

Aus dem
Charité Centrum für Frauen-, Kinder und Jugendmedizin mit Perinatalzentrum
und Humangenetik; Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Endokrinologie, Gastroenterologie und
Stoffwechselerkrankungen
Komm. Leitung: Prof. Dr. med. Heiko Krude

**Von der genetischen Disposition bis zum metabolischen
Syndrom: Adipositas bei Kindern und Jugendlichen**

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité-Universitätsmedizin Berlin

**Habilitationsschrift
Zur Erlangung der Lehrbefugnis
für das Fach Kinderheilkunde**

von
Dr. med. Susanna Wiegand,
geb. 19. Juni 1961 in Berlin

Eingereicht am: 12. November 2012
Dekanin: Frau Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich
Gutachter: 1. Herr Prof. Dr. Primus E. Mullis, Bern
2. Herr Prof. Dr. Helmuth-Günther Dörr, Erlangen

Inhaltsverzeichnis:

| | |
|--|----|
| 1. Einleitung | 5 |
| 1.1. Allgemeine Bedeutung der Adipositas..... | 5 |
| 1.2. Häufigkeit der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen | 6 |
| 1.3. Risikofaktoren der kindlichen Adipositas | 8 |
| 1.4. Pädiatrische Diagnostik der Ursachen einer Adipositas | 10 |
| 2. Eigene Arbeiten zu Ursachen und Folgen der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen | 12 |
| 2.1. Neue Adipositas-Risikogene aus einer Genom-weiten Assoziationsstudie | 12 |
| 2.2. Metabolische Komorbidität der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen | 15 |
| 2.2.1. Gestörte Glukosetoleranz und Typ 2 Diabetes in einer europäischen Risiko-Kohorte adipöser Kinder und Jugendlicher | 16 |
| 2.2.2. Proinsulin als zusätzlicher Risikomarker einer gestörten Glukosetoleranz und Insulinresistenz..... | 18 |
| 2.2.3. Die Prävalenz der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung bei Kindern und Jugendlichen | 20 |
| 2.2.4. Der Zusammenhang zwischen metabolischer Komorbidität und Ethnizität bei adipösen Kindern und Jugendlichen mit Migrationshintergrund | 23 |
| 2.2.5. Der Effekte von Metformin auf die Insulinresistenz bei adipösen Kindern und Jugendlichen mit Insulinresistenz - eine randomisierte kontrollierte Studie | 25 |
| 2.3. Endokrine Aspekte der Gewichtsregulation bei adipösen Kindern und Jugendlichen - 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase..... | 27 |
| 3. Diskussion der Ergebnisse und behandlungsrelevante Schlussfolgerungen | 29 |
| 3.1. Genetische Grundlagen der Gewichtsentwicklung | 29 |

| | | |
|--------|---|----|
| 3.2. | Neue Ergebnisse aus molekulargenetischen Untersuchungen und Genom- weiten Assoziationsstudien (GWAS) | 31 |
| 3.3. | Das pathophysiologische Konzept des Metabolischen Syndroms bei Kindern und Jugendlichen..... | 35 |
| 3.4. | Prävalenz und Bedeutung der Komponenten des Metabolischen Syndroms | 37 |
| 3.4.1. | Gestörte Glukosetoleranz, Typ 2 Diabetes und Risikomarker | 38 |
| 3.4.2. | Insulinresistenz- Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie | 42 |
| 3.4.3. | Nichtalkoholische Fettlebererkrankung- pathophysiologische und diagnostische Besonderheiten | 46 |
| 3.4.4. | Metabolische Komorbidität in ethnischen Risikogruppen | 49 |
| 3.5. | Endokrine Mechanismen der Gewichtsregulation | 51 |
| 3.5.1. | Veränderungen endokriner Parameter bei Gewichtsreduktion..... | 53 |
| 3.5.2. | Mögliche Bedeutung der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase | 56 |
| 3.6. | Grundsätze der Prävention und Therapie der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen..... | 58 |
| 4. | Zusammenfassung | 63 |
| 5. | Literatur | 66 |
| 6. | Lebenslauf | 82 |
| 7. | Danksagung | 82 |

Abkürzungen

| | |
|------------------|---|
| 11 β -HSD1 | 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase type 1 |
| AGA | Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AMPK | Adenosin-Mono-Phosphat-activated Protein- Kinase |
| APV | Adipositas-Patienten-Verlaufsdokumentation |
| AR | Adiposity-Rebound |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| BDNF | Brain-derived neurotrophic factor |
| BMI | Body Mass Index |
| CI | Konfidenz-Intervall |
| CK18 | Serum Cytokeratin-18 |
| DFG | Deutsche Forschungsgemeinschaft |
| DPV | Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation |
| ELF | Enhanced Liver Fibrosis Test |
| FTO | Fat mass and Obesity associated Gene |
| GIP | Gastric Inhibitory Polypeptide |
| GLP-1 | Glucagon-like Peptide 1 |
| GWAS | Genom-weite Assoziationsstudien |
| hsCRP | high sensitive C-reactive Protein |
| IDF | International Diabetes Foundation |
| IGF1 | Insulin like Growth Factor 1 |
| IGT | Impaired Glucose Tolerance (=Gestörte Glukosetoleranz) |
| IL-6 | Interleucin-6 |
| IOTF | International Obesity Task Force |
| KFO | Klinische Forschergruppe |
| KiGGS | Kinder- und Jugendgesundheitsstudie |
| α -MSH | α -Melanozyten stimulierendes Hormon |
| MC4-R | Melanocortin-4-Rezeptor |
| NAFLD | Nichtalkoholische Fettlebererkrankung |

| | |
|--------------|--|
| NASH | Nichtalkoholische Steatohepatitis |
| NCEP | National Cholesterol Education Program |
| OR | Odds Ratio |
| P90 | 90. BMI-Perzentile |
| P97 | 97. BMI-Perzentile |
| PI/I-Ratio | Proinsulin/Insulin-Ratio |
| PIII NP | Amino terminal propeptide of collagen type III |
| POMC-R | Pro-Opio-Melanokortin-Rezeptor |
| PP | Pancreatic Polipeptide |
| PWS | Prader-Willi-Syndrom |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie |
| SES | Sozioökonomischer Status |
| SNP | Single Nucleotide Polymorphism |
| SPZ | Sozialpädiatrisches Zentrum |
| T3 | Tri-Jodthyronin |
| T4 | Thyroxin |
| TIMP-1 | Tissue inhibitor of metalloproteinase |
| TNF α | Tumor-Necrosis-Factor α |
| TSH | Thyroid Stimulating Hormone |
| UNO | United Nations Organization |
| USA | United States of America |
| WHO | World Health Organization |

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Bedeutung der Adipositas

Die nichtübertragbaren Erkrankungen stellen mittlerweile weltweit die häufigste Todesursache dar. Die Vereinten Nationen (UNO) haben erstmals am 19./20. September 2011 zu diesem Thema einen Gipfel veranstaltet. Insgesamt waren 132 Länder bei diesem Gipfel vertreten. Die verabschiedete 13-seitige Resolution (www.un.org) beinhaltet die ausführliche Auflistung der verschiedenen Risikofaktoren, die für die Entstehung von nichtübertragbaren Krankheiten wie Diabetes, Herz-Kreislaufkrankheiten, Krebs, Lungenerkrankungen oder Osteoporose verantwortlich sind: körperliche Inaktivität, ungesunde Ernährung, schädlicher Gebrauch von Alkohol und der Konsum von Tabak. Viele dieser nichtübertragbaren Krankheiten können bereits im frühen Lebensalter auftreten. Deshalb wurde in den Plenumsdiskussionen die Wichtigkeit der Prävention dieser Krankheiten hervorgehoben; die Länder sollen ihre Anstrengungen zur Förderung einer gesunden Ernährung und von mehr Alltagsbewegung intensivieren. Damit wird auch und gerade der im Kindes- und Jugendalter beginnenden Adipositas die höchstmögliche gesundheitspolitische Bedeutung zugeschrieben. Begründet ist diese Tatsache einerseits durch die erheblichen direkten Kosten der Behandlung der Adipositas und ihrer Folgeerkrankungen (Loveman et al., 2011; Ryan, 2009; Shamseddeen et al., 2011) und andererseits durch die Auswirkungen auf relevante Lebensbereiche, z. B. die Möglichkeiten der Ausbildung und Erwerbstätigkeit (Thompson et al., 1999; von Lengerke et al., 2010). Bereits bei adipösen Kindern und Jugendlichen lassen sich diese gesundheits-ökonomischen Effekte finden (Wolfenstetter, 2006).

Auf dem Boden einer genetischen Disposition entwickelt sich bei langfristig positiver Energiebilanz ein Übergewicht oder eine Adipositas. Dabei ist die Zunahme der Adipositashäufigkeit durch gravierende Änderungen unterschiedlicher Lifestyle-Faktoren bedingt. Der allgemeine Rückgang körperlicher Aktivität und die vermehrte Verzehr energiedichter Nahrungsmittel sind dabei besonders hervorzuheben, sowohl für Kinder und Jugendliche, als auch für Erwachsene (Crocker et al., 2011; Hill 2006).

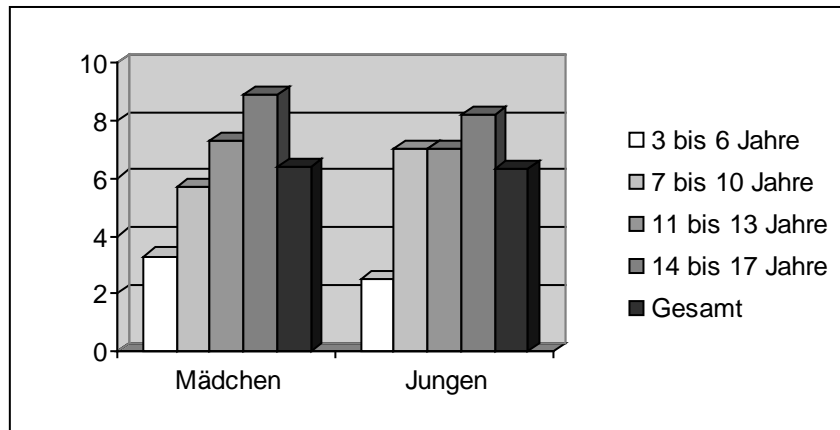
1.2. Häufigkeit der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen

Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen ist in den USA seit den 1970er Jahren ein Thema, seit den 1980er Jahren auch in Europa. Seither hat die Prävalenz um das Zwei- bis Dreifache zugenommen und liegt in den USA bei ca. 30% und in Europa bei ca. 20%, in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Herkunftsland und sozialer Lage (Ogden et al., 2002; Ogden et al., 2012; Wang et al., 2006). Allerdings ist seit ca. 5 Jahren in manchen Ländern eine konstante Prävalenz auf hohem Niveau zu beobachten. Die Gründe dafür werden kontrovers diskutiert: Einerseits wird darin ein Erfolg der Anstrengungen in der Prävention gesehen, andererseits wäre es auch denkbar, dass nun annähernd alle Individuen mit einer genetischen Disposition bezüglich Übergewicht/Adipositas klinisch manifest geworden sind (Sundblom et al., 2008; Kipping et al., 2008).

Für Deutschland ist die Entwicklung der Adipositasprävalenz bei Kinder und Jugendlichen zwischen den 1980er Jahren und dem Zeitraum 2003-2006 gut beschrieben, da 2003-2006 die Feldphase des repräsentativen Kinder- und Jugendsurveys des Robert-Koch-Institutes (KiGGS) durchgeführt wurde. Die KiGGS-Daten zeigen, dass von den 14.836 in die Studie eingeschlossenen Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren 8,8 % übergewichtig (>P90 bis <P97) und 6,3 % adipös (>P97) waren. Die Anteile variierten nach Alter und Geschlecht (siehe Abb. 1). Mit dem Alter stiegen die Prävalenzen der Adipositas an. Eine nahezu lineare Zunahme fand sich bei den Mädchen von 3,3 % in der jüngsten auf 8,9 % in der ältesten Altersgruppe; die entsprechenden prozentualen Anteile liegen bei den Jungen bei 2,5 % bzw. 8,2 %. Es bestehen deutliche Prävalenzunterschiede in Abhängigkeit vom Sozial- und Migrationsstatus (vgl. u. a. für Europa WHO 2007; für Deutschland: Kurth & Schaffrath Rosario 2007; Kleiser et al. 2009). Damit hat im Vergleich zu den Daten aus den 1980er Jahren die Häufigkeit des Übergewichts bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland um 50 % zugenommen, die der Adipositas hat sich verdoppelt (Kromeyer-Hauschild et al., 2001). Auf die Gesamtbevölkerung berechnet bedeutet dies, dass ca. 1.9 Millionen Kinder und Jugendliche übergewichtig sind und davon ca. 800.000 bereits adipös. Für Kinder mit Migrationshintergrund ist das Risiko übergewichtig oder adipös zu sein doppelt so groß wie bei Kindern deutscher Herkunft.

Kinder in schwieriger sozialer Lage haben ein dreifaches Risiko im Vergleich zu Kindern in guter sozialer Situation (Kurth & Schaffrath Rosario, 2007).

Abbildung 1: Adipositas bei 3- bis 17-jährigen Mädchen und Jungen (Angaben in Prozent)
Quelle: KiGGS (Kurth & Schaffrath Rosario, 2007), eigene Darstellung



Die deutliche Zunahme der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen betrifft aber nicht nur Industrienationen, sondern auch die urbanen Regionen von Schwellen- und Entwicklungsländern. Dabei kann Übergewicht durchaus in Kombination mit einer Fehlernährung und Mangel im Mikronährstoffbereich einhergehen, z. B. durch die Subvention von ungünstigen Lebensmitteln (Weißbrot u. ä.; siehe Wang et al., 2006).

Ein Prävalenzvergleich im internationalen Kontext wird dadurch erschwert, dass vielfach unterschiedliche Definitionen für Übergewicht und Adipositas bei Kindern/Jugendlichen und unterschiedliche Referenz-Perzentilen verwendet werden. Es gibt Versuche ein einheitliches Referenzsystem zu etablieren (Cole et al., 2000; Flegal et al., 2009). Allerdings wird kontrovers diskutiert, ob dies aufgrund der erheblichen ethnischen Unterschiede im Bezug auf Längen- und Gewichtsentwicklung, aber auch im Bezug auf die Komorbidität der Adipositas sinnvoll ist. Die International Obesity Task Force (IOTF) hat internationale, alters- und geschlechtsspezifische Referenzperzentilen entwickelt. Diese zeichnen sich durch eine hohe Spezifität, aber niedrige Sensitivität aus (Wang & Lobstein 2006; Neovius et al., 2004).

1.3. Risikofaktoren der kindlichen Adipositas

Zusätzlich zu den bereits beschriebenen epidemiologischen Risikofaktoren Migrationshintergrund und niedriger sozioökonomischer Status (SES), zeichnet sich Adipositas insbesondere bei Kindern und Jugendlichen durch ein hohes Maß an Heritabilität aus (zu genetischen und epigenetischen Einflüsse siehe auch 3.1. und 3.2.). Die erhöhte Prävalenz in verschiedenen ethnischen Gruppen, z. B. amerikanische Kinder und Jugendliche mit hispanischer, afrikanischer oder indianischer Abstammung ist auch in diesem Kontext zu sehen. Sie geht einher mit spezifischen metabolischen Risikoprofilen, wie z. B. einer frühzeitigen Insulinresistenz (Freedman et al., 2006; Sisson et al., 2009).

Darüber hinaus sind für unterschiedliche Lebensphasen weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Adipositas beschrieben. So können bereits intrauterine Einflüsse mit einem erhöhten Adipositasrisiko im späteren Leben assoziiert sein. Im Folgenden werden diese Risikofaktoren exemplarisch erläutert, um die Komplexität und Dynamik der Adipositasentstehung bei Kindern und Jugendlichen zu illustrieren.

Es ist bekannt, dass sowohl bei einem relativ hohen (hyertrophes Neugeborenes), als auch bei einem relativ niedrigen Geburtsgewicht (hypotrophes Neugeborenes) die Wahrscheinlichkeit für einen erhöhten BMI im späteren Leben steigt (Curhan et al., 1996; Wells et al., 2007). Ein rasches Aufholwachstum nach der Geburt kann darüber hinaus die Entwicklung einer Insulin-Resistenz im Kindesalter fördern und damit zur frühen Manifestation eines Typ 2 Diabetes mellitus beitragen (Ong et al., 2006; Dulloo 2009). Ein Gestationsdiabetes der Mutter führt zu einem erhöhten Adipositasrisiko in der Kindheit und im jungen Erwachsenenalter. In einer großen, europäischen Geburtskohorte mit über 10.000 Mutter-Kind-Paaren betrug die adjustierte Odds Ratio (OR) für ein Geburtsgewicht über 4000 g 5.50 (95% CI 1.18-10.30) bei Müttern mit Gestationsdiabetes. Noch im Alter von 9 bis 13 Jahren war das Risiko einer zentralen Adipositas (Bauchumfang >P90) für diese Kinder erhöht (OR 1.31; 95% CI 1.00-1.72). Die Bedeutung eines mütterlichen Übergewichts für die Gewichtsentwicklung untersucht eine Studie, die Kinder miteinander vergleicht (n=172), die vor (n=45) und nach (n=113) einem Adipositas-chirurgischen Eingriff bei der Mutter geboren wurden. Dabei zeigt eine Nachbeobachtung bis zum Alter von 18 Jahren, dass die Adipositas-

Häufigkeit bei den Kindern, die nach bariatrischer Chirurgie bei der Mutter geboren wurden um 52% niedriger liegt im Vergleich zu den Kindern mit extrem adipösen Müttern vor bariatrischer Chirurgie. Der Anteil an untergewichtigen Kindern blieb konstant (Kral et al., 2006). Allerdings sind in diesem Setting zusätzliche Einflüsse durch z. B. ein verändertes Ess- und Ernährungsverhalten wahrscheinlich. Als weiterer Risikofaktor für eine Adipositas im Kindesalter ist ein früher Adiposity-Rebound (AR= physiologischer Anstieg der BMI-Kurve im Alter von 5-6 Jahren) bekannt. Im Alter von 18-21 Jahren unterscheiden sich junge Erwachsene mit einem AR vor dem Alter von 5 Jahren (früher AR) von denen mit einem AR nach dem Alter von 7 Jahren (später AR) im Mittel bezüglich ihres Gewichts um 3 BMI-Punkte (kg/m^2). Dies geht einher mit einer Zunahme der Fettmasse ab dem Alter von 5 Jahren, sowohl bei Jungen, als auch bei Mädchen (Taylor et al. 2005; Taylor et al., 2011). In diesem Zusammenhang wird der Einfluss der Ernährung in der frühen Lebensphase kontrovers diskutiert. In einer systematischen Übersichtsarbeit (9 Studien mit > 69.000 Teilnehmerinnen) wird ein geringe, aber nachweisbare Risikoreduktion für eine kindliche Adipositas durch Stillen beschrieben (adjustierte OR 0.78, 95% CI (0.71- 0.85)), wobei in 4 Studien die Stilldauer einen zusätzlichen Effekt zeigte (Arenz et al., 2004). Dagegen sind Formelnahrung (OR = 1.72 (95% CI 1.01-2.94), P = 0.047) und frühe Fütterung nach festem Plan (OR = 2.29 (95% CI 1.14-4.61), P = 0.020) in einem randomisierten Studiendesign mit einer überproportionalen Gewichtszunahme in den ersten Lebensmonaten assoziiert (Mihreshahi et al., 2011). Für spätere Phasen der Kindheit und des Jugendalters sind vielfältige Einflüsse von Ernährung und Essverhalten auf die Gewichtsentwicklung untersucht. Einen signifikanten Effekt bezüglich Adipositasentwicklung haben der Konsum zuckerhaltiger Getränke, Zwischendurchessen (Snacking), unregelmäßige Mahlzeiten und die Verwendung von fett- und zuckerhaltigen Lebensmitteln mit niedrigem Ballaststoffanteil (Moreno et al., 2007; Lanfer et al., 2010). Verminderte körperliche Aktivität und insbesondere vermehrte Mediennutzung sind in Beobachtungsstudien und Übersichten eindeutig als Einflussfaktoren der kindlichen Gewichtsentwicklung identifiziert (Jiménez-Pavón et al., 2010; Wilks et al., 2011). Für Fernsehkonsum ist in Langzeitstudien nicht nur ein Effekt auf das Gewicht, sondern auf die Gesamtentwicklung bis hin zum erreichten Berufsabschluss im Erwachsenenalter gezeigt. Dabei ist, nach Adjustierung für den Intelligenz-Quotienten und das Geschlecht, je Stunde Fernsehen im Schulalter das

Risiko keinen Schulabschluss zu erreichen signifikant erhöht (OR = 1.43; 95% CI 1.24-1.65) und andererseits die Chance für einen Hochschulabschluss signifikant reduziert (OR = 0.75; 95% CI 0.67-0.85). Mehr als 2 Stunden Fernsehen in der Kindheit stehen in statistischem Zusammenhang mit Übergewicht, Rauchen, Bluthochdruck und erhöhten Blutfetten im Erwachsenenalter, auch nach Adjustierung für bekannte Confounder wie SES und elterliches Gewicht (Hancox et al., 2004; Hancox et al., 2005).

