1992. 8: p. 287-338.
71. Weyer C, et al., *The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus*. J Clin Invest, 1999. 104: p. 787-794.
72. Elbein, S.C., K. Wegner, and S.E. Kahn, *Reduced beta-cell compensation to the insulin resistance associated with obesity in members of caucasian familial type 2 diabetic kindreds*. Diabetes Care, 2000. 23(2): p. 221-227.
73. Danadian K. et al., *Insulin sensitivity in African-American children with and without family history of type 2 diabetes*. Diabetes Care, 1999. 22: p. 1325-1329.
74. Darrell N.J., *Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents*. Pediatrics in Review, 2001. 22, No. 5: p. 147-152.
75. Caprio S. et al., *Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinaemia in pre-adolescent obese children*. Diabetologia, 1996. 39 (12): p. 1489-1497.
76. Steinberger J., et. al., *Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents*. J Pediatr, 1995. 126: p. 690-695.
77. Pinhas-Hamiel O. and Zeitler P., *Clinical presentation and treatment of type 2 diabetes in children*. Pediatr Diabetes, 2007. 8 (Suppl. 9): p. 16-27.
78. American Diabetes Association, *Type 2 Diabetes in Children and Adolescents*. Pediatrics, 2000. 105(3): p. 671-680.
79. Arslanian S.A. and Kalhan S.C., *Correlations between fatty acid and glucose metabolism. Potential explanation of insulin resistance of puberty*. Diabetes, 1994. 43 (7): p. 908-914.
80. Goran, M.I., Ball G.D.C., and Cruz M.L., *Cardiovascular Endocrinology 2, Obesity and Risk of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease in Children and Adolescents*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88 (4): p. 1417-1427.
81. Arslanian S.A., et al., *Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/ insulin resistance*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87 (4): p. 1555-1559.
82. Schwarz, J., *Childhood acanthosis nigricans*. Pediatr Dermatol., 1995. 55: p. 337-341.
83. American Diabetes Association, *Medical Management of Type 1 Diabetes*. 1998: p. 246.
84. Court, S., *Long-term complications-prevalence and management, in Childhood and adolescent diabetes*. 1997.
85. Reinehr T., et al., *Statement der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) und der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD) bezüglich Glukosetoleranzstörungen und Diabetes mellitus Typ 2 im Kindes- und Jugendalter*.
86. Lancet, *effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes*. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998. 352 (9131): p. 854-65.

87. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group, *Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes*. N Engl J Med, 2005. 353(25): p. 2643-2653.
88. Freemark, M. and D. Bursey, *The Effects of Metformin on Body Mass Index and Glucose Tolerance in Obese Adolescents With Fasting Hyperinsulinemia and a Family History of Type 2 Diabetes*. Pediatrics, 2001. 107(4): p. e55-.
89. Kay J.P., et al., *Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents*. Metabolism, 2001. 50 (12): p. 1457-61.
90. Srinivasan S., et al., *Randomized, Controlled Trial of Metformin for Obesity and Insulin Resistance in Children and Adolescents: Improvement in Body Composition and Fasting Insulin*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(6): p. 2074-2080.
91. Reaven, G., *Role of insulin resistance in human disease*. Diabetes, 1988. 37: p. 1595-1607.
92. Kaplan, N.M., *The deadly quartet. Upper-body, obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension*. Arch Intern Med, 1989. 149: p. 1514-1520.
93. Zimmet P.Z. and A. George, *The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but far from Myth- Where does the International Diabetes Federation stand?* Medscape Diabetes and Endocrinology, 2005. 7 (2).
94. Haffner S.M. and Cassells H.B., *Metabolic syndrome- a new risk factor of coronary heart disease*. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2003. 5: p. 359-370.
95. Kannel W.B. and McGee D.L., *Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study*. JAMA, 1979. 241: p. 2035-2038.
96. Saland J.M., *Update on the metabolic syndrome in children*. Curr Opin Pediatr, 2007. 19: p. 183-191.
97. López-Capapé M., et al., *Prevalence of the Metabolic Syndrome in obese Spanish pediatric population*, European Journal of Endocrinology, 2006, 155, p. 313-319
98. Isomaa B., et al., *Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome*. Diabetes Care, 2001. 25: p. 829-834.
99. Sattar N., Gaw A., and Scherbakova O., *Metabolic Syndrome with and without c-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland. Coronary Prevention Study*. Circulation, 2003. 108: p. 414-419.
100. Dunstan D.W., et al., *The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study*. Diabetes Care, 2002. 25: p. 829-834.
101. NCEP, *Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. JAMA, 2001. 285: p. 2486-2497.
102. Gungor N., et al., *The metabolic syndrome in healthy children using in-vivo insulin sensitivity measurement (abstract)*. Pediatr Res, 2004. 55: p. 145A.
103. Zimmet P.Z., et al., IDF Consensus Group, *The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report*. Pediatric Diabetes, 2007. 8: p. 299-306.
104. Morrison, J.A., L.A. Friedman, and C. Gray-McGuire, *Metabolic Syndrome in Childhood Predicts Adult Cardiovascular Disease 25 Years Later: The Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study*. Pediatrics, 2007. 120(2): p. 340-345.
105. Taslim S. and Shyong T.E., *The Relevance of the Metabolic Syndrome*. Ann Acad Med Singapore, 2009. 38: p. 29-33.
106. Alberti K.G. and Zimmet P.Z., *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation*. Diabet Med, 1998. 15 (7): p. 539-553.