Da in allen gesundheitspolitisch relevanten Bereichen randomisierte, kontrollierte klinische Studien schwer durchführbar sind, ist der Grad der erreichbaren wissenschaftlichen Evidenz limitiert. Dies ist umso gravierender, da sich gerade in den genannten Bereichen Möglichkeiten der Verhältnisprävention und -therapie bieten (s. auch 3.6.).

1.4. Pädiatrische Diagnostik der Ursachen einer Adipositas

Obwohl bei >95% der adipösen Kinder und Jugendlichen eine sogenannte „common obesity“ vorliegt, also die Kombination aus genetischer Disposition und langfristig positiver Energiebilanz, ist gerade in dieser Lebensphase eine besonders sorgfältige Differentialdiagnostik der Ursachen und eine ebenso umfassende Untersuchung der möglichen metabolischen und nichtmetabolischen Folgen der Adipositas notwendig. Diagnostisches Ziel ist es dabei einerseits seltene monogene oder syndromale Adipositasformen zu identifizieren und andererseits die ebenfalls seltenen Fälle endokriner Erkrankungen (z. B. sekundäre Hypothyreose, Nebennierenadrom bzw. –karzinom) als Ursache der Adipositasentstehung möglichst rechtzeitig zu erkennen (s. S2-Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft im Kindes- und Jugendalter AGA: www.a-g-a.de).

Dabei sind es die zusätzlichen Leitsymptome, die zu einer raschen klinischen Verdachtsdiagnose führen sollten. Kinder mit frühmanifestierender, also bereits im Kleinkindalter beginnender Adipositas, begleitet von einer gestörten Appetitregulation bei ansonsten normalem Entwicklungsverlauf könnten von einer funktionell relevanten MC4-Rezeptor-Mutation betroffen sein (Biebermann et al., 2006; Loos 2011), der

häufigsten Form einer monogenen Adipositas (in ca. 1.7% der adipösen Kinder und Jugendlichen; s. auch 3.2.). Ist diese klinische Konstellation zusätzlich mit roten Haaren und einem Hypokortisolismus kombiniert, kann ein Fall der extrem seltenen POMC-Rezeptor-Mutationen vorliegen (Krude et al., 1998; Krude et al., 2003). Da bei diesen Kindern zusätzlich eine Nebennierenrinden-Insuffizienz besteht und sie deshalb eine Kortisonsubstitution benötigen, kann diese Diagnose lebensrettend sein. Wenn ein adipöses Kind kleinwüchsig ist und die Entwicklung ab der Geburt verzögert war, mit einer deutlichen muskulären Hypotonie und Trinkschwäche postnatal, dann könnte ein Prader-Willi-Syndrom (PWS) vorliegen. Diese häufigste Form der syndromalen Adipositas wird trotz typischer Stigmata (z. B. kleine Hände und Füße, kurzer Daumen, Hypogenitalismus, visköser Speichel) leider immer noch in vielen Fällen erst in der Phase der zunehmenden Adipositas diagnostiziert, wodurch die langfristige Therapie der Patienten deutlich erschwert ist (Buiting 2010).

Erworbene endokrine Erkrankungen im Sinne einer sekundären Hypothyreose oder eines Hyperkortisolismus können ebenfalls sekundär zu einer überproportionalen Gewichtszunahme bei Kindern und Jugendlichen führen. Leitsymptom ist aber meist eine Wachstumsstörung mit verminderter Wachstumsgeschwindigkeit und in Falle eines Hyperkortisolismus relativ typische klinische Zeichen, wie eine abdominale Adipositas bei relativ schlanken Extremitäten. In allen Fällen ergeben sich daraus für die betroffenen Patienten und ihre Familien relevante therapeutische Konsequenzen, sodass bei allen adipösen Kindern und Jugendlichen eine umfassende Differentialdiagnostik erfolgen muss (Nieman 2002; Chiodini 2011).

Diese differentialdiagnostische Abklärung geht sinnvollerweise mit eine gleichzeitigen Diagnostik der metabolischen Folgeerkrankungen der Adipositas bei den betroffenen Kindern und Jugendlichen einher. Deren weiterführende Beschreibung, Prävalenzbestimmung und pathophysiologische Einordnung ist ein wesentlicher Teil der vorliegenden Arbeit (s. 2.2.).

2. Eigene Arbeiten zu Ursachen und Folgen der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen

2.1. Neue Adipositas-Risikogene aus einer Genom-weiten Assoziationsstudie

Die genetische Disposition ist gerade bei Kindern und Jugendlichen ein wesentlicher Faktor bei der Manifestation einer Adipositas. Die Ergebnisse früher Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien ergaben einen Anteil der Genetik von 40 bis 70% bezogen auf die lebenslange Gewichtsentwicklung (Maes et al. 1997). Diese epidemiologischen Ergebnisse haben bis heute nicht an Aktualität verloren und sind vielfach bestätigt (s. auch 3.1.).

In der Folge wurde und wird nach den ursächlichen genetischen Mechanismen der Entstehung einer Adipositas gesucht. Ziel ist dabei die Identifizierung von Risikogenen. Bei Genen mit bekannter Funktion würde dies das Wissen über pathophysiologische Zusammenhänge erweitern und perspektivisch mögliche Ansatzpunkte einer zusätzlichen medikamentösen Beeinflussung der Adipositas eröffnen, sofern nicht aufgrund der Genfunktion gravierende Nebenwirkungen zu erwarten sind. Die GWA-Studien eröffnen die Möglichkeit, eine große Zahl auch sehr kleiner genetischer Varianten (SNPS) in die Analyse einzubeziehen und in Beziehung zum Phänotyp (z.B. BMI oder Gewicht) zu setzen. Dabei wirkt sich auch die Zusammensetzung der Kohorten (z. B. Alter, Geschlecht, Herkunft) auf die Ergebnisse aus. Je mehr Kinder und Jugendliche in eine GWAS eingehen, umso eher sind zusätzliche Informationen im Bezug auf die Gewichtsentwicklung in sensiblen Lebensphasen (pränatal, Kleinkindalter, Pubertät) zu erwarten (Manco & Dallapiccola 2012).

In der folgenden Studie ist dies gegeben. Sie konnte ca. 35.000 Individuen unter 21 Jahren einschließen.

(Die folgende Publikation ist im Druckexemplar enthalten oder online erhältlich.)

Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index.

Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, Allen HL, Lindgren CM, Luan J, Mägi R, Randall JC, Vedantam S, Winkler TW, Qi L, Workalemahu T, Heid IM, Steinthorsdottir V, Stringham HM, Weedon MN, Wheeler E, Wood AR, Ferreira T, Weyant RJ, Segrè AV, Estrada K, Liang L, Nemesh J, Park JH, Gustafsson S, Kilpeläinen TO, Yang J, Bouatia-Naji N, Esko T, Feitosa MF, Kutalik Z, Mangino M, Raychaudhuri S, Scherag A, Smith AV, Welch R, Zhao JH, Aben KK, Absher DM, Amin N, Dixon AL, Fisher E, Glazer NL, Goddard ME, Heard-Costa NL, Hoesel V, Hottenga JJ, Johansson A, Johnson T, Ketkar S, Lamina C, Li S, Moffatt MF, Myers RH, Narisu N, Perry JR, Peters MJ, Preuss M, Ripatti S, Rivadeneira F, Sandholt C, Scott LJ, Timpson NJ, Tyrer JP, van Wingerden S, Watanabe RM, White CC, Wiklund F, Barlassina C, Chasman DI, Cooper MN, Jansson JO, Lawrence RW, Pellikka N, Prokopenko I, Shi J, Thiering E, Alavere H, Alibrandi MT, Almgren P, Arnold AM, Aspelund T, Atwood LD, Balkau B, Balmforth AJ, Bennett AJ, Ben-Shlomo Y, Bergman RN, Bergmann S, Biebermann H, Blakemore AI, Boes T, Bonnycastle LL, Bornstein SR, Brown MJ, Buchanan TA, Busonero F, Campbell H, Cappuccio FP, Cavalcanti-Proença C, Chen YD, Chen CM, Chines PS, Clarke R, Coin L, Connell J, Day IN, Heijer M, Duan J, Ebrahim S, Elliott P, Elosua R, Eiriksdottir G, Erdos MR, Eriksson JG, Facheris MF, Felix SB, Fischer-Posovszky P, Folsom AR, Friedrich N, Freimer NB, Fu M, Gaget S, Gejman PV, Geus EJ, Gieger C, Gjesing AP, Goel A, Goyette P, Grallert H, Grässler J, Greenawalt DM, Groves CJ, Gudnason V, Guiducci C, Hartikainen AL, Hassanali N, Hall AS, Havulinna AS, Hayward C, Heath AC, Hengstenberg C, Hicks AA, Hinney A, Hofman A, Homuth G, Hui J, Igl W, Iribarren C, Isomaa B, Jacobs KB, Jarick I, Jewell E, John U, Jørgensen T, Jousilahti P, Jula A, Kaakinen M, Kajantie E, Kaplan LM, Kathiresan S, Kettunen J, Kinnunen L, Knowles JW, Kolcic I, König IR, Koskinen S, Kovacs P, Kuusisto J, Kraft P, Kvaløy K, Laitinen J, Lantieri O, Lanzani C, Launer LJ, Lecoecur C, Lehtimäki T, Lettre G, Liu J, Lokki ML, Lorentzon M, Luben RN, Ludwig B; MAGIC, Manunta P, Marek D, Marre M, Martin NG, McArdle WL, McCarthy A, McKnight B, Meitinger T, Melander O, Meyre D, Midthjell K, Montgomery GW, Morken MA, Morris AP, Mulic R, Ngwa JS, Nelis M, Neville MJ, Nyholt DR, O'Donnell CJ, O'Rahilly S, Ong KK, Oostra B, Paré G, Parker AN, Perola M, Pichler I, Pietiläinen KH, Platou CG, Polasek O, Pouta A, Rafelt S, Raitakari O, Rayner NW, Ridderstråle M, Rief W, Ruukonen A, Robertson NR, Rzehak P, Salomaa V, Sanders AR, Sandhu MS, Sanna S, Saramies J, Savolainen MJ, Scherag S, Schipf S, Schreiber S, Schunkert H, Silander K, Sinisalo J, Siscovick DS, Smit JH, Soranzo N, Sovio U, Stephens J, Surakka I, Swift AJ, Tammesoo ML, Tardif JC, Teder-Laving M, Teslovich TM, Thompson JR, Thomson B, Tönjes A, Tuomi T, van Meurs JB, van

Ommen GJ, Vatin V, Viikari J, Visvikis-Siest S, Vitart V, Vogel CI, Voight BF, Waite LL, Wallaschofski H, Walters GB, Widen E, **Wiegand S**, Wild SH, Willemsen G, Witte DR, Witteman JC, Xu J, Zhang Q, Zgaga L, Ziegler A, Zitting P, Beilby JP, Farooqi IS, Hebebrand J, Huikuri HV, James AL, Kähönen M, Levinson DF, Macciardi F, Nieminen MS, Ohlsson C, Palmer LJ, Ridker PM, Stumvoll M, Beckmann JS, Boeing H, Boerwinkle E, Boomsma DI, Caulfield MJ, Chanock SJ, Collins FS, Cupples LA, Smith GD, Erdmann J, Froguel P, Grönberg H, Gyllenstein U, Hall P, Hansen T, Harris TB, Hattersley AT, Hayes RB, Heinrich J, Hu FB, Hveem K, Illig T, Jarvelin MR, Kaprio J, Karpe F, Khaw KT, Kiemeny LA, Krude H, Laakso M, Lawlor DA, Metspalu A, Munroe PB, Ouwehand WH, Pedersen O, Penninx BW, Peters A, Pramstaller PP, Quertermous T, Reinehr T, Rissanen A, Rudan I, Samani NJ, Schwarz PE, Shuldiner AR, Spector TD, Tuomilehto J, Uda M, Uitterlinden A, Valle TT, Wabitsch M, Waeber G, Wareham NJ, Watkins H; Procardis Consortium, Wilson JF, Wright AF, Zillikens MC, Chatterjee N, McCarroll SA, Purcell S, Schadt EE, Visscher PM, Assimes TL, Borecki IB, Deloukas P, Fox CS, Groop LC, Haritunians T, Hunter DJ, Kaplan RC, Mohlke KL, O'Connell JR, Peltonen L, Schlessinger D, Strachan DP, van Duijn CM, Wichmann HE, Frayling TM, Thorsteinsdottir U, Abecasis GR, Barroso I, Boehnke M, Stefansson K, North KE, McCarthy MI, Hirschhorn JN, Ingelsson E, Loos RJ. *Nat Genet.* 2010 Nov;42(11):937-48.

2.2. Metabolische Komorbidität der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen

Metabolische und nicht-metabolische Folgen der Adipositas entstehen nicht erst im Erwachsenenalter, sondern häufig bereits bei Kindern und Jugendlichen. Gegenstand der vorliegenden Arbeiten sind unterschiedliche Formen der metabolischen Komorbidität bei adipösen Kindern und Jugendlichen. Die Relevanz der Adipositas-bedingten Komorbidität im Kindes- und Jugendalter wird dabei erst seit ca. 10 Jahren wahrgenommen (Übersicht s. Taylor et al., 2010). Art und Umfang der metabolischen Veränderungen stehen nicht in direkter Beziehung zum Ausmaß der Adipositas. Sie werden vielmehr durch eine zusätzliche genetische Disposition z. B. für Veränderungen im Fett- und/oder Kohlenhydratstoffwechsel moduliert. Deshalb ist analog zu Differentialdiagnostik der Adipositas-Ursachen eine metabolische Charakterisierung und daraus abgeleitet eine Risiko-Stratifizierung indiziert (Brambilla et al., 2007).

Erschwert wird dies durch fehlende alters- und geschlechtsspezifische Normalwerte in vielen Bereichen der metabolischen Komorbidität. Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass insbesondere das kardiovaskuläre Risiko bereits bei Kindern und Jugendlichen zusätzlich durch frühe Gen-Umwelt-Interaktionen beeinflusst wird (Bruce & Cagampang 2011). Ziel einer metabolischen Risikostratifizierung bei adipösen Kindern und Jugendlichen ist die rechtzeitige konservative und medikamentöse Behandlung der Komorbidität nach dem Prinzip: „So viel wie nötig, so wenig wie möglich“.

Obwohl bereits bei adipösen Jugendlichen z. B. eine erhöhte Intima-Media-Dicke (IMT) als Ausdruck von Gefäßveränderungen nachweisbar ist, unterscheiden sich pädiatrische und internistische Behandlungsstrategien des metabolischen Syndroms deutlich (Steinberger et al., 2009). Nach einer erfolglosen Lifestyle-Intervention wird die zusätzliche medikamentöse Therapie z. B. der Hypertonie oder der Fettstoffwechselstörung häufig in das Erwachsenenalter verschoben. Die vorliegenden Ergebnisse sollen auch eine Diskussion über sinnvolle pädiatrische Behandlungspfade anregen.

2.2.1. Gestörte Glukosetoleranz und Typ 2 Diabetes in einer europäischen Risiko-Kohorte adipöser Kinder und Jugendlicher

Es gab klinische Hinweise, dass mit der Zunahme der Adipositas bei Kindern und Jugendliche auch eine gestörte Glukosetoleranz oder ein manifester Typ 2 Diabetes mellitus bereits in dieser Altersgruppe auftritt. Da erst in fortgeschrittenem Stadium, bei erheblicher Hyperglykämie und Glukosurie, erste Symptome auftreten wurde in einer multiethnischen (überwiegend kaukasischen) Kohorte adipöser Kinder und Jugendlicher mit erhöhtem Risiko für eine Störung des Glukosestoffwechsels ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Als erhöhtes Risiko wurde von den Fachgesellschaften (s. www.a-g-a.de) im Expertenkonsens eine extreme Adipositas, sowie eine Adipositas mit positiver Familienanamnese für Typ 2 Diabetes (Eltern- und Großelterngeneration) und/oder zusätzlichen Zeichen eines metabolischen Syndroms (z. B. Hyperlipidämie, Insulinresistenz, Fettlebererkrankung) definiert.

Darüber hinaus wurde eine Subgruppe extrem adipöser Kinder und Jugendliche mit bereits gestörter Glukosetoleranz (n=37) bezüglich funktionell relevanter Mutationen des MC4-Rezeptors und des BDNF untersucht.

(Die folgende Publikation ist im Druckexemplar enthalten oder online erhältlich.)

Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity - a problem that is no longer restricted to minority groups.

Wiegand S., Maikowski U., Blankenstein O., Biebermann H., Tarnow P., Grüters A. European Journal of Endocrinology 151; 2004:199-206.

2.2.2. Proinsulin als zusätzlicher Risikomarker einer gestörten Glukosetoleranz und Insulinresistenz

Aus klinischer Sicht ist die gestörte Glukoseregulation (IGT) bis hin zum manifesten Typ 2 Diabetes längst nicht mehr auf das Erwachsenenalter oder ethnische Risikogruppen in den USA beschränkt, sondern auch bei adipösen Jugendlichen in Europa zu finden, sofern die Diagnostik bei positiver Familienanamnese, Acanthosis nigricans oder Insulinresistenz (erhöhter HOMA) primär einen Glukosetoleranztest einschließt (Wiegand et al. 2004).

Eine abnehmende Insulinsekretion und damit ein Funktionsverlust der pankreatischen Betazelle bei fortbestehender Insulinresistenz sind der entscheidende pathophysiologische Schritt zum Typ 2 Diabetes. Deshalb sind Marker einer Betazellfunktion sowohl von wissenschaftlichem, als auch von diagnostischem Interesse. In diesem Zusammenhang gab es Ergebnisse bei Erwachsenen, die den Verdacht nahelegten, dass ein Anstieg von Proinsulin im Serum bzw. eine erhöhte Insulin/ Proinsulin-Ratio (PI/I) der Manifestation eines Typ 2 Diabetes vorausgeht. Deshalb wurde PI bzw. PI/I als zusätzlicher Risikomarker diskutiert (Kahn et al., 1996; Zethelius et al., 2003).

Erhöhte Proinsulinspiegel bzw. eine erhöhte PI/I-Ratio weisen auf ein Überschreiten der intrazellulären Kapazität zur Insulin-Prozessierung hin. Bei Adipositas und Insulinresistenz ist diese Störung der β -Zellfunktion möglicherweise der entscheidende Schritt von der IGT zum Typ 2 Diabetes. Während der Pubertät wirkt die physiologische Insulinresistenz in dieser Entwicklungsphase additiv.

(Die folgende Publikation ist im Druckexemplar enthalten oder online erhältlich.)

Proinsulin and the proinsulin/insulin ratio in overweight and obese children and adolescents: relation to clinical parameters, insulin resistance, and impaired glucose regulation.

von Berghes C, Brabant G, Biebermann H, Krude H, **Wiegand S.**

Pediatr Diabetes. 2011;12:242-9. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00734.x.

2.2.3. Die Prävalenz der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung bei Kindern und Jugendlichen

Eine nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) mit der Möglichkeit einer Progression zur nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH) und einer irreversiblen Leberzirrhose- diese hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms ist erst in den letzten Jahren zum Gegenstand klinischer, epidemiologischer und experimenteller Studien geworden. Wir wissen aber heute aus Autopsiestudien, dass die NAFLD die häufigste Lebererkrankung bei Kindern insgesamt ist (Schwimmer et al., 2006). Ein enger Zusammenhang zu Adipositas und Insulinresistenz wird vermutet. Da aber keine spezifischen Therapieoptionen jenseits der Lifestyle-Intervention bestehen, wird die Verdachtsdiagnose NAFLD bei adipösen Kindern und Jugendlichen selten bioptisch gesichert, sodass gerade epidemiologische Studien auf Surrogatparameter angewiesen sind.

Grundsätzlich sind größere epidemiologische Studien im pädiatrischen Bereich vergleichsweise selten, insbesondere im Bereich der krankheitsspezifischen Kohorten. In die APV-Datenbank (www.a-p-v.de) wurden zwischen 2000 und 2010 aus 167 ambulanten und stationären Behandlungseinrichtungen für übergewichtige/adipöse Kinder und Jugendliche in Deutschland, Österreich und der Schweiz 182.748 Vorstellungen von pädiatrischen 61.805 Patienten/-innen eingegeben. Diese Patienten-Verlaufsdokumentation dient nicht nur der Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen, sondern primär der internen und externen Qualitätskontrolle der teilnehmenden Einrichtungen, sowie dem Benchmarking. Die Teilnahme ist darüber hinaus eine Bedingung für die Zertifizierung der Therapieeinrichtung. Obwohl die Voraussetzungen der Therapieeinrichtungen bezüglich ihres Zugangs zu medizinischer Diagnostik unterschiedlich sind, ist diese ständig wachsende Datenbank nach unserem Kenntnisstand in Europa einzigartig und ermöglicht Untersuchungen mit für die Pädiatrie ungewöhnlich hohen Fallzahlen.

(Die folgende Publikation ist im Druckexemplar enthalten oder online erhältlich.)

Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16,390 overweight or obese children and adolescents.

Wiegand S., Keller K.M., Röbl M., L'Allemand D., Reinehr T., Widhalm K., Holl R.W.; APV-Study Group and the German Competence Network Adipositas.

International Journal of Obesity (London). 34; 2010:1468-74.

(Die folgende Publikation ist im Druckexemplar enthalten oder online erhältlich.)

Gamma-glutamyl transferase is strongly associated with degree of overweight and sex.

Wiegand S, Thamm M, Kiess W, Körner A, Reinehr T, Krude H, Hoffmeister U, Holl RW; APV Study Group; German Competence Network Adipositas.

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 May;52(5):635-8.

2.2.4. Der Zusammenhang zwischen metabolischer Komorbidität und Ethnizität bei adipösen Kindern und Jugendlichen mit Migrationshintergrund

Die Bedeutung der ethnischen Herkunft für das Risiko ein metabolisches Syndrom und insbesondere einen Typ 2 Diabetes zu entwickeln wurde in den USA bereits in den 1980er Jahren erkannt, insbesondere durch die extrem hohen Prävalenz von Typ 2 Diabetes bei Menschen indianischer und afrikanischer Abstammung (Valsania & Micossi 1994). Für Europa wurden vergleichbare ethnische Risikogruppen bisher nicht identifiziert, nicht zuletzt aufgrund der ethnischen Vielfalt.

In der Einleitung wurde bereits dargestellt, dass Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund in Deutschland ein ca. doppelt so hohes Risiko haben, im Alter von 3 bis 17 Jahren adipös zu sein, im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen ohne Migrationshintergrund (Kurth & Schaffrath Rosario, 2007). Diese Adipositas wird aber von vielen betroffenen Eltern nicht als gesundheitliches Problem wahrgenommen und/oder die eigenen Möglichkeiten der Einflussnahme durch Verhaltensänderung werden eher gering eingeschätzt. Bezogen auf die Vorstellungen zu Gesundheit und Krankheit wird eher von einem schicksalhaften Verlauf ausgegangen (Candib 2007).

Da in der multiethnischen klinische Kohorte adipöser Kinder und Jugendlicher der Charité Universitätsmedizin Berlin bei ca. 50% ein Migrationshintergrund besteht war es naheliegend zu untersuchen inwieweit ein Zusammenhang zwischen ischer Komorbidität und Ethnizität bei adipösen Kindern und Jugendlichen besteht. Da Familien mit Migrationshintergrund signifikant schwieriger therapeutisch erreicht werden können, ist diese Fragestellung durchaus handlungsrelevant.

(Die folgende Publikation ist im Druckexemplar enthalten oder online erhältlich.)

The influence of migration background and parental education on childhood obesity and the metabolic syndrome.

Dannemann A, Ernert A, Rücker P, Babitsch B, **Wiegand S.**

Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2011

May;54(5):636-41.

2.2.5. Der Effekte von Metformin auf die Insulinresistenz bei adipösen Kindern und Jugendlichen mit Insulinresistenz- eine randomisierte kontrollierte Studie

Metformin ist neben Insulin das einzige zugelassene Antidiabetikum für die Therapie eines Typ 2 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. Darüber hinaus wurde und wird es in erheblichem Umfang „off label“ adipösen Jugendlichen insbesondere im Bereich der Gynäkologie und Inneren Medizin verordnet (Bufani et al., 2011; Hsia et al., 2012). Die größte Gruppe sind dabei jugendliche Mädchen im Alter von 16 bis 18 Jahren mit Verdacht auf eine Hyperandrogenämie.

Der Effekt von Metformin bei adipösen Jugendlichen mit Insulinresistenz und/oder gestörter Glukosetoleranz ist in Studien uneinheitlich. Allerdings wurden zumeist Metformin und Lifestyle-Intervention alternativ eingesetzt. Behandlungsrelevant aus unserer Sicht war jedoch die Frage nach dem Nutzen einer zusätzlichen Metformingabe nach bis dato erfolgloser Lifestyle-Intervention bei fortbestehender Insulinresistenz („ad on“-Design).

(Die folgende Publikation ist im Druckexemplar enthalten oder online erhältlich.)

Metformin and placebo therapy both improve weight management and fasting insulin in obese insulin-resistant adolescents: a prospective, placebo-controlled, randomized study.

Wiegand S., l'Allemand D., Hübel H., Krude H., Bürmann M., Martus P., Grüters A., Holl R.W.

European Journal of Endocrinology. 163; 2010:585-92

2.3. Endokrine Aspekte der Gewichtsregulation bei adipösen Kindern und Jugendlichen- 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase

Die 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 (11 β -HSD1) vermittelt die Aktivierung von Kortison zu Kortisol und ist insbesondere in der Leber und im Fettgewebe lokalisiert. Da es phänotypisch eine deutliche Überlappung zwischen einem Hyperkortisolismus (Cushing-Syndrom) und einem Metabolischen Syndrom gibt (z. B. viszerale Adipositas, Insulinresistenz, Dyslipidämie) war es naheliegend, die Bedeutung dieses Enzyms im Bezug auf die Entwicklung einer Adipositas zu untersuchen.

(Die folgende Publikation ist im Druckexemplar enthalten oder online erhältlich.)

Reduced 11beta-hydroxysteroiddehydrogenase type 1 activity in obese boys.

Wiegand S., Richardt A., Remer T., Wudy S.A., Tomlinson J.W., Hughes B., Grüters A., Stewart P.M., Strasburger C.J., Quinkler M.

European Journal of Endocrinology 157; 2007:319-24.

3. Diskussion der Ergebnisse und behandlungsrelevanter Schlussfolgerungen

3.1. Genetische Grundlagen der Gewichtsentwicklung

In welchem Verhältnis Umwelteinflüsse einerseits und die genetische Veranlagung andererseits bei der Entstehung von Übergewicht und Adipositas zum Tragen kommen- mit dieser Frage beschäftigen sich unterschiedliche Forschungsansätze seit vielen Jahrzehnten. Unumstritten ist allerdings die Tatsache, dass die Zunahme der Häufigkeit alleine den veränderten Umweltbedingungen zuzuschreiben ist, da sich genetische Veränderungen nach heutiger Vorstellung nur über viel längere Zeiträume manifestieren.

Zwillings-, Familien- und Adoptionsstudien versuchten bereits lange vor der Entwicklung molekulargenetischer Methoden bis hin zu den genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) das Verhältnis zwischen Heritabilität und Umwelt für einzelne Merkmale und Krankheiten zu klären. Die mathematischen Modelle basieren im Prinzip alle auf der Grundannahme, dass die Gene von eineiigen Zwillingen zu 100% (Korrelationskoeffizient; $r=1$) übereinstimmen, die von zweieiigen Zwillingen und Geschwistern zu 50% ($r=0,5$). Darüber hinaus wird postuliert, dass Geschwister, die in der gleichen familiären Umgebung aufwachsen, den gleichen Umweltfaktoren ausgesetzt sind ($r=1$). Longitudinale Daten von großen Zwillings- und Familien-Kohorten, z. B. zur Längen- und Gewichtsentwicklung, werden dann in spezifische mathematische Modelle eingebracht und erlauben damit eine Abschätzung der Heritabilität der Gewichtsentwicklung:

In einem systematischen Review von 9 Zwillings- und 5 Adoptionsstudien (Silventoinen et al., 2010) wurde gezeigt, dass die genetischen Faktoren auf die Gewichtsentwicklung bis zum Alter von 18 Jahren einen größeren Einfluss haben als die Umweltfaktoren. Ein moderater Effekt von Umweltfaktoren wurde lediglich bis zum Alter von 13 Jahren gefunden, nicht jedoch für Jugendliche > 13 J.. Daraus wurde die Hypothese abgeleitet, dass es Eltern bis zur Pubertät eher gelingt das Ernährungs- und Bewegungsverhalten ihrer Kinder zu beeinflussen, ab der Pubertät dieser Einfluss schwindet und die BMI-Kurve der Jugendlichen zum „genetisch programmierten“

Sollwert zurückkehrt, auch durch pubertäre Verhaltensänderungen. In allen Adoptionsstudien korreliert der BMI der Kinder und Jugendlichen signifikant stärker mit dem BMI ihrer leiblichen Eltern als mit dem BMI ihrer Adoptiveltern.

Der genetische Einfluss auf die Gewichtsentwicklung („Tracking“) setzt sich bis in das Erwachsenenalter fort. Silventoinen & Kaprio (2009) vergleichen 13 longitudinale Zwillings- und Familienstudien zum Gewichtsverlauf (5 im Kindes- und Jugendalter; 8 im Erwachsenenalter). Dabei zeigt sich ein starker genetischer Einfluss in der Lebensspanne von der frühen Kindheit bis in das junge Erwachsenenalter (57 – 86% Heritabilität). Für das spätere Erwachsenenalter ist die Datenlage heterogener (24 – 70 % Heritabilität). Die unterschiedliche Ausprägung von Gen-Umwelt-Interaktionen im Erwachsenenalter ist ein mögliches Erklärungsmodell.

In einer älteren, aber viel beachteten Zwillingsstudie untersuchten Stunkard et al. (1990) bei eineiigen erwachsenen Zwillingen die Korrelation des BMI der jeweiligen Zwillingspaare. Von 247 eineiigen Zwillingspaaren waren 93 getrennt voneinander aufgewachsen und 154 gemeinsam. Der Intrapaar-Korrelationskoeffizient für diejenigen Zwillingspaare, die getrennt aufgewachsen waren, betrug $r=0.70$ für die männlichen und $r=0.66$ für die weiblichen Zwillingspaare. Dieses „Studiendesign“ erlaubt am eindeutigsten die Trennung von genetischen und Umweltfaktoren, z. B. auf das Körpergewicht.

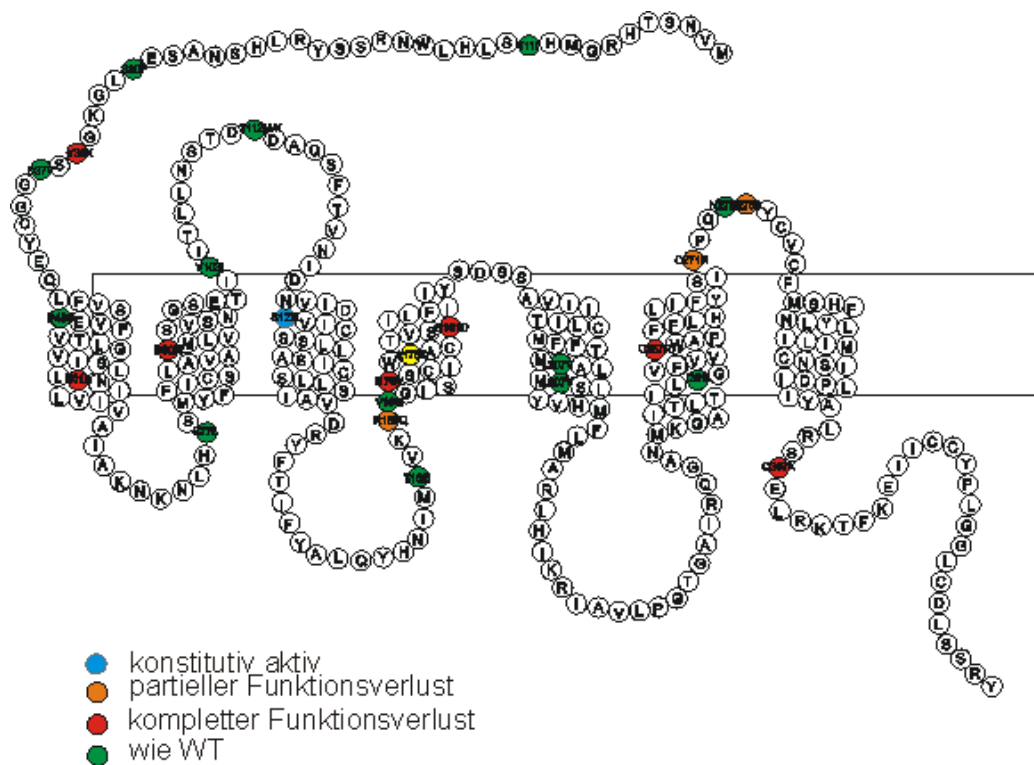
Die genannten populationsgenetischen Daten sollen nur exemplarisch den relevanten Einfluss der genetischen Disposition auf die lebenslange Gewichtsentwicklung und damit auch auf die Entstehung von Übergewicht und Adipositas illustrieren. Mit der Weiterentwicklung der Molekulargenetik begann auch für diesen Phänotyp die intensive Suche nach Kandidaten- und Risikogenen, nicht zuletzt mit dem Ziel über ein besseres Verständnis der molekularen Zusammenhänge einer effektiven pharmakologischen Intervention näher zu kommen.

3.2. Neue Ergebnisse aus molekulargenetischen Untersuchungen und Genomweiten Assoziationsstudien (GWAS)

Bereits vor der Entwicklung hocheffizienter Sequenzieretechniken und damit der Möglichkeit genomweite Assoziationsstudien durchzuführen (Manolio et al., 2009; Brookfield 2010), konnten durch die molekulargenetische Entschlüsselung monogener Adipositasformen wesentliche Erkenntnisse zu gewichtsrelevanten Genen und deren Funktion gewonnen werden. Diese seltenen genetischen Varianten (<1% in der Normalpopulation) zeichnen sich neben einer niedrigen Prävalenz durch eine große Effektstärke bezüglich des Phänotyps aus. So finden sich bei Kindern und Jugendlichen mit frühmanifeste Adipositas und gestörtem Sättigungsempfinden in ca. 5% funktionell relevante Mutationen im MC4-Rezeptor-Gen (Biebermann et al. 2003, Krude et al. 2003, Hinney et al. 2006). Dabei ist der Leptin-Melanocortin-Regelkreis, nach heutigem Wissenstand eine Schlüsselstelle der zentralen Appetitregulation, in seiner Funktion erheblich beeinträchtigt. Ca. 90 Mutationen sind beschrieben, zumeist „Missense Mutations“. Bei homozygoten Merkmalsträgern ist der klinische Phänotyp schwerwiegender als bei heterozygoten, allerdings mit erheblicher Variabilität innerhalb betroffener Familien (Farooqi et al. 2003). Neben der frühmanifesten Adipositas aufgrund gestörter Appetitregulation zeigen die betroffenen Kinder und Jugendlichen eine Hyperinsulinämie mit Insulinresistenz, sowie eine Wachstumsbeschleunigung mit Akzeleration des Skelettalters bei gleichzeitig reduzierter Wachstumshormonsekretion (Martinelli et al. 2011).