107. NCEP, *Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III)*. *Circulation*, 2002. 106: p. 3143-3421.
108. Moebus S., et al., *Impact of 4 different definitions used for the assessment of the prevalence of the Metabolic Syndrome in primary healthcare: The German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS)*. *Cardiovascular Diabetology*, 2007. 6 (22).
109. Saad M.F., et al., *Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance*. *New England Journal of Medicine*, 1991. 324: p. 2087-2094.
110. Anderson P.J., et al., *Factor analysis of the Metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality*. *International Journal of Obesity*, 2001. 25: p. 1782.
111. Cook S., et al., *Prevalence of metabolic syndrome phenotype in adolescents. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2003. 157: p. 821-827.
112. De Ferranti S.D., et al., *Prevalence of the metabolic syndrome in American Adolescents: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey*. *Circulation*, 2004. 110: p. 2494-2497.
113. Viner R.M., et al., *Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity*. *Arch Dis Child*, 2005. 90: p. 10-14.
114. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J., *Metabolic Syndrome- a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation*. *Diabet Med*, 2006. 23: p. 469-480.
115. Alberti K.G., Zimmet P.Z., and Shaw J.E., *The metabolic syndrome in children and adolescents*. *Lancet*, 2007. 269: p. 2059-2061.
116. Grübler B., *Früh übt sich... Typ-2-Diabetes im Kindes- und Jugendalter, Metformin bei Typ 2-Diabetes zugelassen*. *Monatsschr Kinderheilkd*, 2004. 7: p. 819-820.
117. Richter M., *Oldtimer als Newcomer*. *Pharm.Ztg.*, 2000. Nr. 12 145 (23) p. S. 26-41.
118. Hundal R.S. and Inzucchi S.E., *Diabetes & Metabolic Disease Center, Wilmington, Delaware, USA., Metformin: new understandings, new uses*. *Drugs*, 2003. 63 (18): p. 1879-94.
119. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes*. *Lancet*, 1998. 352 (9131): p. 854-65.
120. Diabetes Prevention Program Research Group, *Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin*. *N Engl J Med*, 2002. 346(6): p. 393-403.
121. Mutschler E., *Mutschler: Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.*, ed. W.V.m. Stuttgart. Vol. 9. 2008. 1244.
122. Perriello G., et al., *Acute antihyperglycemic mechanism of metformin in NIDDM. Evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production*. *Diabetes*, 1994. 43: p. 920-928.
123. Radziuk J, et al., *Effects of metformin on lactate uptake and gluconeogenesis in the perfused rat liver*. *Diabetes*, 1997 46(9): p. 1406-13.
124. Zhou G., et al., *Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action*. *The Journal of Clinical Investigation* | October 2001. 108 (8): p. 1167-1174.
125. Tomkin GH, et al., *Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy*. *Br Med J*, 1971 2(5763): p. 685-7.
126. Jager J., et al., *Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial*. *Journal of Internal Medicine*, 2005. 257(1): p. 100-109.
127. DeFronzo, et al., *Efficacy of Metformin in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*. *N Engl J Med*, 1995. 333(9): p. 541-549.

128. Ting, R.Z.-W., et al., *Risk Factors of Vitamin B12 Deficiency in Patients Receiving Metformin*. Arch Intern Med, 2006. 166(18): p. 1975-1979.
129. Salpeter SR, et al., *Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006
130. Beck-Nielsen, H., *General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability*. European Group for the Study of Insulin Resistance. Drugs, 1999. 58(Suppl 1): p. 7 – 10.
131. Lebovitz H. E., *Insulin resistance; a common link between type 2 diabetes and cardiovascular disease*. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2006. 8(3): p. 237-249.
132. Cersosimo E. and DeFronzo R.A., *Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases*. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 2006. 22(6): p. 423-436.
133. Muniyappa R., et al., *Cardiovascular actions of insulin*. Endocr Rev, 2007. 28 (5): p. 463-91.
134. Knowler W.C., et al., *Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin*. N Engl J Med, 2002. 346(6): p. 393-403.
135. Allard, P., et al., *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, 2003. 49(4): p. 644-649.
136. Summerbell C.D., et al. (2003) *Interventions for preventing obesity in children*. Cochrane Database Syst Rev. 2003
137. Wiegand S. and Ernst M., *Adipositas bei Kindern und Jugendlichen einmal anders. Die Babeluga-Methode: Prävention, Therapie, Selbstmanagement*. 2008.
138. Marshall, T., *Variations in patterns of pubertal changes in girls*. Arch Dis Child, 1979. 44: p. 291-303.
139. Marshall, T., *Variations in patterns of pubertal changes in boys*. Arch Dis Child, 1979. 45: p. 13-23.
140. *Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children--1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland*. Pediatrics, 1987 79(1): p. 1-25.
141. Committee on Nutrition, *Cholesterol in Childhood*. Pediatrics, 1998. 101(1): p. 141-147.
142. WHO, *Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group*. 1985.
143. Matthews, D., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia, 1985. 28 (7): p. 412-9.
144. Matsuda M. and DeFronzo R.A., *Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp*. Diabetes Care 1999 22(9): p. 1462-70.
145. Cole, T., *The LMS method for constructing normalized growth standards*. Eur J Clin Nutr., 1990. 44(1): p. 45-60.
146. Fredriks A.M., et al., *Are age references for waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio in Dutch children useful in clinical practice? . Eur J Pediatr, 2005. 164 (4): p. 216-222.*
147. Ortega, F.B., et al., *Central adiposity in 9- and 15-year-old Swedish children from the European Youth Heart Study*. International Journal of Pediatric Obesity, 2008. 3(4): p. 212-216.

148. Stolzenberg, H., H. Kahl, and K. Bergmann, *Körpermaße bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS)*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2007. 50: p. 659-669(11).
149. Bühl, A., *SPSS 14, Einführung in die moderne Datenanalyse*, ed. P. Studium. Vol. 10, überarbeitete und erweiterte Auflage. 2006, Berlin: Pearson Studium. 862.
150. AGA, M. Wabitsch, and D. Kunze, *Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (Mitglied im Konvent für fachliche Zusammenarbeit der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin), verabschiedet auf der Konsensus-Konferenz der AGA am 06.10.2006*. 2006: p. 1-72.
151. Flegal K.M., Tabak C.J., and Ogden C.L., *Overweight in children: definitions and interpretation*. Health Education Research, 2006. 21 (6): p. 755-760.
152. Reinehr T., et al., *Long-term follow-up of cardiovascular disease risk factors in children after an obesity intervention*. Am J Clin Nutr. , 2006. 84(3): p. 490-6.
153. Oude Luttikhuis H., et al., *Interventions for treating obesity in children*. Cochrane Database Syst Rev., 2009. 21;(1):CD001872.
154. Schober E., et al., *Diabetes mellitus type 2 in childhood and adolescence in Germany and parts of Austria*. Eur J Pediatr., 2005. 164(11): p. 705-7.
155. Knowler W.C., et al., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med, 2002. 346: p. 393-493.
156. Nguyen, Q.M., et al., *Changes in Risk Variables of Metabolic Syndrome Since Childhood in Pre-Diabetic and Type 2 Diabetic Subjects*. Diabetes Care, 2008. 31(10): p. 2044-2049.
157. U.K.P.D.S. Study Group, *United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: A 6-Year, Randomized, Controlled Trial Comparing Sulfonylurea, Insulin, and Metformin Therapy in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes That Could Not Be Controlled with Diet Therapy*. Ann Intern Med, 1998. 128(3): p. 165-175.
158. Holman, R.R., et al., *10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2008. 359(15): p. 1577-1589.
159. Love-Osborne K, Sheeder J, and Zeitler P., *Addition of Metformin to a Lifestyle Modification Program in Adolescents with Insulin Resistance*. J Pediatr, 2008. 152: p. 817-22.
160. DeFronzo, R., J. Tobin, and R. Andres, *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 1979. 237(3): p. E214-223.
161. Bergman, R.N., *Lilly lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal model approach*. Diabetes, 1989. 38 (12): p. 1512-27.
162. Beard J.C., et al., *The insulin sensitivity index in nondiabetic man. Correlation between clamp derived and IVGTT derived values*. Diabetes, 1986. 35 (3): p. 362-9.
163. Keskin, M., et al., *Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents* Pediatrics, 2005. 115(4): p. e500-503.
164. Emoto, M., et al., *Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas*. Diabetes Care, 1999. 22(5): p. 818-822.
165. García-Estévez, D., et al., *Comparison of several insulin sensitivity indices derived from basal plasma insulin and glucose levels with minimal model indices*. Horm Metab Res, 2003. 35 (1): p. 13-7.
166. Conwell, L.S., et al., *Indexes of Insulin Resistance and Secretion in Obese Children and Adolescents: A validation study*. Diabetes Care, 2004. 27(2): p. 314-319.
167. Reaven, G.M., *The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary?* Am J Clin Nutr, 2006. 83(6): p. 1237-1247.

168. Rossner, S.M., et al., *Alternative Methods of Insulin Sensitivity Assessment in Obese Children and Adolescents*. Diabetes Care, 2008. 31(4): p. 802-804.
169. Cutfield, W.S. and P.L. Hofman, *Simple fasting methods to assess insulin sensitivity in childhood*. Horm. Res., 2008. 64, Suppl 3: p. 25-31.
170. Mari, A., et al., *A Model-Based Method for Assessing Insulin Sensitivity From the Oral Glucose Tolerance Test*. Diabetes Care, 2001. 24(3): p. 539-548.
171. Yeckel, C.W., et al., *Validation of Insulin Sensitivity Indices from Oral Glucose Tolerance Test Parameters in Obese Children and Adolescents*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(3): p. 1096-1101.
172. Phillips D.I., et al., *Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion*. Diabet Med., Comment in: Diabet Med. 1995 Oct;12(10):931. , 1994. 11(3):: p. 286-92.
173. Goulding, A., et al., *DEXA supports the use of BMI as a measure of fatness in young girls*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1996. 20 (11): p. 1014-21.
174. Dietz, W.H. and M.C. Bellizzi, *Introduction: the use of body mass index to assess obesity in children*. Am J Clin Nutr, 1999. 70(1): p. 123S-125.
175. Dietz, W. and Robinson T.N., *Use of the body mass index (BMI) as a measure of overweight in children and adolescents*. J Pediatr, 1998. 132 (2): p. 191-3.
176. Wabitsch M., et al., *Obesity in children and adolescents in Germany. Significant and persistent increase of prevalence. Appeal to treatment*. Fortschr Med Orig., 2002. 120 (4): p. 99-106.
177. Cole, T.J., et al., *Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey*. BMJ, 2000. 320(7244): p. 1240-.
178. Rolland-Cachera, M., et al., *Body Mass Index variations: centiles from birth to 87 years*. Eur J Clin Nutr., 1991. 45 (1): p. 13-21.
179. Caprio, S., et al., *Central adiposity and its metabolic correlates in obese adolescent girls*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 1995. 269(1): p. E118-126.
180. Brambilla P., et al., *Peripheral and abdominal adiposity in childhood obesity*. Int J Obes Relat Metab Disord. , 1994. 18(12):: p. 795-800.
181. Daniels, S.R., et al., *Association of Body Fat Distribution and Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents*. Circulation, 1999. 99(4): p. 541-545.
182. Lemieux, S., et al., *Sex differences in the relation of visceral adipose tissue accumulation to total body fatness*. Am J Clin Nutr, 1993. 58(4): p. 463-467.
183. Conway, J.M., et al., *Visceral adipose tissue differences in black and white women*. Am J Clin Nutr, 1995. 61(4): p. 765-771.
184. Greaves K.A., et al., *Ethnic differences in anthropometric characteristics of young children and their parents*. Hum Biol., 1989. 61: p. 459-477.
185. Fox K., P.D., et al., *Abdominal fat deposition in 11-year-old children*. Int J Obes 1993. 17: p. 11-16.
186. Goran, M.I., et al., *Visceral fat in white and African American prepubertal children*. Am J Clin Nutr, 1997. 65(6): p. 1703-1708.
187. Moreno L.A., et al., *Secular changes in body fat patterning in children and adolescents of Zaragoza (Spain), 1980-1995*. 2001. 25 (11): p. 1656-1660.
188. Srinivasan S.R., Frontini M.G., Berenson G.S.; *Longitudinal changes in risk variables of insulin resistance syndrome from childhood to young adulthood in offspring of parents with type 2 diabetes: the Bogalusa Heart Study*. Metabolism, 2003. 52(4): p. 443-50.
189. Weiss R., et al., *Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning*. Lancet, 2003 362(9388): p. 951-7.