In unserer Klinik wurde bis Ende 2011 bei 1.566 frühmanifest adipösen Kindern und Jugendlichen eine molekulargenetische Untersuchung des MC4-Rezeptors durchgeführt. Bei 5,5 % (n=87) wurden Mutationen nachgewiesen, bei 1,72 % waren diese funktionell relevant (n=14 partieller Funktionsverlust; n=13 kompletter Funktionsverlust; s. auch Abb. 2). Am häufigsten waren folgende Mutationen: S127L (n=5), S127L/V103I (n=4), Y35X/D37V (n=3). Bei 3,7 % fanden sich Polymorphismen bzw. protektive Varianten (n=29 V103I; n=13 I251L; n=4 V166T). Die Prävalenz von Mutationen mit Funktionsverlust in dieser großen pädiatrischen Kohorte stimmt damit genau mit der Prävalenz in einer weiteren großen europäischen Kohorte überein (Stutzmann et al., 2008).

Abbildung 2: Mutationen im MC4-Rezeptor bei 1566 frühmanifest adipösen Kindern und Jugendlichen (mit freundlicher Genehmigung von H. Biebermann)



In Populationsstudien ist dieser Effekt ebenfalls nachweisbar; bei Frauen ist er deutlich stärker als bei Männern: Der BMI heterozygote Träger von funktionell relevanten Mutationen (Risikoallelen) des MC4-R liegt im mittleren Lebensalter 9,5 kg/m² (Frauen) bzw. 4,0 kg/m² (Männer) höher im Vergleich zur Gruppe ohne Risikoallele (Dempfle et al., 2004).

Es überrascht daher nicht, dass Varianten im Bereich des MC4-R auch in GWAS mit Übergewicht/Adipositas assoziiert sind. Dabei werden eine Vielzahl von genetischen Varianten identifiziert, in der Regel Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), also der Austausch einzelner Aminosäuren. Diese SNPs sind wesentlich häufiger zu finden, im

Vergleich zu Mutationen wie z. B. bei der monogenen Adipositas (MC4-R), haben aber eine viel geringere Effektstärke im Bezug auf den Phänotyp. Vielfach ist die Funktion der so gefundenen Genorte noch nicht vollständig geklärt und erfordert weitergehende Untersuchungen z. B. in vitro oder in Knock out-Modellen.

In der unter 2.1. dargestellten genomweiten Assoziationsstudie wurden 250.000 Individuen untersucht, um neue Gene bzw. Genorte zu identifizieren, die mit der Regulation des Körpergewichts assoziiert sind (Speliotes et al., 2010). Neben 14 bekannten wurden 18 neue gefunden, die in ihrer Gesamtheit 1,45 % der interindividuellen Variabilität des Körpergewichts erklären. Besonders an dieser GWAS war der relativ hohe Anteil an pädiatrischen Kohorten. So wurden z. B. 1840 Mädchen aller Gewichtsklassen (10 bis 15 Jahre; Schulkohorte) und 1587 adipöse Kinder und Jugendliche (0 bis 18 Jahre; klinische Kohorte) aus Berlin und Brandenburg mit einer ausführlichen Phänotypisierung in diese GWAS eingebracht. Neben bekannten SNPs im Bereich des FTO- und MC4-R-Gens wurde eine neue Assoziation zum GIP-Rezeptor gefunden. Für den missense SNP (rs1800437, p.Glu345Gln) besteht eine deutliche Assoziation mit dem BMI (LD $r^2=0.83$). Damit wurde erstmalig auf Ebene einer GWAS die Verbindung von Übergewicht/Adipositas mit dem Inkretin-System und damit zu diesem Bereich der Glukoseregulation gezeigt. Es ist im Moment noch nicht zu beurteilen, ob sich daraus in Zukunft eine Erweiterung des therapeutischen Spektrums ergeben wird, allerdings erscheint es durchaus möglich:

Inkretine sind aus der Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus bei Erwachsenen nicht mehr wegzudenken und werden in verschiedenen Kombinationen z. B. mit Sulfonylharnstoffen, Metformin aber auch Insulin (in Studien) eingesetzt. Dabei kommen entweder Inkretin-Mimetika (GLP-1-Analoga; Exenatide) zum Einsatz, oder aber Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren (DPP-4), die die rasche Inaktivierung von GIP und GLP-1 (physiologische Halbwertszeit 5 bzw. 3 Minuten) verhindern (Yabe & Seino 2011; Ussher & Drucker 2012).

In einer kleinen randomisierten, kontrollierten Pilotstudie wurde bei extrem adipösen, nicht diabetischen Kindern/Jugendlichen (n=12; 9 bis 16 Jahre) nach einer 3-monatigen Exenatide-Behandlung sowohl eine signifikante Gewichtsreduktion, als auch

eine Verbesserung der Glukosetoleanz und Reduzierung des Nüchtern-Insulinspiegels gesehen (Kelly et al., 2011).

In ähnlicher Weise wurde in experimentellen Studien versucht, den Leptin-Melanocortin-Regelkreis zu beeinflussen, um ein verbessertes Sättigungsempfinden und damit auf „zentralem Weg“ eine Beeinflussung der Adipositas zu erreichen. Mehrere MC4-Rezeptor-Agonisten sind entwickelt und entsprechend im Tiermodell getestet worden (Emmerson et al., 2007; Kumar et al., 2009; Kievit et al., 2012). Bisher stehen jedoch der Gewichtsreduktion erhebliche Nebenwirkungen der Substanzen, insbesondere eine Steigerung des Blutdrucks und der Herzfrequenz, gegenüber. Grundsätzlich waren und sind aber sowohl die molekulargenetische Aufklärung monogener Adipositas, als auch die Ergebnisse der GWAS hilfreich. Sie verbessern unser Verständnis der Gewichtsregulation und des Stoffwechsels und bieten damit eine Grundlage für die Weiterentwicklung pharmakologischer Ansätze in der Adipositas-Therapie, zusätzlich zur Lifestyle-Intervention.

Tabelle 1 enthält eine Auswahl von Genorten, für die in großen pädiatrischen Kohortenstudien und Metaanalysen eine Assoziation mit dem BMI bzw. dem Körpergewicht gezeigt wurden und zu deren Funktion bereits Informationen vorliegen.

Tabelle 1: Genorte mit Assoziation zu Übergewicht/Adipositas in pädiatrischen Kohorten (modifiziert nach Manco & Dallapicallo 2012)

| Genort | Lokalisation | Funktion/ Expression |
|-----------|--------------|---|
| ADCF5 | 3q13.2-q21 | <i>Adenylate cyclase 5</i> : Signal-Vermittlung G-Protein-gekoppelter Rezeptoren über die Synthese von cAMP als „Second messenger“. |
| BDNF | 11p4 | <i>Brain-derived neurotrophic factor</i> : Codiert für einen neuronalen Wachstumsfaktor der kortikalen Neuronen; Expression insbesondere im ventromedialen Hypothalamus (reguliert durch Ernährungsstatus und Aktivität des MC4-R). |
| ETV5 | 3q27 | <i>Ets variant gene 5</i> : Transkriptionsfaktor mit Bedeutung insbesondere für das fetale Wachstum. |
| FTO | 16q12 | <i>Fat mass-and obesity-associated gene</i> : Zellkern-Protein mit Expression insbesondere im Hypothalamus; möglicher Einfluss auf DNA- bzw. RNA-Demethylierung |
| GNPDA2 | 4q12 | <i>Glucosamine-6-phosphatase deaminase 2</i> : Konversion von D-Glucosamine-6-phosphate zu D-Fruktose-6-phosphate und Ammonium (reversibel). |
| KCNJ11 | 11p15.1 | <i>Potassium inwardly rectifying channel, subfamily J, member 11</i> : das Genprodukt ist Membranprotein an der Struktur des Kaliumkanals beteiligt (Expression ubiquitär). |
| KCTD15 | 19q13 | <i>Potassium channel tetramerization domain containing 5 gene</i> : Expression insbesondere in der Hypophyse; beteiligt an Glykoprotein und Glykolipidstoffwechsel, funktionell relevant bereits in der Embryonalentwicklung. |
| MC4R | 18q21 | <i>Melanocortin Rezeptor 4</i> : Expression im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus; Stimulation durch α -MSH aus dem Nucleus arcuatus (Leptin-Melanocortin-Pathway). |
| NEGR1 | 1p31 | <i>Neuronal growth regulator 1-gene</i> : Codiert für ein Protein aus der Immunoglobulin Superfamily; beteiligt an Gehirnentwicklung (moduliert die Zelladhäsion). |
| SH2B1 | 16p11.2 | <i>Scr-homology-2 (SH2) domain containing putative adapter protein 1</i> : Aktivierung von Kinasen |
| TFAP2B | 6p12 | <i>Transcription factor AP-2 β</i> : Bindung an spezifischen DNA-Sequenzen; dadurch Einfluss auf Zelldifferenzierung, z. B. in Fettgewebe |
| TNJK/MSRA | 8p23.1 | Ubiquitär vorhanden; wahrscheinlich verantwortlich für zelluläre Reparatur-Mechanismen (z.B. nach oxidativem Stress). |

3.3. Das pathophysiologische Konzept des Metabolischen Syndroms bei Kindern und Jugendlichen

Die Kombination aus mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren wurde erstmalig bereits in den 1920er Jahren in Leipzig von E. Kylin (Kylin 1923) beschrieben, nämlich ein Patient mit Gicht, Hypertonus und Hypertonie. Später wurde der Zusammenhang mit der Adipositas deutlich (Albrink & Meigs 1965) und in seiner aus heutiger Sicht schon fast historischen „Banting Lecture“ 1988 definierte Reaven (Reaven 1988) das „Syndrome X“ als metabolische Komplikation bei Patienten mit Insulinresistenz: Abdominale Adipositas, Hypertonie, Hyperlipidämie und Hyperglykämie. Da dieses „Cluster“ insbesondere bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz und Typ 2 Diabetes zu finden war, postulierte er bereits damals eine zentrale pathophysiologische

Bedeutung der Insulinresistenz, sowohl speziell für die Entstehung des Typ 2 Diabetes, als auch darüber hinaus als Grundlage kardiovaskulärer Erkrankungen. Dieser vermutete Zusammenhang wurde vielfach wissenschaftlich bestätigt (Ross 1993). Seither gibt es eine fortlaufende Diskussion zur Definition des metabolischen Syndroms (Batsis et al. 2007). Grundsätzlich gibt es 2 unterschiedliche Sichtweisen, die den jeweiligen Definitionen zugrunde liegen: Der zentralen Bedeutung der Insulinresistenz wird in den WHO-Definitionen des Metabolischen Syndroms Rechnung getragen (Alberti & Zimmet 1998; Alberti et al. 2005), wogegen z. B. die Definitionen des National Cholesterol Education Program (NCEP) oder der International Diabetes Foundation (IDF) die Insulinresistenz nicht enthalten und auch eine Risikokonstellation ohne Störung des Kohlenhydratstoffwechsels als Metabolisches Syndrom einstufen (Executive summary NCEP 2001; s. auch Tab. 2).

Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen kommt hinzu, dass alters- und geschlechtsspezifische Grenzwerte zugrunde gelegt werden müssen, die aber nicht für alle metabolischen Faktoren vorliegen, nicht zuletzt aufgrund fehlender Evidenz. Die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei adipösen Kindern und Jugendlichen variiert deshalb erheblich in Abhängigkeit der verwendeten Definition (Golley et al. 2006, l'Allemand 2010). So differierte die Prävalenz bei 1205 adipösen europäischen Kinder und Jugendlichen (mittlerer BMI 27,3 kg/m²; mittleres Alter 11,8 Jahre) und der Verwendung von 8 unterschiedlichen Definitionen zwischen 6 und 39 % (Reinehr et al. 2007).

Sowohl aus pathophysiologischer, als auch aus pädiatrisch-endokrinologischer Sicht erscheint die Berücksichtigung der Insulinresistenz unbedingt gegeben. Ansonsten besteht gerade für adipöse Jugendliche die Gefahr das kardiovaskuläre Risiko zu unterschätzen (Kurtoglu et al. 2012). Die Möglichkeiten einer validen Bestimmung der Insulinresistenz im klinischen Setting sind jedoch limitiert (s. 3.1.1.); es besteht eine hohe intraindividuelle Variabilität. Darüber hinaus ist „Gold Standard“, ein hyperinsulinämischer-euglykämischer Clamp, in der klinischen Routine nicht durchführbar.

Tabelle 2: Exemplarische Darstellung von zwei unterschiedlichen Definitionen des Metabolischen Syndroms

| US National Cholesterol Education Program (NCEP) mindestens 3/5 Kriterien | World Health Organisation (WHO) * +2 Kriterien |
|--|---|
| Nüchtern-Plasma-Glukose 110-125 mg/dl | Insulin-Resistenz*, IGT*, Typ 2 Diabetes* |
| Bauchumfang: >102 cm ♂ >88 cm ♀ | BMI > 30 kg/m ² W/H-Ratio >9.0♂, >0.85♀ |
| TG: ≥150 mg/dl HDL (mg/dl): <40 ♂, <35 in ♀ | TG: ≥150 mg/dl HDL (mg/dl): <35 ♂, <39 in ♀ |
| Blutdruck ≥130/85 mmHg | Blutdruck ≥140/90 mmHg (Mikroalbuminurie ≥20 µg/min) |

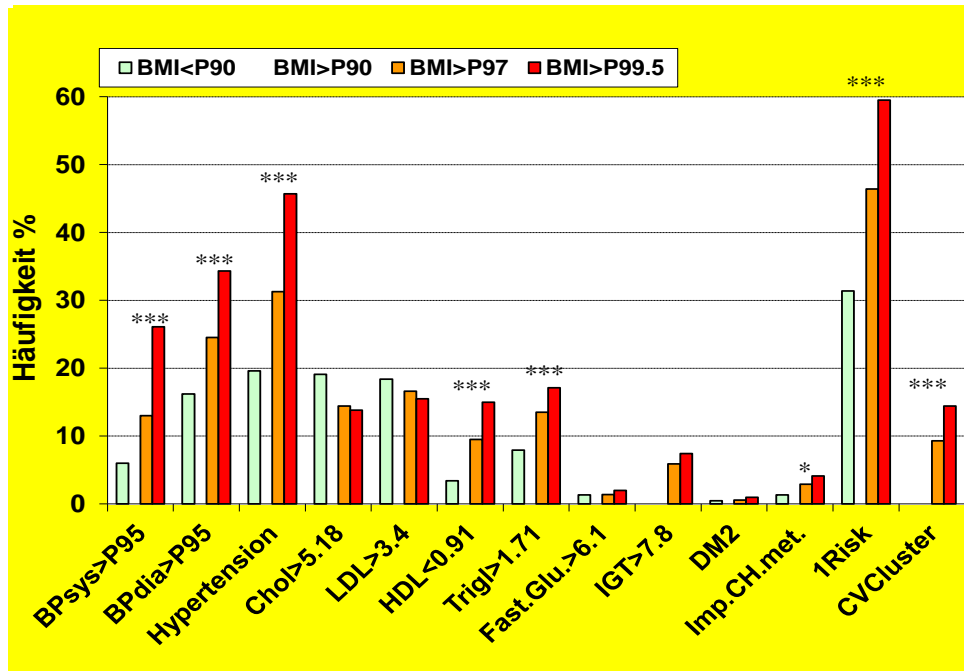
3.4. Prävalenz und Bedeutung der Komponenten des Metabolischen Syndroms

Die metabolische Komorbidität der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen (s. auch Abb. 3) ist entscheidend für die Gesamtmorbidität und langfristig für das kardiovaskuläre Risiko der Patienten auch im Erwachsenenalter. Einige große epidemiologische Studien, deren Beobachtungszeitraum bereits im Kindesalter begonnen hat, konnten dies eindrucksvoll zeigen.

In Europa werden z. B. in der „Young Finn Study“ 2625 Individuen ab dem Kleinkindalter bis aktuell ca. 30 Jahre beobachtet. Neben dem Einfluss von kindlicher Adipositas konnten Juhola et al. (2012) 29 neue SNPs identifizieren, die mit einem erhöhten Hypertonusrisiko im Erwachsenenalter assoziiert sind. Der prädiktive Wert erhöht sich zusätzlich, wenn ungünstige Ernährung (vermehrter Fett-, Zucker- und Salzgehalt) und Inaktivität im Kindesalter, sowie eine positive Familienanamnese bezüglich Hypertonus einbezogen werden. Die so gewonnenen epidemiologischen Hinweise auf Gen-Umwelt-Interaktionen werden in Zukunft mit neuen genetischen Untersuchungsmethoden (Next generation sequencing) weiter analysiert. Damit

verbunden ist auch die Hoffnung, neue Zugänge zu kausalen Therapieoptionen zu finden, auch im Hinblick auf medikamentöse Interventionen (Deboer 2012).

Abbildung 3: Kardiovaskuläre Risikofaktoren in einer europäischen Kohorte mit 26.008 übergewichtigen und adipösen Kindern/Jugendlichen



Modifiziert nach l'Allemand et al. (2008); Lipidwerte in mmol/L; * p<0.01, *** p< 0.001

3.4.1. Gestörte Glukosetoleranz, Typ 2 Diabetes und Risikomarker

Parallel zur Prävalenz-Zunahme der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen kam es in den letzten Jahrzehnten zu einer deutlichen Steigerung bei den Adipositas-bedingten Folgeerkrankungen. Insbesondere wurde dies für den Typ 2 Diabetes mellitus bei Jugendlichen in den USA gesehen, die eine afrikanische, hispanische oder indianische Abstammung haben. Bei den Diabetes-Manifestationen beträgt der Typ 2 Diabetes-Anteil in diesen Riskogruppen mittlerweile 20-45 % (Pinhas-Hamiel & Zeitler 2005). Vergleichbare ethnische Riskogruppen sind bisher für Europa nicht identifiziert. Hier ist zwar auch ein Anstieg der Fälle zu beobachten, allerdings beträgt der Typ 2-Anteil an Diabetes-Manifestationen bei Kindern und Jugendlichen < 10 % (Awa et al., 2012). Repräsentative Zahlen gibt es nicht; wegen des langfristig symptomarmen Verlaufs und

der geringen Inanspruchnahme medizinischer Versorgung von Familien mit Migrationshintergrund und/oder niedrigem Sozialstatus (Risikogruppen für Jugendliche mit extremer Adipositas) ist eine erhebliche Dunkelziffer möglich. In klinischen Kohorten adipöser Jugendlicher in Deutschland liegt die Prävalenz des Typ 2 Diabetes bei ca. 1 % (L'Allemand et al., 2008). Nach einer populationsbasierten Schätzung besteht bei 2,3/100.000 Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 20 Jahren ein Typ 2 Diabetes, im Gegensatz zu 110/100.000 Fällen von Typ 1 Diabetes im Alter von 0 bis 14 Jahren in derselben Region (Neu et al. 2009). Demnach müsste bei 5.000 bis 10.000 adipösen Kindern und Jugendlichen ein manifester Typ 2 Diabetes bestehen, allerdings sind aktuell in den pädiatrischen Diabetes- und Adipositas-Registern (APV: Adipositas-Patienten-Verlaufsdokumentation www.a-p-v.de; DPV: Diabetes-Patienten-Dokumentation www.d-p-v.de) weniger als 1.000 Patienten < 18 Jahren mit Typ 2 Diabetes erfasst. Dies ist ein weiterer Hinweis auf eine relevante Dunkelziffer und unterstreicht die Notwendigkeit einer gezielten Diagnostik einschließlich Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests bei extrem adipösen Jugendlichen (>P 99,5), sowie bereits bei adipösen (>P 97) mit positiver Familienanamnese für einen Typ 2 Diabetes (Eltern- und Großelterngeneration) und/oder zusätzlichen Risikofaktoren, wie z. B. eine Insulinresistenz, kombinierte Fettstoffwechselstörung oder Fettlebererkrankung. Ansonsten werden annähernd 70% mit IGT übersehen (Wiegand et al., 2004; Wiegand et al. 2005). Diese Evidenz hat Eingang in die S2-Leitlinien zu Diagnostik der Komorbidität bei adipösen Kindern und Jugendlichen gefunden (s. auch S2-Leitlinien der AGA; www.a-g-a.de).