190. Weiss, R., et al., *Beta-Cell Function Across the Spectrum of Glucose Tolerance in Obese Youth*. Diabetes, 2005. 54(6): p. 1735-1743.
191. Goldstein B.J., *Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus*. Am J Cardiol., 2002. 5;90 (5A): p. 3G-10G.
192. Ackermann, A.M. and Gannon M., *Molecular regulation of pancreatic {beta}-cell mass development, maintenance, and expansion*. J Mol Endocrinol, 2007. 38(2): p. 193-206.
193. Poitout, V. and R.P. Robertson, *Glucolipotoxicity: Fuel Excess and {beta}-Cell Dysfunction*. Endocr Rev, 2007: p. 2007-0023.
194. Prenk I.M., et al., *Malonyl CoA signaling, lipid partitioning and glucolipotoxicity. Role in beta-cell adaption and failure in etiology of diabetes*. Diabetes, 2005. 51 (S3): p. S405-S413.
195. Gerich, J.E., *Contributions of Insulin-Resistance and Insulin-Secretory Defects to the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus*. Mayo Clinic Proceedings, 2003. 78(4): p. 447-456.
196. Pimenta W., et al., *Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM. Evidence from studies in normal glucose-tolerant individuals with a first-degree NIDDM relative*. JAMA, 1995. 273(23): p. 1855-61.
197. Vaag A., et al., *Insulin secretion, insulin action, and hepatic glucose production in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus*. J Clin Invest., 1995. 95(2): : p. 690–698.
198. Weiss, R., et al., *Predictors of Changes in Glucose Tolerance Status in Obese Youth*. Diabetes Care, 2005. 28(4): p. 902-909.
199. Ten, S. and N. Maclaren, *Insulin Resistance Syndrome in Children*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(6): p. 2526-2539.
200. Arslanian, S. and C. Suprasongsin, *Insulin sensitivity, lipids, and body composition in childhood: is "syndrome X" present?* J Clin Endocrinol Metab, 1996. 81(3): p. 1058-1062.
201. Sinaiko A.R., et al., *Insulin resistance syndrome in childhood: associations of the euglycemic insulin clamp and fasting insulin with fatness and other risk factors*. J Pediatr. , 2001. 139(5): p. 700-7.
202. Lee J.M., *Insulin resistance in children and adolescents*. Rev Endocr Metab Disord., 2006. 7(3): p. 141-7.
203. Bacha, F., et al., *Obesity, Regional Fat Distribution, and Syndrome X in Obese Black Versus White Adolescents: Race Differential in Diabetogenic and Atherogenic Risk Factors*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(6): p. 2534-2540.
204. Cruz, M.L., R.N. Bergman, and M.I. Goran, *Unique Effect of Visceral Fat on Insulin Sensitivity in Obese Hispanic Children With a Family History of Type 2 Diabetes*. Diabetes Care, 2002. 25(9): p. 1631-1636.
205. Harris, M.I., *Noninsulin-dependent diabetes mellitus in black and white Americans*. Diabetes Metab Rev., 1990. 6 (2): p. 71-90.
206. Samet, J.M., et al., *Diabetes, Gallbladder Disease, Obesity and Hypertension among Hispanics in New Mexico*. Am. J. Epidemiol., 1988. 128(6): p. 1302-1311.
207. Anoop Misra and Naval K Vikram, *Insulin resistance syndrome (metabolic syndrome) and obesity in Asian Indians: evidence and implications*. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.), 2004. 20(5): p. 482-491.
208. Svec F., et al., *Black-white contrasts in insulin levels during pubertal development. The Bogalusa Heart Study*. Diabetes, 1992. 41 (3): p. 313-7.
209. Arslanian, S.A. and S. C., *Differences in the vivo insulin secretion and sensitivity of healthy black versus white adolescents*. J Pediatr, 1996. 129 (3): p. 440-3.
210. Arslanian, S.A., *Insulin secretion and sensitivity in healthy African-American vs. American white children*. Clin. Pediatr., 1998. 37 (2): p. 81-8.

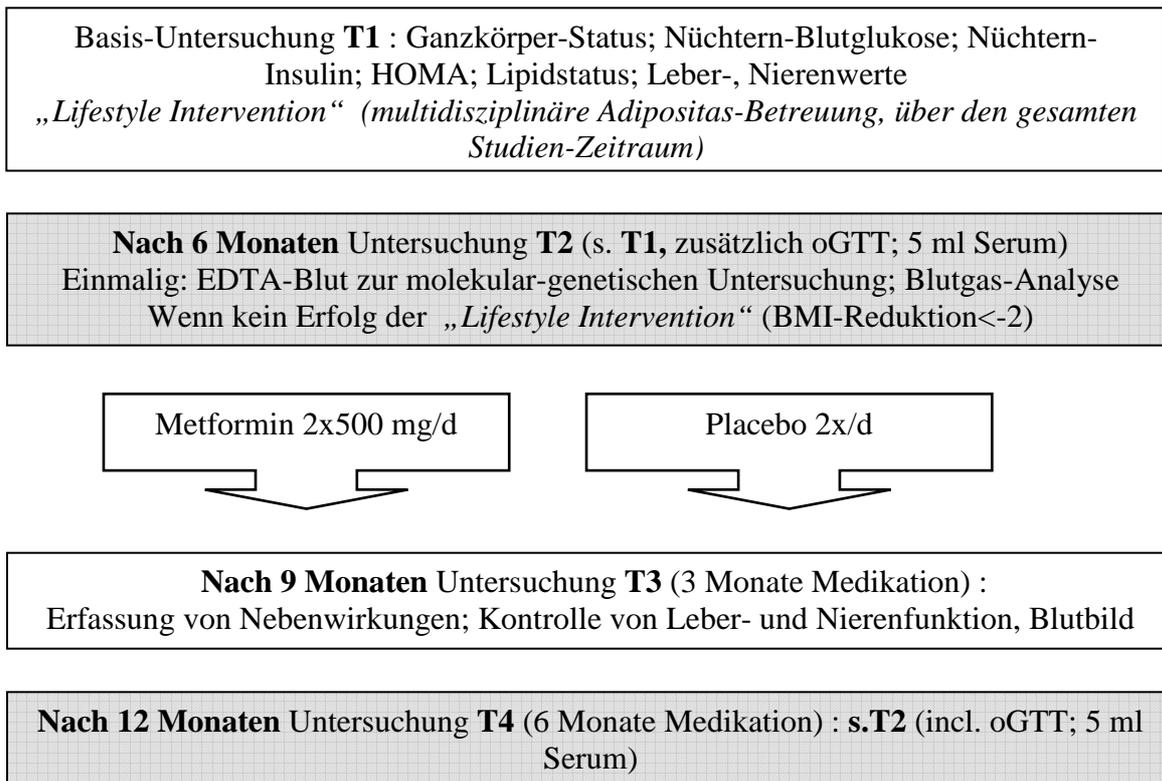
211. Arslanian, S., C. Suprasongsin, and J.E. Janosky, *Insulin Secretion and Sensitivity in Black Versus White Prepubertal Healthy Children*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82(6): p. 1923-1927.
212. Goran, M.I., et al., *Insulin Resistance and Associated Compensatory Responses in African-American and Hispanic Children*. Diabetes Care, 2002. 25(12): p. 2184-2190.
213. Moran, A., et al., *Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children*. Diabetes, 1999. 48(10): p. 2039-2044.
214. Hannon T.S., Janowsky J., Arslanian S.A., *Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty*. Pediatr Res., 2006 60(6):: p. 759-63.
215. Cook J.S., et al., *Effects on maturational stage on insulin sensitivity during puberty*. J Clin Endocrinol Metab, 1993. 80: p. 725-30.
216. Rosner, B., et al., *Percentiles for body mass index in U.S. children 5 to 17 years of age*. J Pediatr, 1998. 132: p. 211-22.
217. Lee, J.M., et al., *Prevalence and Determinants of Insulin Resistance Among U.S. Adolescents*. Diabetes Care, 2006. 29(11): p. 2427-2432.
218. Saenz A., et al., *Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, 2005. 15;146(4):(3): p. 417-29.
219. Takane, H., et al., *Polymorphism in human organic cation transporters and metformin action*. Pharmacogenomics, 2008. 9(4): p. 415-422.
220. Nagi D.K. and Yudkin J.S., *Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups*. Diabetes Care, 1993. 16(4): p. 621-9.
221. Ratner R.E., *Diabetes Prevention Program Research. An update on the Diabetes Prevention Program*. Endocr Pract., 2006. 12 Suppl 1: p. 20-4.
222. Kasa-Vubu J.Z., *Metformin as a Weight-Loss Tool in "at risk" Obese Adolescents: A Magic Bullet? (Comment)*. The Journal of pediatrics, 2008. 152(6): p. 750-752.
223. Atabek M.E. and Pirgon O., *Use of metformin in obese adolescents with hyperinsulinemia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial*. J Pediatr Endocrinol Metab., 2008. 21(4): p. 339-48.
224. Burgert T.S., et al., *Short-term metabolic and cardiovascular effects of metformin in markedly obese adolescents with normal glucose tolerance*. Pediatric Diabetes, 2008. 9(6): p. 567-576.
225. Stanhope, K.L. and P.J. Havel, *Endocrine and metabolic effects of consuming beverages sweetened with fructose, glucose, sucrose, or high-fructose corn syrup*. Am J Clin Nutr, 2008. 88(6): p. 1733S-1737.
226. de Craen A.J., et al., *Placebos and placebo effects in medicine: historical overview*. J R Soc Med., 1999. 92(10).
227. Macedo A., Farré M., and Baños JE., *Placebo effect and placebos: what are we talking about? Some conceptual and historical considerations*. Eur J Clin Pharmacol., 2003. 59(4): p. 337-42.
228. Oeltjenbruns J. and Schäfer M., *Klinische Bedeutung des Placeboeffekts*. Anaesthesist. , 2008. 57(5): p. 447-63.
229. Hoffman G.A., Harrington A., and Fields H.L., *Pain and the Placebo: What We Have Learned*. Perspectives in Biology and Medicine, 2005. 48 (2): p. 248-265.
230. Brody H., *The placebo response. Recent research and implications for family medicine*. J Fam Pract., 2000, 49(7): p. 649-54.
231. Buckalew L.W. and Coffield K.E., *An investigation of drug expectancy as a function of capsule color and size and preparation form*. J Clin Psychopharmacol., 1982. 2(4): p. 245-8.
232. Chaput de Saintonge D.M. and Herxheimer A., *Harnessing placebo effects in health care*. Lancet, 1994. 344(8928): p. 995-8.