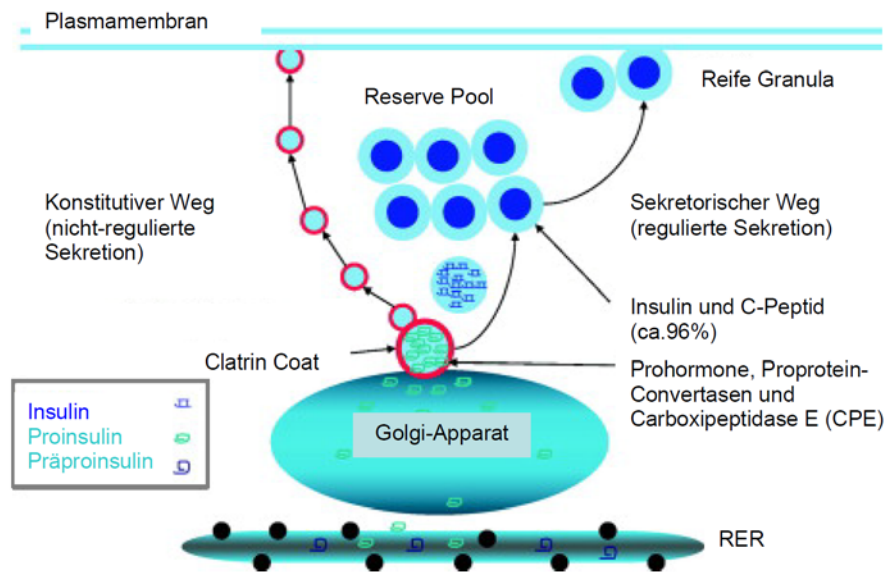
Mit einer frühzeitigen Diagnostik steigt die Wahrscheinlichkeit, dass bereits durch Gewichtskonstanz oder moderate Gewichtsreduktion eine Verbesserung des Stoffwechsel ohne zusätzliche orale Medikation (Metformin) oder Insulin-Therapie zu erreichen ist (Wiegand 2005; Kleber et al., 2011; Körner et al., 2012).

In diesem Zusammenhang ist eine pathologische Insulin-Resistenz im Rahmen der Adipositas (mit viszeraler Fettakkumulation) die erste metabolische Veränderung auf dem Weg zum Typ 2 Diabetes. In der Folge entwickelt sich ohne Intervention bei weiterer Gewichtszunahme eine Funktionseinschränkung der pankreatischen β -Zellen (β -Zell-Versagen) mit der Entstehung einer gestörten Glukosetoleranz bis hin zum

manifesten Typ 2 Diabetes. Bei Jugendlichen verläuft diese Progression wahrscheinlich rascher als bei Erwachsenen (Ferrannini et al., 2009), auch bedingt durch einen additiven Effekt der physiologischen Insulin-Resistenz (Allard et al., 2003) und höhere Wachstumshormonspiegel während der Pubertät (Giannini & Caprio 2012). Deshalb ist die zusätzliche Bestimmung der Insulin-Resistenz als frühem Risikomarker für einen Typ 2 Diabetes wünschenswert, in der Praxis aber nur unter Berücksichtigung der Limitierungen sinnvoll: Die Insulin-Sensitivität unterliegt einer erheblichen intraindividuellen Variabilität und ist z. B. vom Energie- und Kohlenhydratgehalt der Ernährung, sowie der physikalischen Aktivität in den Tagen vor der Untersuchung abhängig. „Gold Standard“ zur Messung der Insulin-Sensitivität ist ein euglykämische-hyperinsulinämischer Clamp, der aufgrund des hohen Aufwandes auch in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen nur eingeschränkt durchführbar ist. Eine gute Näherung bei vergleichsweise minimalem Aufwand bieten Insulin-Resistenz-Indizes, insbesondere der HOMA-Wert (Nüchtern-Insulin [mU/L] x Nüchtern-Blutglukose [mmol/L] / 22,5), mit einer guten Korrelation zu Clamp-Werten in unterschiedlichen Studien. Da die klinische Aussagekraft für individuelle Therapieentscheidungen nicht gegeben ist, sollten auch diese Bestimmungen nur in klinischen Studien erfolgen (Consensus-Statement aller inhaltlich beteiligten Fachgesellschaften in: Levy-Marchal et al., 2010).

Die Adipositas-bedingte Insulinresistenz erfordert eine vermehrte Insulin-Sekretion und -Freisetzung aus den pankreatischen β -Zellen. Der Syntheseweg ist in Abbildung 4 schematisch dargestellt. Eine Aktivierung der Sekretion erfolgt primär über einen Anstieg der Blutglukosekonzentration, aber auch sekundär durch gastrointestinale Hormone, wie z. B. GIP oder GLP-1 (in geringem Maße induzieren auch Aminosäuren und Fettsäuren eine Insulinausschüttung; s. auch Ussher & Drucker 2012). Da eine Einschränkung der β -Zellfunktion zusätzlich zur Insulinresistenz den entscheidenden pathophysiologischen Schritt zur Manifestation eines Typ 2 Diabetes darstellt, sind die Produkte der Insulin-Prozessierung interessante Surrogat-Marker.

Abbildung 4: Syntheseweg vom Präproinsulin zum Insulin in den β -Zellen des Pankreas



Präproinsulin wird im rauen endoplasmatischen Retikulum (RER) synthetisiert und durch Abspaltung des Signalpeptids und Faltung in Proinsulin überführt. Es erfolgt dann der Transport zum Golgi-Apparat und die Speicherung in unreifen sekretorischen Granula. Die sekretorischen Granula reifen bis zur Sekretion des Granulums, indem Calciumionen und die mitverpackten Enzyme die Umwandlung von Proinsulin zu Insulin und C-Peptid bewirken. Parallel dazu wird ein Teil des Proinsulins über die nicht-regulierte Sekretion (konstitutiver Weg) abgegeben. (Abb. von Berghes 2011; modifiziert nach Steiner 2000)

Die Konversion von Proinsulin zu Insulin erfolgt durch die kombinierte Wirkung von zwei Proprotein-Convertasen und Carboxipeptidase E in den sekretorischen Granula. Allerdings werden auch bei Stoffwechselgesunden ca. 3% nicht vollständig konvertiert, sondern als Proinsulin-Spaltprodukte (Des64,65-Proinsulin und Des31,32-Proinsulin) sezerniert. Aufgrund der längeren Halbwertszeit des Proinsulins entspricht dies ca. 10% des immunologisch aktiven Insulins im Serum, sodass bei der Bewertung von Analysen jeweils der Grad der Kreuzreaktion Insulin/Proinsulin berücksichtigt werden muss (Thomas 2008). In den Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe wurde deshalb zur Bestimmung der Serum-Insulinkonzentrationen ausschließlich ein Insulin-Assay mit möglichst geringer Kreuzreaktivität zu Proinsulin verwendet (<3%).

Die Zunahme der Insulinsekretion bei Insulinresistenz ist durch die Kapazität der Carboxipeptidase E limitiert und es kommt bei Überschreitung zu einer vermehrten

Ausschüttung von Proinsulin. Erhöhte Proinsulinspiegel oder eine erhöhte Proinsulin/Insulin-Ratio (PI/I-Ratio), nüchtern oder unter Glukosebelastung, werden als ein Zeichen der β -Zell-Dysfunktion interpretiert und teilweise im Zusammenhang mit gestörter Glukosetoleranz (IGT) und Typ 2 Diabetes gesehen. Die Datenlage für das Erwachsenenalter ist jedoch kontrovers (Stumvoll et al., 2001; Pfützer et al., 2004). In epidemiologischen Studien besteht eine Assoziation der Proinsulinkonzentration sowohl zur Insulinresistenz (Ferrannini et al., 2007), als auch zu anderen Komponenten des metabolischen Syndroms (Hyperlipidämie, Hypertonus; Haffner et al., 1993). Für adipöse Kinder und Jugendliche wurde gezeigt, dass eine signifikant erhöhte PI/I-Ratio bei Typ 2 Diabetes im Vergleich zur IGT besteht (Weiss et al., 2005). Allerdings sind die pädiatrischen Studien in diesem Bereich rar und die Ergebnisse aufgrund kleiner Fallzahlen schwierig zu interpretieren. Deshalb untersuchten wir PI und die PI/I-Ration in einer relativ großen Querschnittsuntersuchung bei 259 adipösen Kindern und Jugendlichen, sowohl nüchtern, als auch während eines OGTT:

Bei adipösen Jugendlichen mit IGT waren die PI/I-Ratio nüchtern und nach 30 Minuten im OGTT signifikant höher als bei adipösen Jugendlichen ohne IGT, sodass für diese Gruppe eine erhöhte PI/I-Ratio als Indikator einer Betazell-Dysfunktion gewertet wird (von Berghes et al., 2011). Allerdings können nur longitudinale Studien den prädiktiven Wert von PI für die Manifestation eines Typ 2 Diabetes bei adipösen Jugendlichen ermitteln.

3.4.2. Insulinresistenz- Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie

Die zentrale Rolle der Insulinresistenz für die Entstehung eines Metabolischen Syndroms und insbesondere für die Manifestation eines Typ 2 Diabetes wurde bereits dargestellt (s. 2.2.2. und 3.4.1.). Bei Erwachsenen entwickeln pro Jahr 5% der Adipösen mit gestörter Glukoseregulation einen Typ 2 Diabetes (Konversionsrate). Dies wurde in einem großen „Diabetes Prevention Program“ (DPP) in den USA mit 3234 Probanden ermittelt. Gleichzeitig konnte durch eine Randomisierung in Kontrollgruppe, Lifestyle-Interventionsgruppe und Metformingruppe (2x 850 mg/Tag) gezeigt werden, dass diese Konversionsrate sowohl durch Lifestyle-Intervention, als auch durch Metformin über 3 Jahre Beobachtungsdauer signifikant gesenkt werden konnte. Die

Lifestylegruppe hatte dabei noch einmal signifikant besser abgeschnitten als die Metformingruppe (Knowler et al., 2002). Für adipöse Kinder und Jugendliche mit gestörter Glukosetoleranz gibt es derartige Daten nicht. Da aber gerade während der Pubertät eine physiologische Insulinresistenz besteht (Allard et al., 2003), z. B. durch hohe Wachstumshormonspiegel, ist davon auszugehen, dass diese Altersgruppe bei gleichzeitig bestehender Adipositas und familiärer Diabetes-Disposition besonders gefährdet für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes ist.

Eine Kohorte mit 4857 Kindern indianischer Abstammung in den USA (geboren zwischen 1945 und 1984) wurde im Mittel 23,9 Jahre beobachtet und dabei regelmäßig bezüglich BMI, Glukosetoleranz, Blutdruck und Lipidstatus untersucht. Im Beobachtungszeitraum verstarben 3,4% der Kohorte (ohne äußere Einwirkung). Dabei war die Sterblichkeit im höchsten BMI-Quartil im Vergleich zum niedrigsten BMI-Quartil doppelt so hoch und im höchsten Quartil der Glukoseintoleranz 73% höher als im niedrigsten. Ein derartiger Einfluss auf die Mortalität war dagegen weder für den Blutdruck, noch für die Cholesterinwerte nachweisbar (Franks et al., 2010). Für eine Subgruppe dieser Kohorte (n=1604) wurden unterschiedliche Risikomodelle (Cox proportional hazard models) zur Vorhersage eines Typ 2 Diabetes gerechnet. Der BMI, die 0´- und 120´Minuten-Glukosekonzentration im OGTT, sowie das HDL-Cholesterin zeigten sich als unabhängige Prädiktoren für eine Diabetesmanifestation (Franks et al., 2007).

Diese Befunde machen deutlich, dass die metabolischen Folgen der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Risikogruppen bereits zu erheblicher Morbidität führen. Es war und ist deshalb naheliegend, eine sekundäre Prävention dieser Komorbiditäten anzustreben, insbesondere bei adipösen Jugendlichen, denen eine Gewichtsreduktion mittels multiprofessioneller Lifestyle-Intervention nicht gelingt. Im aktuellen Cochrane-Review zur Therapie adipöser Kinder und Jugendlicher (64 Studien mit 5230 Teilnehmenden) sind ein höheres Alter (>12 Jahre) und eine extreme Adipositas (BMI-SDS >2.5) Prädiktoren für den Misserfolg einer Lifestyle-Intervention (Oude Luttikhuis et al., 2009). Eine medikamentöse Therapieoption der Adipositas ist bekanntermaßen weder für Erwachsene noch für Kinder/Jugendliche gegeben (Viner et al., 2010). Deshalb wird die medikamentöse Beeinflussung der Insulinresistenz als sinnvolle

Strategie der Sekundärprävention für adipöse Jugendliche gesehen, die ein besonderes Diabetesrisiko aufweisen.

Das Biguanid Metformin wird weltweit als orales Antidiabetikum bei Typ 2 Diabetes am häufigsten verordnet (Saenz et al. 2005). Die antidiabetische Wirkung von Metformin ist primär durch eine Hemmung der hepatischen Glukoneogenese bedingt. Eine ganze Reihe sekundärer Effekte verstärken die Senkung der Glukosekonzentration. So kommt es z. B. durch die reduzierte Glukotoxizität zu einer verbesserten Glukoseaufnahme in Muskulatur und Fettgewebe, sowie zu einer gesteigerten Insulinprozessierung. Eine geringfügige Reduzierung des Appetits wird berichtet und steht möglicherweise im Zusammenhang mit leichten gastrointestinalen Nebenwirkungen, die in ca. 30% auftreten, aber selten zu einem Absetzen des Medikamentes führen (Hundal & Inzucchi 2003; Rotella et al., 2006). Bei langjähriger Anwendung kann ein Vitamin-B12-Mangel entstehen, sodass regelmäßige Spiegelkontrollen notwendig sind (de Jager et al., 2010). Als schwerwiegende Nebenwirkung kann es bei Nichtbeachtung der Kontraindikationen (eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion) zu einer Laktatazidose kommen; allerdings ergab eine Cochrane-Analyse großer klinischer Studien, dass unter Metforminbehandlung in 47.876 Patientenjahren kein Fall einer Laktatazidose beobachtet wurde (Salpeter et al., 2006). Im Gegensatz zu anderen oralen Antidiabetika, insbesondere im direkten Vergleich mit Thiazolidindionen hat Metformin den Vorteil, dass es statistisch nicht zu einer Gewichtszunahme führt. Allerdings kommen in der aktuellen Behandlung des Typ 2 Diabetes viele Medikamenten-Kombinationen zur Anwendung, was jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit ist.

In den letzten Jahren ist über die weitere Erforschung der AMP-aktivierten Protein-Kinase (AMPK) eine zusätzliche antikanzerogene Wirkung von Metformin beschrieben worden. Damit wurde das Wissen über das Wirkspektrum dieses seit ca. 90 Jahren bekannten Medikaments um einen extrem spannenden Aspekt erweitert (Del Barco et al., 2011; Brown et al., 2012). AMPK ist bekannt als Regulator des zellulären Metabolismus mit Einflüssen sowohl auf Enzymaktivitäten und Proteinsynthese, als auch auf DNA-Expression (Kola et al., 2006). Sowohl aus in vitro-Untersuchungen, als

auch aus in vivo-Beobachtungen lässt sich ableiten, dass der antikanzerogene Effekt von Metformin via AMPK-Aktivierung über verschiedene Wege möglich ist:

Die Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) von Tumorzellen ist für die Invasivität verantwortlich und wird u.a. durch 2 miRNA-Familien (miR-200 und let-7) kontrolliert. Unter Metformin sind diese miRNAs vermehrt nachweisbar (in vitro). Darüber hinaus kommt es zur Aktivierung verschiedener Tumor-Suppressor-Gene.

In 2 Metaanalysen kontrollierter Studien hat Metformin einen moderaten Effekt sowohl auf das Gewicht, als auch auf die Insulinresistenz bei adipösen Jugendlichen gezeigt, auch bei einer Randomisierung von Metformin gegen eine Lifestyle-Intervention (Park et al., 2009; Quinn et al., 2010). Entzündungsmediatoren (IL-6, TNF α , hsCRP) sind nach einer 3-monatigen Behandlung von adipösen, nicht-diabetischen Jugendlichen mit 500 mg Metformin/ Tag in einer kleinen kontrollierten Studie reduziert (n=26; Evia-Viscarra et al., 2012).

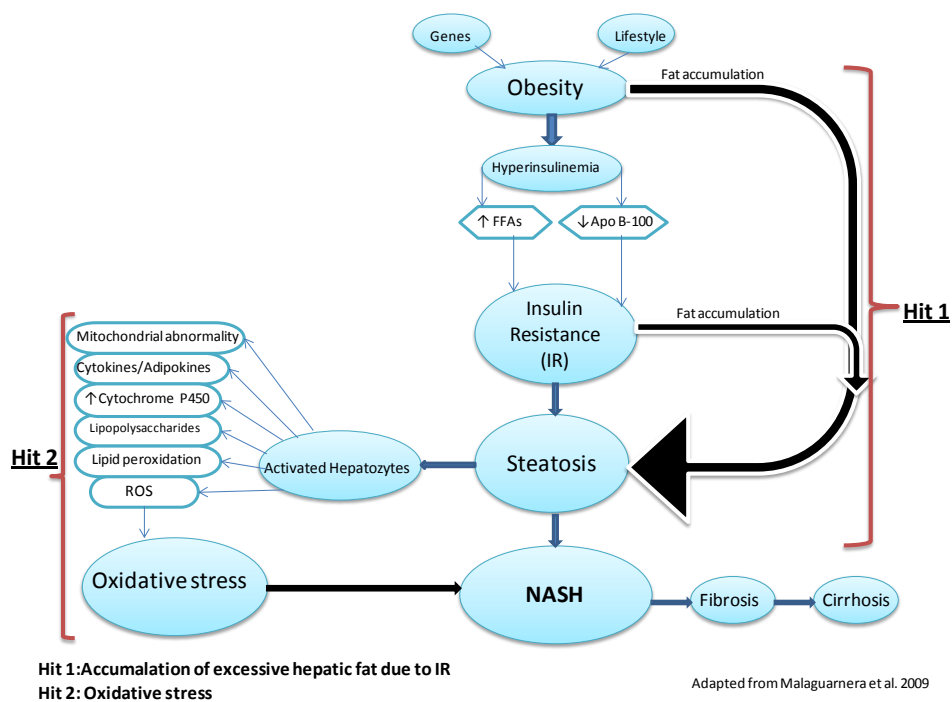
In einer randomisierten Plazebo-kontrollierten Studie erhielten 70 adipöse Jugendliche in einem „Ad on“-Design (6 Monate Lifestyle-Intervention; anschließend bei Nichterfolg und fortbestehender Insulinresistenz→Randomisierung) über 6 Monate zusätzlich zu einer kontinuierlichen Lifestyle-Intervention 2x 500 mg Metformin/ Tag. Beide Gruppen profitierten in gleicher Weise, ohne dass die Metformin-Gruppe signifikant besser bezüglich Gewicht oder Metabolismus abschnitt (Wiegand et al., 2010a). Dieses Ergebnis belegt wieder einmal die Notwendigkeit randomisierter, Plazebo-kontrollierter Studien. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass mit einer höheren Metformin-Dosierung ein signifikanter Effekt erzielt worden wäre. Die initial geplante Dosis von 2x 850 mg Metformin pro Tag wurde aufgrund von Einwänden der Ethikkommission reduziert (2x 500 mg Metformin pro Tag entspricht der empfohlenen Einstiegsdosis zur Behandlung eines Typ 2 Diabetes). Nicht zuletzt aufgrund der neuen Erkenntnisse zur antikanzerogenen Wirkung von Metformin ist die Frage nach der Indikation zur zusätzlichen Metforminbehandlung bei adipösen Jugendlichen mit Insulinresistenz und IGT nicht abschließend geklärt und bedarf der weiteren Bearbeitung.

3.4.3. Nichtalkoholische Fettlebererkrankung- pathophysiologische und diagnostische Besonderheiten

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) entsteht bei entsprechender genetischer Disposition im Zusammenhang mit Adipositas und Insulinresistenz. Bei Erwachsenen wird geschätzt, dass sich bei ca. 1/3 der Patienten aus der einfachen Steatosis eine nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) entwickelt, die dann in ca. 20% der NASH-Fälle zu einer irreversiblen Leberzirrhose führt (McCullough 2006). Die aktuellen Vorstellungen zu Pathophysiologie im Sinne einer „Two-Hit“-Theorie sind in Abbildung 5 schematisch dargestellt.

Im Gesamtspektrum der möglichen Folgeerkrankungen einer Adipositas bei Kindern und Jugendlichen nimmt die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) eine besondere Rolle ein: Sie wurde erst in den letzten Jahren als relevant auch für Jugendliche wahrgenommen, ist diagnostisch schwer zu erfassen, nur durch invasive Maßnahmen (Leberbiopsie) zu beweisen, pathophysiologisch bisher nicht wirklich verstanden und therapeutisch nicht spezifisch beeinflussbar. Konsens besteht darüber, dass sie als hepatische Manifestation des Metabolischen Syndroms gesehen wird (Weiss et al., 2004). Dabei ist bereits bei Jugendlichen das gesamte klinische Spektrum zu beobachten: Eine einfache Steatosis kann zu einer NASH mit entzündlichen Läsionen und Fibrosierung fortschreiten und letztendlich bereits bei Jugendlichen bzw. jungen Erwachsenen mit Adipositas zu eine Leberzirrhose führen (Mencin & Lavine 2011). Es gibt Einzelfallberichte von Oesophagusvarizenblutungen als Komplikation in dieser Altersgruppe. In einer klinischen Studie mit 167 adipösen Kindern und Jugendlichen, die eine Leberbiopsie erhielten, zeigte sich eine signifikante Korrelation der histologischen Zeichen einer NASH mit den Lebertransaminasen (ALT, AST). Die Spezifität war jedoch nicht ausreichend, um daraus den Ersatz der Leberbiopsie ableiten zu können (Patton et al., 2008).

Abbildung 5: „Two Hit“-Theorie zur Entstehung der Fettlebererkrankung bei Adipositas (mit freundlicher Genehmigung von B. Jödicke)



Die allgemeine Prävalenz der NAFLD im Kindes- und Jugendalter untersuchte eine große retrospektive Autopsiestudie anhand von 742 akzidentell Verstorbenen im Alter von 2 bis 19 Jahren (Schwimmer et al., 2006). Dabei nahm die Häufigkeit der NAFLD mit dem Alter zu (0,7% im Alter 2-4 Jahre; 17,3% im Alter 15-19 Jahre). Es zeigte sich zudem ein Zusammenhang zum ethnischen Hintergrund (farbig: 1,5%; caucasian: 8,6%; asiatisch: 10,2%; hispanisch: 11,8%) und zur Gewichtsstatus (adipös 38%; übergewichtig 16%, normalgewichtig 5%). Damit war die NAFLD die häufigste Leberveränderung im Alter von 2 bis 19 Jahren. Diese in dieser Art einzigartige Studie zeigt zweifelsfrei die erhebliche klinische Relevanz einer NAFLD bei adipösen Kindern und Jugendlichen. In der klinischen Routinediagnostik ist allerdings die histologische Sicherung der Verdachtsdiagnose einer Fettlebererkrankung noch eher die Ausnahme, auch aufgrund fehlender spezifischer Therapieoptionen.

In einer epidemiologischen Studie mit >16.000 adipösen Kindern und Jugendlichen wurden deshalb erhöhte Lebertransaminasen (AST/ALT >50 U/L) als Surrogat-Marker einer NAFLD verwendet. In einer multivariaten Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss von Pubertät, Alter und Grad des Übergewichts auf die Erhöhung der Transaminasen. Überraschend war ein deutlich höheres NAFLD-Risiko für Jungen im Vergleich zu Mädchen (OR 2,21; 95% CI 1,75-2,63; Wiegand et al., 2010b). Dies wurde in einer weiteren epidemiologischen Studie unter Einschluss der repräsentativen KiGGS-Kohorte und der APV-Kohorte (68.415 Kinder; 11,7 Jahre) und Verwendung der GGT als Risikomarker bestätigt (Wiegand et al., 2011). Erhöhte Lebertransaminasen und damit der Verdacht auf eine NAFLD fanden sich in der Adipositas-Kohorte mit einer Gesamtprävalenz von 11% und mit 17% in der Gruppe der extrem adipösen Kinder und Jugendlichen (BMI > P 99,5). Dabei besteht in einer Subkohorte mit gleichzeitiger Bestimmung von Nüchtern-Insulin und Nüchtern-Blutglukose eine enge Assoziation zum HOMA als Zeichen einer Insulinresistenz (l'Allemand et al., 2008). Insgesamt wird damit das enorme Morbiditätsrisiko dieser hepatischen Manifestation des Metabolischen Syndroms deutlich.

Eine Verbesserung der nicht-invasiven Diagnostik mit Bestimmung des Fibrosegrades und der Apoptoserate der Hepatozyten mittels spezifischer Biomarker ist deshalb ein aktueller Forschungsschwerpunkt:

Der *Enhanced Liver Fibrosis Test* (ELF) ist ein Score, der mittels eines spezifischen Algorithmus aus 3 Serummarkern (Hyaluronsäure; Amino terminal propeptide of collagen type III (PIIINP); Tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-1)) berechnet wird. Der ELF wurde an 112 Jugendlichen mit histologisch gesicherter NAFLD validiert und zeigte in dieser kleinen Stichprobe eine gute Prädiktion des Fibrosegrades (Nobilis et al., 2009). Die *Serum Cytokeratin-18* (CK18) ist ein nicht gewebespezifischer Apoptose-Marker. In einer kontrollierten Studie mit 139 Patienten mit bioptisch gesicherter NAFLD versus 150 gesunden Kontrollen war der CK 18-Serumspiegel sowohl mit dem Vorliegen einer NASH, als auch mit dem Schweregrade der entzündlichen Läsionen signifikant assoziiert (Feldstein et al., 2009). Aufgrund der fehlenden Gewebespezifität ist CK 18 aber eher in der Verlaufsbeobachtung indiziert. Insgesamt sind diese nichtinvasiven Biomarker einer NAFLD vielversprechend,

allerdings ist die Durchführung von weiteren Validierungsstudien durch die schwierige Indikationsstellung zur Leberbiopsie bei adipösen Kindern und Jugendlichen limitiert. Es müsste dafür ein klarer individueller Nutzen für die Probanden erkennbar werden, der aktuell durch die fehlenden spezifischen Therapieoptionen sowohl bei einer NAFLD, als auch bei einer NASH nicht gegeben ist.

Durch eine Lifestyle-Intervention mit Verbesserung des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens ist sowohl eine Reduzierung des sonographisch geschätzten Fettgehalts der Leber (Pozzato et al., 2010), als auch eine Verbesserung der Leberhistologie (Nobili et al., 2008) zu erreichen. In einer pädiatrischen randomisiert-kontrollierten Studie (n=173; 8- 17 Jahre) zeigten weder Metformin noch Vitamin E einen signifikant besseren Effekt auf die Leberhistologie oder die Lebertransaminasen, im Vergleich zu Plazebo (Lavine et al., 2011).

3.4.4. Metabolische Komorbidität in ethnischen Risikogruppen

In der Einleitung wurde bereits dargestellt, dass das Adipositas-Risiko für Kinder und Jugendliche aus Familien mit Migrationshintergrund im Vergleich zu Familien ohne Migrationshintergrund doppelt so hoch ist. Darüber hinaus sind Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund bei Erstvorstellung zur Adipositas-Behandlung im Mittel bereits signifikant stärker übergewichtig: Bei gleichem Durchschnittsalter mit Migrationshintergrund 12,5±3,7 Jahre, BMI 31,8 kg/m²; ohne Migrationshintergrund 12,7±3,9 Jahre, BMI 28,5 kg/m² (aktuelle APV-Daten für das Adipositas-Zentrum der Charité-Kinderklinik; Stand August 2012). Diese Beobachtung wird auch in anderen Kontexten gemacht, die den Zugang von Migrantinnen und Migranten zu medizinischer Versorgung untersuchen. Die Verzögerung der Inanspruchnahme („Delay of treatment“) kann negative Auswirkungen haben, wenn dadurch notwendige diagnostische und/oder therapeutische Maßnahmen nicht rechtzeitig erfolgen.

Mit dem Wissen, dass die Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppen mit einem deutlich höheren Risiko für eine metabolische Komorbidität einhergehen kann, gewinnt dieser Umstand besonderer Bedeutung. Initial beschrieben wurden die „klassischen“ ethnischen Risikogruppen für ein Metabolisches Syndrom und insbesondere einen Typ

2 Diabetes in den USA. Dort entwickeln Menschen mit indianischer, afrikanischer, mexikanischer bzw. hispanischer Abstammung im Vergleich zu Menschen europäischer Abstammung signifikant häufiger und bereits bei einem geringeren Ausmaß des Übergewichts einen manifesten Typ 2 Diabetes (Dagogo-Jack 2003; Lirussi 2010; Seeleang et al., 2011). Da diese Prävalenzzunahme sehr eng mit den veränderten Umgebungsbedingungen assoziiert ist, liegt eine Gen-Umwelt-Interaktion nahe. Es bestand die Hoffnung, in diesen Hochrisikogruppen Kandidatengene für den Typ 2 Diabetes zu identifizieren. Bisher gelang dies jedoch nur bedingt (Übersicht in: Elbein 2009), nicht zuletzt da auch der Typ 2 Diabetes mit hoher Wahrscheinlichkeit eine polygene Erkrankung darstellt.

Mit Blick auf die Gruppe der adipösen Jugendlichen wurde gezeigt, dass sich ethnische Unterschiede bei der metabolischen Komorbidität bereits in diesem Alter nachweisen lassen und bis in das Erwachsenenalter persistieren (Okosun et al., 2012). Dabei korreliert der HOMA als Surrogat-Marker für eine Insulin-Resistenz besser mit dem kardiovaskulären Risikoprofil als die Nüchtern-Glukosekonzentration (Turchiano et al., 2012).

Für Europa sind vergleichbare Daten zu ethnischen Unterschieden bezüglich Adipositas-bedingter Folgeerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen rar. Die meisten Studien dazu gibt es aus Groß-Britannien und diese untersuchten zumeist Familien, die aus dem südost-asiatischen Raum (z. B. Indien, Pakistan, Sri Lanka) stammen (Oldroyd et al., 2005). In einem ersten landesweiten Survey wurden im Jahr 2004 nur 25 Kinder/Jugendlichen mit Typ 2 Diabetes erfasst (Alter 12,8 Jahre; 68% weiblich; 56% aus ethnischen Minderheiten, v.a. Süd-Asien; s. Ehtisham et al., 2004). In einem weiteren Survey im Jahr 2007 wurden 67 Typ 2 Diabetes-Fälle unter 18 Jahren beschrieben und daraus eine Jahres-Inzidenz von 0,35 pro 100.000 berechnet. Erneut waren insbesondere Jugendliche aus mit südasiatischer und afrikanischer Abstammung überproportional häufig betroffen (Haines et al., 2007). In einer aktuellen Querschnitts-Untersuchung an 4.804 britischen Schulkindern im Alter von 9-10 Jahren wurden metabolische Risikofaktoren gemessen (u.a. BMI, Fettfalten, HOMA, Lipidstatus) und der Zusammenhang sowohl zum sozioökonomischen Status (SES), als auch zum ethnischen Hintergrund untersucht. Dabei ist das metabolische Risiko mit

dem SES assoziiert, allerdings besteht zusätzlich ein statisch signifikanter Effekt der Ethnizität (Thomas et al., 2012).

Diese Ergebnisse führen zurück zu den eingangs dieses Kapitels dargestellten Beobachtungen und unterstreichen die besondere Notwendigkeit einer diagnostischen Abschätzung des kardiovaskulären Risikoprofils insbesondere bei adipösen Kindern und Jugendlichen mit Migrationshintergrund. Der Anteil an Familien mit Migrationshintergrund bei Erstvorstellung im Adipositas-Zentrum des Interdisziplinären SPZ der Kinderklinik (Charité Universitätsmedizin Berlin) liegt aktuell bei 51%; 26% der Familien haben einen türkischen Migrationshintergrund. Damit war und ist diese Kohorte in besonderem Maße geeignet, die Prävalenz einer metabolischen Komorbidität der Adipositas, sowie den Zusammenhang zur Ethnizität zu untersuchen:

Es besteht bereits bei 40% der Kinder und Jugendlichen mit türkischem Migrationshintergrund ein Metabolisches Syndrom, im Vergleich zu 27% bei Kindern und Jugendlichen deutscher Herkunft (Dannemann et al., 2011). Ein türkischer Migrationshintergrund ist dabei ein unabhängiger Risikofaktor für ein Metabolisches Syndrom (OR 1,62; $p=0,002$). Mit dem Wissen, dass gerade die genannten Risikogruppen von den etablierten Therapieangeboten nur schwer erreicht werden, stellte sich einerseits die Frage nach Zielgruppen-angepassten Therapiemaßnahmen und andererseits die Frage nach Möglichkeiten der sekundären Prävention des Typ 2 Diabetes z. B. durch die medikamentöse Behandlung der Insulinresistenz nach erfolgloser Lifestyle-Intervention (s. 2.2.5.; 3.4.2.).

3.5. Endokrine Mechanismen der Gewichtsregulation

Endokrine Ursachen einer Adipositas bei Kindern und Jugendlichen sind selten, auch wenn dies vielfach von den Betroffenen und ihren Eltern vermutet wird (Prävalenz ca. 1:1.000 adipöse Kinder/Jugendliche bei Erstvorstellung). Gerade aus diesem Grund ist der differentialdiagnostische Ausschluss einer ursächlichen Hormonstörung vor Beginn einer Adipositasbehandlung unbedingt notwendig und entsprechend in den Leitlinien verankert (s. AGA-S2-Leitlinien; www.a-g-a.de). Klinisch wegweisend für eine

erworbene Hormonstörung als Ursache der Adipositas ist dabei weniger die Gewichtszunahme, sondern vielmehr eine Verzögerung des Längenwachstums. Sowohl für ein Cushing-Syndrom als auch für eine erworbene Hypothyreose ist ein „Abknicken“ der Wachstumskurve typisch - um die beiden häufigsten unter den seltenen hormonellen Ursachen einer Adipositas zu nennen. Sehr häufig zu beobachten sind dagegen typische endokrine Anpassungsvorgänge bei adipösen Kindern und Jugendlichen, die als ursächliche Hormonstörungen missverstanden werden können. Deshalb sind im Folgenden zwei Aspekte exemplarisch dargestellt:

In Abhängigkeit vom Alter und dem Grad des Übergewichts ist bei ca. 30% der adipösen Kinder und Jugendlichen der TSH-Spiegel mäßig erhöht, bei gleichzeitig normalen Werten für die peripheren Schilddrüsenhormone (T3, T4) und Ausschluss einer Autoimmunthyreoiditis (Reinehr 2011). Ein ähnliches Phänomen wird auch bei adipösen Erwachsenen beobachtet, teilweise als „latente Hypothyreose“ diagnostisch eingeordnet und mit L-Thyroxin behandelt. Diese medikamentöse Behandlung führt erwartungsgemäß nicht zu einer Gewichtsreduktion. Es gibt viele klinische und experimentelle Daten die nahelegen, dass die TSH-Erhöhung bei Adipositas eher ein primär sinnvoller Adaptationsversuch ist, um einer weiteren Gewichtszunahme entgegenzuwirken (de Moura Souza et al., 2011). Der adipositasbedingt erhöhte Leptinspiegel führt zu einer Stimulation TRH-sezernierender Neuronen im Hypothalamus, nicht jedoch zu einer Steigerung des Ruhe-Energieumsatzes (Tagliaferri et al., 2001). Wesentlich für die Beurteilung der Frage, ob diese TSH-Erhöhung nicht doch ursächlich an der Adipositas beteiligt ist, ist die Beobachtung, dass es während einer Gewichtsreduktion zu einem signifikanten Abfall des TSH kommt. Diese TSH-Reduktion korreliert sowohl mit der Fettmasse und dem Leptinspiegel, als auch mit der Insulin-Sensitivität (Marras et al., 2010; Aeberli et al., 2010). Die Reduzierung von TSH und Leptin werden als wesentliche Faktoren der endokrinen Gegenregulation angesehen, die für den häufig nach Gewichtsreduktion beobachteten „Jojo-Effekt“ verantwortlich ist.