233. Moerman, D.E. and Jonas W.B., *Deconstructing the Placebo Effect and Finding the Meaning Response*. Ann Intern Med, 2002. 136(6): p. 471-476.
234. Riccio A, et al., *Glucose and lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes: effect of metformin*. Diabetes Metab, 1991. 17: p. 180-84.
235. Park, M.H., et al., *Metformin for Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Review*. Diabetes Care, 2009. 32(9): p. 1743-1745.
236. Maikowski, U., *Dissertation: Gestörte Glukosetoleranz und Typ-2-Diabetes bei adipösen Kindern und Jugendlichen einer multinationalen, europäischen Population*, Berlin (Charité), 2003
237. Loder E., Goldstein R. and Biondi D., *Placebo effects in oral triptan trials: the scientific and ethical rational for continued use of placebo controls*. Cephalgia, 2005, 25, p. 124-131

## 8 CRF-Bogen

**Klinische kontrollierte, randomisierte Studie zur Untersuchung der Wirkung von Metformin bei adipösen Kindern und Jugendlichen mit Insulinresistenz (IR)**

**Ablauf-Schema:**



Nur Patienten, denen es nicht gelingt, im Rahmen einer multidisziplinären Adipositas-Betreuung ihren BMI um -2 innerhalb von 6 Monaten zu reduzieren und deren Insulinresistenz fortbesteht können in die Studie eingeschlossen werden. Die Daten der Untersuchung **T1** werden deshalb **retrospektiv** erhoben und dokumentiert

Erst zum Zeitpunkt **T2** wird den Patienten und ihren Familien einer Teilnahme an der Studie, zusätzlich zu einer Weiterbetreuung in der Adipositas-Sprechstunde, angeboten. Die erhobenen Daten und durchgeführten Untersuchungen gehen nicht über das hinaus, was auch bei Ablehnung einer Studienteilnahme aus medizinischen Gründen durchgeführt wird (Ausnahmen: Blutgasanalyse bei **T2**; Monitoring von Nebenwirkungen bei **T3, T5**).

### Synopsis

	<b>T 1</b> <b>Mo -6</b>	<b>T 2</b> <b>Tag 0</b>	<b>T 3</b> <b>Mo 3</b>	<b>T 4</b> <b>Mo 6</b>	<b>T 5</b> <b>Mo 9</b>	<b>T 6</b> <b>Mo 12</b>
	+/- 10 Tage	+/- 10 Tage	+/- 10 Tage	+/- 10 Tage	+/- 10 Tage	+/- 10 Tage
	Klinik	Klinik	Klinik	Klinik	Klinik	Klinik
<b>Patientenaufklärung</b>		✓				
<b>Patienteninformation</b>		✓				
<b>Einverständniserklärung</b>		✓				
<b>Anamnese einschl. früherer Therapien</b>	✓					
<b>Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien</b>	✓	✓				
<b>Schwangerschaftstest*</b>		✓				
<b>Randomisierung</b>	✓					
<b>Klinische Untersuchungen/Diagnostik</b>	✓	✓		✓		✓
<b>Untersuchungen zur Sicherheit</b>		✓	✓	✓	✓	✓
<b>Patientenfragebogen</b>						✓
<b>Ausgabe der Studienmediaktion</b>		✓	✓ bei Bedarf	✓	✓ bei Bedarf	
<b>Beginn der Therapie</b>		✓				
<b>Ende der Therapie</b>						✓
<b>Kontrolle verbleibende Prüfmedikation und Dokumentation</b>			✓	✓	✓	✓
<b>Rückgabe der verbliebenen/verbrauchten Prüfmedikation</b>			✓	✓	✓	✓
<b>Abfrage Begleitmedikation</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Erfassung unerwünschter Ereignisse</b>			✓	✓	✓	✓
<b>Terminvereinbarung Follow-up</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Abschlussuntersuchung**</b>						✓

\*bei gebärfähigen Frauen; gebärfähig definiert als: (z.B. bis 2 Jahre nach Menopause)

\*\* Im Falle eines vorzeitigen Studienabbruches ist die Abschlussuntersuchung zum Zeitpunkt des Studienabbruches durchzuführen

## Untersuchung T1:

Die Datenerhebung und Dokumentation der Untersuchung T1 erfolgt retrospektiv zum Zeitpunkt T2.

### Einschlusskriterien:

Um in die Studie aufgenommen zu werden, müssen die folgenden Kriterien sämtlich erfüllt sein:

1. Unterschrift der Einwilligungserklärung durch die Eltern / Erziehungsberechtigten und Einwilligung der Studienteilnehmer/in.
2. Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 10 und 17 Jahren
3. Diagnostizierte Insulinresistenz. Diese wird als ein HOMA-Wert größer 3.0 oder HOMA n. Allard > 95. Perzentile (Allard P et al. Clin Chem. 2003;49:644-9) definiert. Aufgrund der hohen intra-individuellen Variabilität müssen die Kriterien bei zwei unabhängigen Tests im Abstand von mindestens sechs Monaten erfüllt sein.
4. Primäre Adipositas mit einem BMI über der 97. Perzentile, bezogen auf die Referenzperzentilen der AGA (Kromeyer-Hauschild et al., Monatszeitschrift für Kinderheilkunde, Heft 149, Seite 807-818, 2001).
5. Einbezogen werden nur Kinder und Jugendliche, bei denen eine multidisziplinäre Adipositas-Betreuung über mindestens sechs Monate nicht erfolgreich war und in mindestens zwei Untersuchungen in einem Abstand von mindestens sechs Monaten eine erhöhte Insulinresistenz gemessen wurde.

### Ausschlusskriterien:

Jedes der folgenden Kriterien führt zum Ausschluss aus der Studie

1. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe der Studienmedikation.
2. Teilnahme an einer klinischen Studie oder Einnahme eines experimentellen Medikamentes innerhalb der 30 Tage vor Einschluss in die Studie.
3. Einschluss von Patienten/innen, die zu dem Prüfarzt oder dem an der Studiendurchführung beteiligten Personal im selben Zentrum in einem Verwandtschafts- oder Abhängigkeitsverhältnis stehen.
4. Manifeste Diabetes mellitus (n. WHO-Kriterien)
5. BMI-Reduktion > -2 innerhalb von 6 Monaten
6. Erhöhung eines Leberwertes > 1,5-fach (GOT oder GPT; bezogen auf die Grenzwerte des

bestimmenden Labors)

7. Erhöhung des Serum-Kreatinin-Wertes oder Erniedrigung der Kreatinin-Clearance (bezogen auf die Grenzwerte des bestimmenden Labors)

## Untersuchung T1:

### Anamnese:

Eigenanamnese: Länge und Gewicht bei Geburt; vollendete Schwangerschaftswochen

\_\_cm \_\_g \_\_ SSW

Longitudinale Längen- und Gewichtsdaten (wenn vorhanden)

Regionale Herkunft *Kaukasisch*

*Afrikanisch*

*Asiatisch*

*Arabisch;*

*Sonstige)*

Menarchealter bei Mädchen (*x Jahre*)

Familienanamnese: BMI der Eltern (*xx,x kg/m<sup>2</sup>*): Vater *xx,x* Mutter *xx,x*

Typ 2 Diabetes mellitus bei Eltern oder Großeltern (*ja/nein*)

Fettstoffwechselstörungen bei Eltern oder Großeltern (*ja/nein*)

Hypertonus bei Eltern oder Großeltern (*ja/nein*)

Frühe kardiovaskuläre Ereignisse bei Eltern oder Großeltern  
(*ja/nein*)

### Untersuchung:

Länge (*x,xx m*)

Gewicht (*xxx,x kg*)

BMI (*xx,x kg/m<sup>2</sup>*; wird berechnet)

Blutdruck systolisch (*xxx mmHg*)

diastolisch (*xxx mmHg*)

Pubertätsstatus

nach Tanner P: x

G/B: x

Waist/hip ratio *x,x (cm)*

Fettfalten Triceps (*xx mm*)

Subscapulär (xx mm)

Suprailiacal (xx mm)

Diagnostik:

Nüchtern-Glukose (xxx mmol/l)

Nüchtern-Insulin (xxx mU/l)

HOMA: Berechnet aus Nüchtern-Glukose und Nüchtern-Insulin

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Nü-Glukose (mmol/l)} \times \text{Nü-Insulin (mU/l)}}{22,5}$$

Leberwerte: GOT (xxx U/l)

GPT (xxx U/l)

Nierenwerte: Kreatinin (x,x mg/dl)

Kreatinin-Clearance (xxx ml/Minute)

Harnsäure: (x,x)

Lipidstatus: Gesamt-Cholesterin (xxx mg/dl)

HDL-Cholesterin (xxx mg/dl)

LDL-Cholesterin (xxx mg/dl)

Die Daten der Untersuchung T1 werden retrospektiv erhoben und dokumentiert, da nur Patienten in die Studie eingeschlossen werden können, die bei Teilnahme an einem multidisziplinären Adipositas-Therapieprogramm über mindestens 6 Monate ihren BMI nur um weniger als -2 oder gar nicht reduzieren konnten und deren Insulin-Resistenz fortbesteht (=Versagen einer konventionellen Adipositas-Therapie). Das Adipositas-Therapieprogramm kann und soll unabhängig von der Studienteilnahme fortgesetzt werden.

## Untersuchung T2:

Im Abstand von mindestens 6 Monaten zu T1 wird T2 durchgeführt. Nur bei fehlender BMI-Reduktion und fortbestehender Insulinresistenz ist eine Aufnahme in die Studie möglich.