Des Weiteren gibt es viele Hinweise aus Beobachtungsstudien, dass bei adipösen Mädchen die Pubertätsentwicklung früher beginnt. Allerdings ist die exakte Beurteilung des Pubertätsstatus in derartigen Studien schwierig (z. B. ist der Brustdrüsenkörper bei

adipösen Mädchen nur mit einer Sonografie zu beurteilen). Oft basiert er auf Selbstauskünften (Currie et al. 2012). Deshalb wurde in einer Querschnitts-Untersuchung der Zusammenhang zwischen BMI und dem Zeitpunkt der Menarche bei 1840 Mädchen (10 bis 15 Jahre) analysiert (Bau et al., 2009). In dieser Gruppe war bei 51% die Menarche bereits eingetreten und zwar bei den übergewichtigen bzw. adipöse Mädchen signifikant eher (12,5 Jahre) als bei den normalgewichtigen (12,9 Jahre) und untergewichtigen (13,7 Jahre) Mädchen. Das mittlere Körpergewicht zum Zeitpunkt der Menarche war in allen Gewichtsklassen gleich ($51,1 \pm 8,1$ kg), unabhängig von Alter und Körperlänge. In einem multiplen logistischen Regressionsmodell war der BMI-SDS der einzige signifikante Einflussfaktor auf den Zeitpunkt der Menarche (OR 2,1; 95%CI 1,3-3,3; $p=0,002$). Damit konnte die bereits in den 1970er Jahren von Frisch & Revelle (1976) aufgestellte Theorie, dass ein „Gewichts-Schwellenwert“ vor Eintritt der Menarche bei Mädchen erreicht werden muss, in einer großen Schulkinderkohorte bestätigt werden.

Diese beiden Beispiele sind nur ein kleiner Ausschnitt der vielfältigen endokrinen und metabolischen Anpassungsvorgänge während einer überproportionalen Gewichtszunahme bei Kindern und Jugendlichen. Da gleichzeitig Längenwachstum und Pubertätsentwicklung ablaufen, sind diese Mechanismen von besonderer Komplexität und Dynamik.

3.5.1. Veränderungen endokriner Parameter bei Gewichtsreduktion

Nach Gewichtsreduktion besteht ein hohes Risiko für eine erneute Gewichtszunahme („weight regain“), wie sowohl tierexperimentell als auch in Metaanalysen gezeigt wurde (Mitchel & Keeseey 1977; Wu et al., 2012). Die Reduktion von Leptin scheint dabei eine zentrale Rolle zu spielen. In einer kontrollierten klinischen Studie nahmen 10 gesunde Erwachsene (3 immer normalgewichtig gewesen; 7 adipös) mit einer Formula-Diät genau 10% ihres Körpergewichtes ab. Nach 2 Wochen wurde die Reduzierung des Leptinspiegels bestimmt und in den folgenden 4 Wochen diese Leptindefizienz durch Leptingabe ausgeglichen. Darunter „normalisierten“ sich der Ruhegrundumsatz, die Schilddrüsenparameter (T4/T3/TSH) und die Aktivität des sympathischen

Nervensystems, d.h. sie stiegen auf das Niveau vor Gewichtsreduktion an. Damit wurde in einem kontrollierten experimentellen Setting die mögliche Beeinflussbarkeit des „Weight regain“ gezeigt.

Im Folgenden werden die wesentlichen Aspekte der endokrinen Gegenregulation auf eine definierte Gewichtsreduktion im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie von 147 adipösen Kindern und Jugendlichen dargestellt¹ (10 bis 17 Jahre; Durchschnittsalter 13,7 Jahre, 53% weiblich; Durchschnitts-BMB-SDS 2,48). In einer multiprofessionellen Lifestyle-Intervention (Kombination aus ambulanter und stationärer Behandlung; Dauer 12 bis 24 Wochen) war eine Gewichtsreduktion von mindestens -0,2 BMI-SDS angestrebt (entsprechend einer Abnahme von -8% des Körpergewichts bei Erwachsenen). Dies erreichten 143 von 147 Probanden/-innen, wobei trotz einheitlicher Intervention die erreichte Gewichtsreduktion stark variiert (s. Abb. 6). Deshalb wurde die Reduzierung des Leptinspiegels im Serum pro Fettmasse (Angaben jeweils in %) mit der erreichten Gewichtsreduktion korreliert. Es zeigte sich eine eindeutige und statistisch signifikante Beziehung (s. Abb. 7), allerdings ebenfalls mit deutlicher interindividueller Variabilität.

Abbildung 6: Die Verteilung der erreichten Gewichtsreduktion (Δ BMI-SDS)

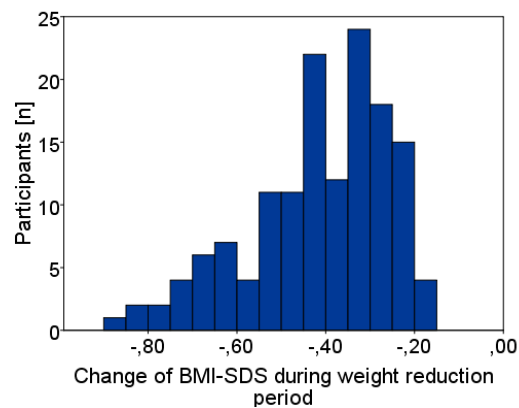
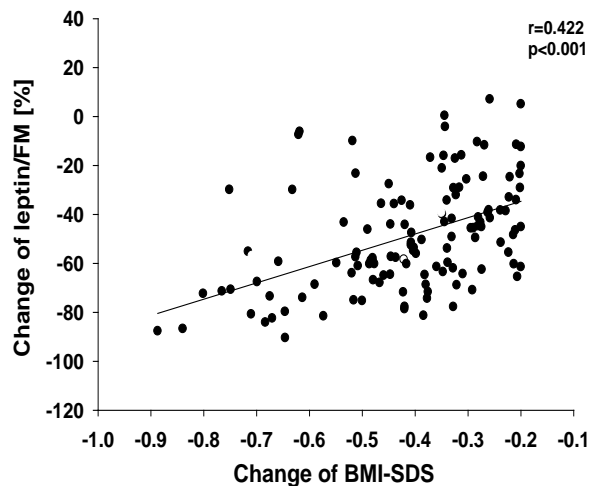


Abbildung 7: Zusammenhang zwischen der Reduzierung von Leptin/ Fettmasse (FM) und der BMB-SDS-Abnahme

¹ Teilergebnisse des Z-Projekts der KFO 218 (DFG)

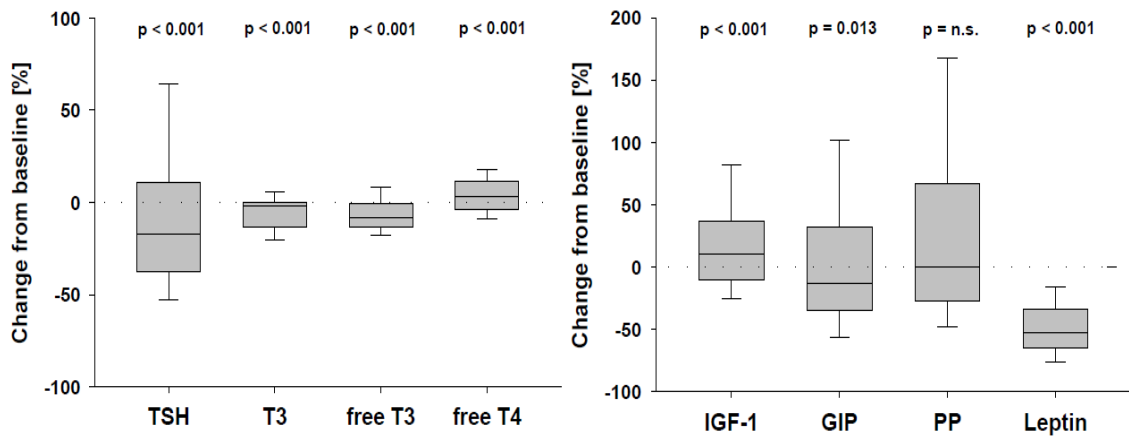


In einer weiterführenden Analyse wurden zusätzlich zu Leptin und den Schilddrüsenparametern (TSH, T3, fT3, fT4) die Veränderungen von gastrointestinalen Hormonen und Wachstumsfaktoren untersucht (eine Auswahl s. Abb. 8; Analysen noch nicht abgeschlossen). Der Anstieg von IGF1 bei gleichzeitig signifikantem Abfall des Nüchtern-Serum-Insulins (von 18,8 mU/L auf 11,5 mU/L; $p < 0,001$) und des HOMA (von 3,82 auf 2,24; $p < 0,001$) deutet auf ein verbessertes Gleichgewicht zwischen Kohlenhydratstoffwechsel und Wachstumshormonachse nach Gewichtsabnahme hin. Andererseits ist die signifikante Reduktion von GIP möglicherweise zusätzlich an der Gegenregulation beteiligt.

Es gibt den Versuch in ersten randomisierten, plazebokontrollierten Studien bei extrem adipösen Jugendlichen das Inkretin-System durch eine Exenatide-Gabe (GLP-1-Agonist) zu stimulieren, um eine Gewichtsreduktion zu unterstützen (Kelly et al., 2012).

Grundsätzlich besteht die Hoffnung durch ein besseres Verständnis der endokrinen und metabolischen Gegenregulation nach Gewichtsabnahme neue zusätzliche Therapieoptionen zu eröffnen. In diesem Kontext stehen die laufenden Studien des Z-Projekts der Klinischen Forschergruppe KFO 218/0 der DFG: „Hormonal regulation of body weight maintenance“ (Sprecher Prof. J. Spranger; Koordinator Prof. H. Krude).

Abbildung 8: Endokrine Gegenregulation nach Gewichtsreduktion



3.5.2. Mögliche Bedeutung der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase

Der klinische Phänotyp des Metabolischen Syndroms und des Cushing Syndroms überlappen sich in vielen Bereichen: Abdominale Adipositas mit vermehrtem viszeralem Fettgewebe, Insulinresistenz, Hypertonus und Dyslipidämie. Deshalb wurde vermutet, dass eine Dysregulation des Glukokortikoid-Metabolismus eine Rolle bei der Entstehung des Metabolischen Syndroms spielen könnte (Rask et al., 2002; Anagnostis et al. 2009). Hohe Cortisolspiegel sind eng mit einer Insulinresistenz assoziiert, auch unabhängig von einer Adipositas (Holt et al., 2007). Bei 15 übergewichtigen und 15 altersgleichen normalgewichtigen Mädchen (12-18 Jahre) war die Cortisol-Ausscheidung im 24 h-Urin unabhängig mit dem HOMA-Wert assoziiert (Misra et al, 2008).

Da zunehmend die Bedeutung des viszeralem Fettgewebes für die Insulinresistenz und Entstehung eines Typ 2 Diabetes erkannt wird, rückt der Glukokortikoid-Metabolismus des Fett- und Lebergewebes in den Fokus des Interesses. Eine wesentliche Rolle für die lokale Glukokortikoid-Wirkung spielen die 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenasen, welche in 2 Isoformen vorliegen. Die 11 β -HSD Typ 1 wirkt als Reduktase bei der

intrazellulären Umwandlung von inaktivem Kortison zu aktivem Kortisol. Sie wird in vielen Geweben exprimiert, aber insbesondere im Fettgewebe und in der Leber (Cooper & Stewart 2009). Die 11 β -HSD Typ 2 dagegen wird vor allem im Zielorgan der Mineralokortikoide, also der Niere, exprimiert und vermittelt dort die Inaktivierung von Kortisol zu Kortison, um damit den Mineralokortikoid-Rezeptor vor einer Überstimulation durch Kortisol zu schützen (Isomura et al., 2006).

Ein 11 β -HSD1-Knockout-Mausmodell ist resistent gegen die Entwicklung eines Metabolischen Syndroms unter einer Hochfett-Diät (Wamil et al., 2011). Eine wesentliche Rolle spielt dabei die geringere Aktivität der beiden Schlüsselenzyme der hepatischen Glukoneogenese (Glukose-6-Phosphatase; Phosphoenolpyruvat-Karboxykinase). Ein transgenes Mausmodell mit einer Überexpression von 11 β -HSD1 in Fettzellen entwickelte erhöhte Glukokortikoidspiegel im Fettgewebe ohne Veränderung der Plasmaspiegel. Darüber hinaus sind diese Tiere hyperphage und entwickeln ein Metabolisches Syndrom (Masuzaki et al., 2001).

Die in vivo-Ergebnisse zur Bedeutung der 11 β -HSD1 sind sehr heterogen und erlauben keine eindeutige Aussage darüber, ob die Überexpression im Fettgewebe bei Adipositas denn eher Ursache als Auswirkung des pathologisch vermehrten Fettgewebes ist. Bei eineiigen Zwillingen ist die 11 β -HSD1-Expression im Fettgewebe assoziiert sowohl mit der Fettmasse als auch mit der Insulinresistenz (Kannisto et al., 2004). Nach bariatrischer Chirurgie kommt es zu einer Verminderung der 11 β -HSD1-Expression im Fettgewebe, was eher als eine Folge der Gewichtsreduktion diskutiert wird (Rask et al., 2012).

Ungeachtet der vielen offenen Fragen ist die Hemmung der 11 β -HSD1 in der jüngsten Zeit ein neuer pharmakologischer Angriffspunkt zur Verbesserung eines metabolischen Syndroms und zur ergänzenden Behandlung eines Typ 2 Diabetes mellitus bei Erwachsenen mit nachweisbarer Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage (Rosenstock et al., 2010; Anagnostis et al., 2012). Zur Bedeutung der 11 β -HSD1-Expression bei Kindern und Jugendlichen gibt es sehr wenige Daten, nicht zuletzt, da aus ethischen Gründen die Gewinnung von Fettgewebsbiopsien zumeist nicht möglich ist.

In unserer Arbeitsgruppe wurde deshalb bei 21 adipösen und 21 normalgewichtigen Jugendlichen (12 bis 18 Jahre) die 11 β -HSD1-Aktivität indirekt über die massenspektrometrische Bestimmung des Steroidprofils im 24-Stunden-Sammelurin bestimmt (Tetrahydrocortisol + 5 α -Tetrahydrocortisol/ Tetrahydrocortison; Methode in Remer et al., 2006). Dabei zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang der 11 β -HSD1-Aktivität mit dem Alter und eine verminderte Aktivität bei Jungen im Vergleich zu Mädchen. Bei adipösen Jugendlichen wurden im Vergleich zu normalgewichtigen signifikant mehr Cortisol-Metaboliten im Urin ausgeschieden. Dieser Befund wurde als mögliche Stimulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse gewertet (Wiegand et al., 2007). Da diese Querschnittstudie an einer relativ kleinen Fallzahl durchgeführt wurde, ist die Bedeutung der 11 β -HSD1 bei adipösen Kindern und Jugendlichen nicht abschließend zu beurteilen. Im Rahmen der unter 3.5.1. beschriebenen kontrollierten longitudinalen Studie wird diese Fragestellung erneut aufgegriffen, auch unter dem Aspekt der endokrinen Gegenregulation nach Gewichtsabnahme.

3.6. Grundsätze der Prävention und Therapie der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen

Obwohl die vorliegenden Arbeiten eher spezifische therapeutische Ansätze, wie der Behandlung der Insulin-Resistenz untersuchen (s. 2.2.5.; 3.4.2.), werden im Folgenden grundlegende präventive und therapeutische Aspekte der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen kurz dargestellt und Schlussfolgerungen für die langfristige Betreuung gezogen.

Da die genetische Disposition für Adipositas unterschiedlich ausgeprägt ist (s. 2.1.; 3.1.), orientieren sich Ansätze zur primären Verhaltens- und Verhältnisprävention im Kindes- und Jugendalter an allgemeingültigen Empfehlungen für kindgerechte Umgebungsbedingungen, insbesondere für die Bereiche Ernährung, körperliche Aktivität und Mediennutzung. Die Datenlage zu den Effekten von Präventionsansätzen hat sich in den letzten 6 Jahren deutlich verbessert. Die Cochrane-Übersicht 2005 (Summerbell et al., 2005) konnte nur 22 Studien zur Auswertung einschließen, die überwiegend (19 von 22) einen schul- bzw. vorschulbasierten Ansatz mit dem Ziel

mehr körperliche Aktivität und/oder gesündere Ernährung gewählt hatten. Für die Mehrzahl dieser Studien wurde ein Effekt auf die adressierten Bereiche gezeigt, jedoch ohne signifikante Auswirkung auf den BMI. In der jüngsten Cochrane-Übersicht zum Thema Adipositasprävention bei Kindern und Jugendlichen (Waters et al., 2011) konnten bereits 55 Studien bewertet und aus 37 Studien eine Metaanalyse mit 27.946 Teilnehmern durchgeführt werden. Dabei zeigte sich ein signifikanter Effekt auf den BMI, insbesondere bei Kindern unter 12 Jahren (Gesamtgruppe: BMI -0.15 kg/m^2 (95% CI: $-0.21 - -0.09$); Subgruppen: 0-5 J. BMI -0.26 kg/m^2 (95% CI: $-0.53 - 0.00$), 6-12 J. BMI -0.15 kg/m^2 (95% CI $-0.23 - -0.08$), 13-18 J. BMI -0.09 kg/m^2 (95% CI $-0.20 - 0.03$)). Folgende Inhalte bzw. Strategien wurden in der Metaanalyse als wirksam identifiziert:

- Einführung von Schulcurricula zu gesunder Ernährung, körperlicher Aktivität und Körpergefühl.
- Einführung von mehr Sportstunden und Schaffung von allgemeinen Bewegungsanreizen im Schulalltag.
- Verbesserung der Qualität von Schulverpflegung.
- Implementierung von Kulturtechniken zur Erhöhung der Wertschätzung für gesunde Ernährung und körperliche Aktivität (z. B. Pflege von gemeinsamen Mahlzeiten; soziale Anerkennung von Freizeitsport).
- Unterstützung der Lehrkräfte bei der Umsetzung von Gesundheitszielen.
- Unterstützung der Familien bei der häuslichen Implementierung von gesunder und kindgerechter Lebensweise (z. B. Kontrolle des Medienkonsums; mehr aktive Freizeitgestaltung).

Gefordert wird für die nahe Zukunft die Berücksichtigung der identifizierten Faktoren bei der Planung der Lebenswelten für Kinder und Jugendliche, sowie eine gezielte Kosten-Nutzen-Analyse präventiver Maßnahmen.