### Einschlusskriterien:

Um in die Studie aufgenommen zu werden, müssen die folgenden Kriterien sämtlich erfüllt sein:

1. Unterschrift der Einwilligungserklärung durch die Eltern / Erziehungsberechtigten und Einwilligung der Studienteilnehmer/in (sofern dies aufgrund lokaler Richtlinien erforderlich ist)
2. Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 10 und 17 Jahren
3. Diagnostizierte Insulinresistenz. Diese wird als ein HOMA-Wert größer 3.0 oder HOMA n. Allard > 95. Perzentile definiert. Aufgrund der hohen intra-individuellen Variabilität müssen die Kriterien bei zwei unabhängigen Tests im Abstand von mindestens sechs Monaten erfüllt sein.
4. Primäre Adipositas mit einem BMI über der 97. Perzentile, bezogen auf die Referenzperzentilen der AGA (Kromeyer-Hauschild et al., Monatszeitschrift für Kinderheilkunde, Heft 149, Seite 807-818, 2001).
5. Einbezogen werden nur Kinder und Jugendliche, bei denen eine multidisziplinäre Adipositas-Betreuung über mindestens sechs Monate nicht erfolgreich war und in mindestens zwei Untersuchungen in einem Abstand von mindestens sechs Monaten eine erhöhte Insulinresistenz gemessen wurde.

### Ausschlusskriterien:

Jedes der folgenden Kriterien führt zum Ausschluss aus der Studie

1. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe der Studienmedikation.
2. Teilnahme an einer klinischen Studie oder Einnahme eines experimentellen Medikamentes innerhalb der 30 Tage vor Einschluss in die Studie.
3. Einschluss von Patienten/innen, die zu dem Prüfarzt oder dem an der Studiendurchführung beteiligten Personal im selben Zentrum in einem Verwandtschafts- oder Abhängigkeitsverhältnis stehen.

4. Manifester Diabetes mellitus (n. WHO-Kriterien)
5. BMI-Reduktion  $> -2$  innerhalb von 6 Monaten
6. Erhöhung eines Leberwertes  $> 1,5$ -fach (GOT oder GPT; bezogen auf die Grenzwerte des bestimmenden Labors)
7. Erhöhung des Serum-Kreatinin-Wertes oder Erniedrigung der Kreatinin-Clearance (bezogen auf die Grenzwerte des bestimmenden Labors)

## Untersuchung T2

### Untersuchung:

Länge	(x,xx m)	
Gewicht	(xxx,x kg)	
BMI	(xx,x kg/m <sup>2</sup> ; wird berechnet)	
Blutdruck	systolisch	(xxx mmHg)
	diastolisch	(xxx mmHg)
Pubertätsstatus nach Tanner	P: x	
	G/B: x	
Waist/hip ratio	x,x (cm)	
Fettfalten	Triceps	(xx mm)
	Subscapulär	(xx mm)
	Suprailiacal	(xx mm)

### Diagnostik:

Nüchtern-Glukose	(xx,x mmol/l)
Nüchtern-Insulin	(xxx mU/l)

HOMA: Berechnet aus Nüchtern-Glukose und Nüchtern-Insulin

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Nü-Glukose (mmol/l)} \times \text{Nü-Insulin (mU/l)}}{22,5}$$

Leberwerte:	GOT	(xxx U/l)
	GPT	(xxx U/l)
Nierenwerte:	Kreatinin	( x,x mg/dl)
	Kreatinin-Clearance	(xxx ml/Minute)
Harnsäure:	(x,x)	

Oraler Glukose-Toleranz-Test: n. WHO (1,75 g Glukose/ kg Körpergewicht; maximal 75 g Glukose)

Glukose 0 Minuten (=Nüchtern-Glukose; s.o.: xx,x mmol/l)  
 Glukose 120 Minuten (xx,x mmol/l)

Lipidstatus:	Gesamt-Cholesterin	(xxx mg/dl)
	HDL-Cholesterin	(xxx mg/dl)
	LDL-Cholesterin	(xxx mg/dl)

Molekulare Analyse: Screening nach Mutationen in den MC4-R, MC3-R, POMC- und PPAR-Gamma-Genen (einmalig bei T2)

Monogene Adipositas ja/nein

## Untersuchung T2:

Monitoring von Begleiterscheinungen: Leber- und Nierenwerte (GOT; GPT; Kreatinin; Kreatinin-Clearance s. Diagnostik)

Blutbild:	Hämoglobin	(xx,x g/l)
	Hämatakrit	(xx %)
	MCV	(xx fl)
	Leukozyten	(xxxx G/l)
	Thrombozyten	(xxxx G/l)

Blutgas-Analyse (einmalig bei T2)

pH	(x,x)
BE	(+/- xx)

Serumbank: 5 ml Serum zur Bildung einer Serumbank (zur retrospektiven Bestimmung weiterer, relevanter Laborparameter; z.B. Adiponectin)

**Begleitmedikation:** ja/nein

Welche:

**Formblatt AE**

**Formblatt SAE ( im Prüfarztordner abgelegt)**

**Formblatt für Medikationsausgabe**

Randomisierung :

Randomisierungsnummer: xxxx (vom Arzt bei Einschluss einzutragen)

### Untersuchung T3:

Die Untersuchung T3 erfolgt 3 Monate nach T2 (nach 3 Monaten Medikation), zur Erfassung von Nebenwirkungen:

Untersuchung:

Länge		( <i>x,xx m</i> )
Gewicht		( <i>xxx,x kg</i> )
BMI		( <i>xx,x kg/m<sup>2</sup></i> ; wird berechnet)
Blutdruck	systolisch	( <i>xxx mmHg</i> )
	diastolisch	( <i>xxx mmHg</i> )
Pubertätsstatus		
nach Tanner	P: x	
	G/B: x	
Waist/hip ratio		<i>x,x (cm)</i>
Fettfalten	Triceps	( <i>xx mm</i> )
	Subscapulär	( <i>xx mm</i> )
	Suprailiacal	( <i>xx mm</i> )

Monitoring von Begleiterscheinungen: Leber- und Nierenwerte; Blutbild

Leberwerte:	GOT	( <i>xxx U/l</i> )
	GPT	( <i>xxx U/l</i> )
Nierenwerte:	Kreatinin	( <i>x,x mg/dl</i> )
	Kreatinin-Clearance	( <i>xxx ml/Minute</i> )
Blutbild:	Hämoglobin	( <i>xx,x g/l</i> )
	Hämatakrit	( <i>xx %</i> )
	MCV	( <i>xx fl</i> )
	Leukozyten	( <i>xxxx G/l</i> )
	Thrombozyten	( <i>xxxx G/l</i> )

**Begleitmedikation:** ja/nein

Welche:

**Formblatt AE**

**Formblatt SAE ( im Prüfarztordner abgelegt)**

**Formblatt für Medikationsausgabe**

Monitoring der Compliance: Rückgabe xxx Tabletten

## Untersuchung T4:

Die Untersuchung T4 erfolgt 3 Monate nach T3 und 6 Monate nach T2.

### Untersuchung:

Länge	<i>(x,xx m)</i>	
Gewicht	<i>(xxx,x kg)</i>	
BMI	<i>(xx,x kg/m<sup>2</sup>; wird berechnet)</i>	
Blutdruck	systolisch <i>(xxx mmHg)</i>	
	diastolisch <i>(xxx mmHg)</i>	
Pubertätsstatus		
nach Tanner	P:	x
	G/B:	x
Waist/hip ratio	x,x	
Fettfalten	Triceps	<i>xx mm</i>
	Subscapulär	<i>xx mm</i>
	Suprailiacal	<i>xx mm</i>

### Monitoring von Begleiterscheinungen: Leber- und Nierenwerte; Blutbild

Leberwerte:	GOT	<i>(xxx U/l)</i>
	GPT	<i>(xxx U/l)</i>
Nierenwerte:	Kreatinin	<i>(x,x mg/dl)</i>
	Kreatinin-Clearance	<i>(xxx ml/Minute)</i>
Blutbild:	Hämoglobin	<i>(xx,x g/l)</i>
	Hämatakrit	<i>(xx %)</i>
	MCV	<i>(xx fl)</i>
	Leukozyten	<i>(xxxx G/l)</i>
	Thrombozyten	<i>(xxxx G/l)</i>
Harnsäure:	<i>(x,x)</i>	

Diagnostik:

Nüchtern-Glukose (xx,x mmol/l)

Nüchtern-Insulin (xxx mU/l)

HOMA: Berechnet aus Nüchtern-Glukose und Nüchtern-Insulin

$$\frac{\text{Nü-Glukose (mmol/l)} \times \text{Nü-Insulin (mU/l)}}{22,5}$$

Oraler Glukose-Toleranz-Test:

n. WHO (1,75 g Glukose/ kg Körpergewicht; maximal 75 g Glukose)

Glukose 0 Minuten (=Nüchtern-Glukose; s.o.: xx,x mmol/l)

Glukose 120 Minuten (xx,x mmol/l)

Lipidstatus: Gesamt-Cholesterin xxx mg/dl

HDL-Cholesterin xxx mg/dl

LDL-Cholesterin xxx mg/dl

Serumbank: 5 ml Serum zur Bildung einer Serumbank (zur retrospektiven Bestimmung weiterer, relevanter Laborparameter; z.B. Adiponectin)

**Begleitmedikation:** ja/nein

Welche:

**Formblatt AE**

**Formblatt SAE ( im Prüfarztordner abgelegt)**

**Formblatt für Medikationsausgabe**

Monitoring der Compliance: Rückgabe xxx Tabletten

## **9 Anhang**

### **9.1 Erklärung**

Ich, Hanna Hübel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Prospektive, randomisierte kontrollierte Studie zur Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus bei adipösen Kindern und Jugendlichen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

## **9.2 Lebenslauf**

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

### 9.3 Publikationen

#### Paper

Wiegand S., l'Allemand D., **Hübel H.**, Krude H., Buermann M., Martus P., Holl R., *Metformin and Placebo therapy both improve weight management and fasting insulin in obese insulin resistant adolescents: a prospective, placebo-controlled, randomized study.* European Journal of Endocrinology, 2010, **163**, 585-592

#### Abstracts

ECE 2008 Berlin: Wiegand S., L'Allemand D., **Hübel H.**, Bürmann M., Krude H., Grüters-Kieslich A., Holl R.: *Prospective, Placebo controlled, randomized treatment of 67 obese children/ adolescents with metfomin*, Endocrine Abstracts (2008), 16 P 566

ESPE 2008 Istanbul: Wiegand S., L'Allemand D., **Hübel H.**, Bürmann M., Holl R., Krude H., Grüters-Kieslich A.: *Prospective, placebo-controlled, randomized treatment of 67 obese children/ adolescents with metformin.* Hormone Research (2008), Volume 70, Suppl. 1 FC6-100

In diesen Publikationen wurden Teile der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit vorab veröffentlicht.

## 9.4 Danksagung

**Ich möchte herzlich allen Menschen danken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben!**

An erster Stelle danke ich Frau Professor Dr. Annette Grüters-Kieslich für das Überlassen des Themas und die Förderung der Arbeit. Herrn Professor Dr. Heiko Krude möchte ich besonders für seine Unterstützung bei der Weiterführung der Arbeit danken.

Mein besonders herzlicher Dank gilt Frau Dr. Susanna Wiegand für die Auswahl des Themas, ihr unermüdliches Interesse am Fortgang der Arbeit, die vielen klärenden Diskussionen, sowie für ihre zahlreichen Anregungen und ihre stetige Förderung auch für meinen weiteren Werdegang. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Herrn Professor Dr. Peter Martus, Herrn Professor Dr. Reinhard Holl und Frau Andrea Ernert danke ich für die fachkundige Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Ich danke allen Mitarbeitern der Adipositas-Sprechstunde des SPZ Virchow Klinikums für die Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Studie. Ganz besonders möchte ich dabei Frau Ingrid Rehwald und Frau Mareike Bürmann für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung des praktischen Teils danken.

Weiterer Dank gilt auch meinen Freunden, ganz besondere Erwähnung verdienen Dr. Carlotta von Berghes, Simone Bartsch, Dr. Silvia Holzinger und Dr. Beate Weikert, die stets ein offenes Ohr für mich hatten und mir mit wertvollen Anregungen zur Seite gestanden haben.

Besonders danke ich meinen Eltern, Geschwistern und meiner Schwägerin für ihre übergroße Geduld und ihre unermüdliche liebevolle Unterstützung auch in schwierigen Zeiten. Herzlichen Dank auch an meinen Cousin Alexander Widmann und seine Frau Catherine Widmann, die mir stets mit ihrer fachlichen Kompetenz beigestanden haben.

Nicht zu vergessen: mein Freund Gustavo Saravia: muchisimas gracias por tu apoyo afectuoso y estar para mí.