Für den Bereich der Therapie der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen ist die Entwicklung der Evidenz vergleichbar. Die Cochrane-Übersicht aus dem Jahre 2003 (Summerbell et al., 2003) schloss 18 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit insgesamt 975 adipösen Kindern und Jugendlichen ein. Die Mehrzahl der Studien

untersuchte den Effekt unterschiedlicher Lebensstilveränderungen aus den Bereichen körperliche Aktivität/ Inaktivität und gesunde Ernährung bei motivierten Teilnehmern in einem stationären Setting. In den Therapieprogrammen kamen insbesondere verhaltenstherapeutische Methoden zum Einsatz. Aufgrund der kleinen Fallzahlen und der eher selektiven Patientenauswahl konnten zu diesem Zeitpunkt keine allgemeingültigen Therapieempfehlungen abgeleitet werden. Vielmehr forderten die Autoren/-innen, dass die psychosozialen Determinanten von Verhaltensänderungen in künftigen Untersuchungen zu Therapieprogrammen stärker berücksichtigt werden müssten. In der jüngsten Cochrane-Übersicht zu diesem Thema aus dem Jahre 2009 (Oude Luttikhuis et al., 2009) konnten 64 RCTs mit 5230 Teilnehmern/-innen und einer Therapie-Dauer von 6 bis 12 Monaten ausgewertet werden, davon 36 multiprofessionelle verhaltenstherapeutisch angelegte Programme zu kombinierten Lebensstilveränderungen im Ernährungs- und Bewegungsbereich, 12 mit dem Fokus körperliche Aktivität und 6 mit dem Schwerpunkt Ernährungsumstellung. Zusätzlich wurde eine multiprofessionelle Lebensstil-veränderung in 10 Studien bei Jugendlichen mit einer medikamentösen Therapie kombiniert (Metformin, Orlistat oder Sibutramin). In der Metaanalyse zeigte sich eine signifikant bessere Gewichtsreduktion in den multiprofessionellen Programmen im Vergleich zu Interventionen, die entweder nur auf eine Ernährungsänderung oder vermehrte körperliche Aktivität fokussiert waren. Die Einbeziehung des familiären Umfelds wurde ebenfalls als wirksam identifiziert. In den Studien mit zusätzlicher Medikamentengabe traten relevante Nebenwirkungen der jeweiligen Substanzen auf (Rogovik & Goldman 2011). Für Sibutramin hat das vermehrte Auftreten von schweren Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislauf-System mit einer Häufung von Myokardinfarkten und Apoplexen zur Rücknahme der Zulassung im Januar 2010 geführt (betroffen waren insbesondere ältere, multimorbide Patienten; Sibutramin war nie gesondert für Jugendliche zugelassen). Metformin und Orlistat werden weiterhin ergänzend zu einer konservativen Lebensstiländerung auch bei adipösen Jugendlichen eingesetzt. Für Orlistat ist durch die intestinale Lipasehemmung und damit verbundene Reduzierung der Nahrungsfettaufnahme um ca. 30% ein signifikanter Effekt auf die Gewichtsreduktion in kontrollierten Studien gezeigt worden (Rogovik & Goldman 2011; Chanoine & Richard 2011). Allerdings bewegen sich die Unterschiede in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen zwischen -1.9 und -4.2 kg/m², bei Plazebo-kontrollierten Studien nur zwischen -0.5 und -0.9 kg/m². Eine

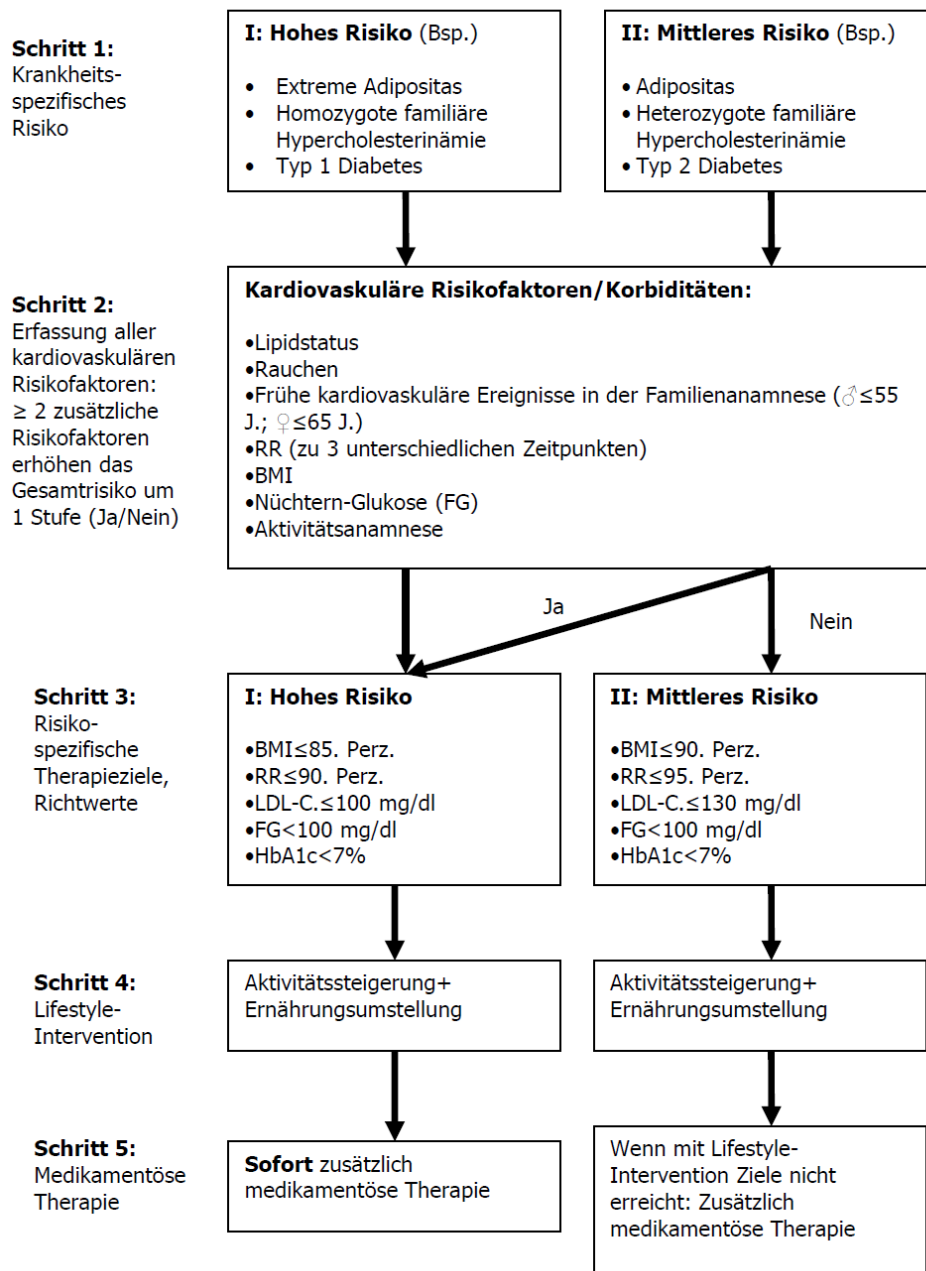
systematische Übersichtsarbeit errechnete eine BMI-Reduktion von -0.85 kg/m^2 für die Behandlung von extrem adipösen Jugendlichen mit Orlistat zusätzlich zu einer Lebensstil-Intervention (Whitlock et al., 2010).

Die zusätzliche Behandlung mit Metformin dient nicht primär der Gewichtsreduktion, sondern vielmehr der Stoffwechselerverbesserung, insbesondere bei Insulinresistenz und diabetischer Stoffwechsellaage (Kim & Caprio, 2011). Der Effekt von Metformin nach erfolgloser Lebensstil-Intervention und fortbestehender Insulin-Resistenz wurde in einer multiethnischen Kohorte adipöser Jugendlicher im Rahmen einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie geprüft (s. 2.2.5.).

Aus der wissenschaftlichen Evidenz lassen sich - unter Einbeziehung der unter 2. dargestellten Ergebnisse - für die langfristige Betreuung von adipösen Kindern/Jugendlichen und ihren Familien folgende Handlungsfelder ableiten:

- Die genetische Disposition ist in erheblichem Maße an der Gewichtsentwicklung insbesondere von Kindern und Jugendlichen beteiligt. Die Entdeckung neuer Gene, die mit einem erhöhten Adipositas-Risiko assoziiert sind, trägt zu einem vertieften Verständnis des Stoffwechsels und der Gewichtsregulation bei. Die funktionelle Charakterisierung ist eine mögliche Grundlage für die Entwicklung zusätzlicher medikamentöser Behandlungsoptionen.
- Adipöse Kinder aus Risikogruppen (insbesondere mit Migrationshintergrund) erhalten verspätet eine spezialisierte Diagnostik bzw. Therapie und sind häufiger bereits von Komorbidität betroffen. Darüber hinaus sind sie durch standardisierte Schulungsprogramme schwer zu erreichen. Deshalb ist die kultursensible Weiterentwicklung von Betreuungskonzepten dringend geboten.
- Das metabolische Syndrom ist mit seinen unterschiedlichen Komponenten (z.B. Insulinresistenz, IGT, NAFLD, Typ 2 Diabetes) nicht länger nur eine Erkrankung des Erwachsenenalter. Deshalb benötigen adipöse Kinder und Jugendliche zusätzlich zu einer langfristigen Lifestyle-Intervention eine Risikostratifizierung und rechtzeitige Behandlung der Komorbiditäten (s. Abb. 9).

Abbildung 9: Stratifizierung des kardiovaskulären Risikos bei adipösen Kindern und Jugendlichen (modifiziert nach Kavey et al. 2006; alle Perzentilen jeweils alter- und geschlechtsspezifisch)



4. Zusammenfassung

Die Wahrnehmung und Bewertung einer Adipositas bei Kindern und Jugendlichen hat sich nachhaltig gewandelt. Vor 2 Jahrzehnten wurde sie weniger als Krankheit denn eher als Symptom verstanden. Obwohl es die Erkenntnis gab, dass ein Fortbestehen der Adipositas bis in das Erwachsenenalter mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht, wurde daraus lange nicht die Konsequenz einer frühen Behandlung abgeleitet. Mit zunehmendem Wissen über die Prävalenz relevanter Komorbiditäten bereits im Kindes- und Jugendalter hat sich dieses Bild gewandelt. Die in dieser kumulativen Habilschrift dargestellten und diskutierten Arbeiten stehen im Kontext dieser Entwicklung und beschreiben diagnostische und therapeutische Aspekte insbesondere der metabolischen Komorbidität adipöser Kinder und Jugendlicher. Nicht zu vernachlässigen sind bei dieser Betrachtung der Anteil der genetischen Disposition an der Entstehung der ursächlichen Adipositas und die zusätzlichen Risikofaktoren (z.B. Migrationshintergrund).

In einer genomweiten Assoziationsstudie wurde 250.000 Individuen untersucht, um neue Gene bzw. Genorte zu identifizieren, die mit der Regulation des Körpergewichts assoziiert sind (Speliotes et al., 2010). Neben 14 bekannten wurden 18 neue gefunden, die in ihrer Gesamtheit 1,45 % der interindividuellen Variation des Körpergewichts erklären. Besonders an dieser GWAS war der relativ hohe Anteil an pädiatrischen Kohorten. Neben bekannten SNPs im Bereich des FTO- und MC4-R-Gens wurde eine neue Assoziation zum GIP-Rezeptor gefunden. Damit wurde erstmalig auf Ebene einer GWAS die Verbindung mit dem Inkretin-System gezeigt.

Aus klinischer Sicht ist die gestörte Glukoseregulation (IGT) bis hin zum manifesten Typ 2 Diabetes nicht mehr auf das Erwachsenenalter oder ethnische Risikogruppen in den USA beschränkt, sondern auch bei adipösen Jugendlichen in Europa zu finden, sofern die Diagnostik bei positiver Familienanamnese, Acanthosis nigricans oder Insulinresistenz (erhöhter HOMA) einen Glukosetoleranztest einschließt. Ansonsten werden annähernd 70% mit IGT übersehen (Wiegand et al., 2004; Wiegand et al. 2005). Diese Evidenz hat Eingang in die S2-Leitlinien zur Diagnostik der Komorbidität bei adipösen Kindern und Jugendlichen gefunden (www.a-g-a.de/Leitlinien).

Eine abnehmende Insulinsekretion und damit ein Funktionsverlust der pankreatischen Betazelle bei fortbestehender Insulinresistenz ist der pathophysiologische Weg zum Typ 2 Diabetes. Deshalb sind Marker einer Betazellfunktion von Interesse. Erhöhte Proinsulinspiegel bzw. eine erhöhte Proinsulin/ Insulin-Ratio (PI/I) weisen auf eine Störung der intrazellulären Insulin-Prozessierung hin. Bei adipösen Jugendlichen mit IGT ist die PI/I-Ratio signifikant höher als bei adipösen Jugendlichen ohne IGT (von Berghes et al., 2011).

Eine Fettlebererkrankung (NAFLD) mit der Möglichkeit einer Progression zur NASH-diese hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms ist erst in den letzten Jahren zum Gegenstand epidemiologischer Studien geworden: Bei >16.000 adipösen Kindern und Jugendlichen wurden dazu erhöhte Lebertransaminasen (AST/ALT >50 U/L) verwendet und ein statistisch signifikanter Einfluss Pubertät, Alter und Grad des Übergewichts gesehen. Überraschend war ein deutlich höheres Risiko für Jungen (OR 2,3) im Vergleich zu Mädchen (Wiegand et al., 2010b). Dies wurde in einer weiteren epidemiologischen Studie unter Einschluss der repräsentativen KiGGS-Kohorte und der APV-Kohorte (68.415 Kinder; 11,7 Jahre) und Verwendung der GGT als Risikomarker bestätigt (Wiegand et al., 2011).

Adipöse Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund werden im Vergleich zu denjenigen ohne Migrationshintergrund im gleichen Alter, aber zu einem späteren Zeitpunkt der Erkrankung vorgestellt („Delay of Treatment“). Es besteht bereits bei 40% der Kinder und Jugendlichen mit türkischem Migrationshintergrund ein Metabolisches Syndrom, im Vergleich zu 27% bei Kindern und Jugendlichen deutscher Herkunft (Dannemann et al., 2011).

Mit dem Wissen, dass gerade die genannten Risikogruppen von den etablierten Therapieangeboten nur schwer erreicht werden, stellte sich die Frage nach Möglichkeiten der sekundären Prävention des Typ 2 Diabetes z. B. durch die medikamentöse Behandlung der Insulinresistenz nach erfolgloser Lifestyleintervention. In einer randomisierten plazebokontrollierten Studie erhielten 70 adipöse Jugendliche mit über 6 Monate zusätzlich 2x 500 mg Metformin/ Tag. Beide Gruppen profitierten in gleicher Weise, ohne dass die Metformin-Gruppe signifikant besser bezüglich Gewicht oder Metabolismus abschnitt (Wiegand et al., 2010a).

Neben dem Versuch einer konservativen oder medikamentösen Beeinflussung der Adipositas-Folgen bei Kindern und Jugendlichen bestand und besteht die Hoffnung, durch ein besseres Verständnis einerseits der komplexen endokrinen Regulation der Gewichtszunahme und andererseits der Gegenregulationsmechanismen nach Gewichtsabnahme zu einer Erweiterung des therapeutischen Spektrums zu kommen. Laufende Forschungsprojekte der Klinischen Forschergruppe (KFO 218; DFG) und des Kompetenznetzes Adipositas (Konsortiums B; BMBF) können einen Beitrag dazu leisten.

In letzter Konsequenz ist aber die langfristige Behandlung von adipösen Kindern und Jugendlichen nur in einer Gesellschaft erfolgreich, die eine kindgerechte Lebensweise und entwicklungsfördernde Umgebungsbedingungen ermöglicht.

»Die Medizin hat uns unmerklich in das sociale Gebiet geführt und uns in die Lage gebracht, jetzt selbst an die grossen Fragen unserer Zeit zu stossen.«

Aus: R. Virchow, Gesammelte Abhandlungen aus den Gebieten der öffentlichen Medicin und der Seuchenlehre, Berlin 1879 (S. 325).

5. Literatur

- Aeberli I, Jung A, Murer SB, Wildhaber J, Wildhaber-Brooks J, Knöpfli BH, Zimmermann MB. During rapid weight loss in obese children, reductions in TSH predict improvements in insulin sensitivity independent of changes in body weight or fat. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5412-8.
- Alberti, K.G. & Zimmet, P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med.* 1998;15:539–553.
- Alberti, K.G., Zimmet, P. & Shaw, J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059–1062.
- Albrink, M.J. & Meigs, J.W. The relationship between serum triglycerides and skinfold thickness in obese subjects. *Ann. NY Acad. Sci.* 1965; 131: 673–683.
- Allard P, Delvin EE, Paradis G, Hanley JA, O'Loughlin J, Lavallée C, Levy E, Lambert M. 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):644-9.
- Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2692-701.
- Anagnostis P, Katsiki N, Adamidou F, Athyros VG, Karagiannis A, Kita M, Mikhailidis DP. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: novel agents for the treatment of metabolic syndrome and obesity-related disorders? *Metabolism.* 2012 May 29. [Epub ahead of print]
- Arenz S, Rückerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity--a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(10):1247-56.
- Awa WL, Fach E, Krakow D, Welp R, Kunder J, Voll A, Zeyfang A, Wagner C, Schütt M, Boehm B, de Souza M, Holl RW; DPV Initiative; German BMBF Competence Networks Diabetes mellitus and Obesity. Type 2 diabetes from pediatric to geriatric age: analysis of gender and obesity among 120,183 patients from the German/Austrian DPV database. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(2):245-54.
- Batsis JA, Nieto-Martinez RE, Lopez-Jimenez F. Metabolic syndrome: from global epidemiology to individualized medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(5):509-24.
- Bau AM, Ernert A, Schenk L, Wiegand S, Martus P, Grütters A, Krude H. Is there a further acceleration in the age at onset of menarche? A cross-sectional study in 1840 school children focusing on age and bodyweight at the onset of menarche. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(1):107-13.

- Biebermann H, Krude H, Elsner A, Chubanov V, Gudermann T, Grüters A. Autosomal-dominant mode of inheritance of a melanocortin-4 receptor mutation in a patient with severe early-onset obesity is due to a dominant-negative effect caused by receptor dimerization. *Diabetes*. 2003;52(12):2984-8.
- Biebermann H, Castañeda TR, van Landeghem F, von Deimling A, Escher F, Brabant G, Hebebrand J, Hinney A, Tschöp MH, Grüters A, Krude H. A role for beta-melanocyte-stimulating hormone in human body-weight regulation. *Cell Metab*. 2006;3(2):141-6.
- Biro FM, Wien M. Childhood obesity and adult morbidities. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1499S-1505S.
- Bouchard C. Childhood obesity: are genetic differences involved? *Am J Clin Nutr*. 2009;89(5):1494S-1501S.
- Brambilla P, Lissau I, Flodmark CE, Moreno LA, Widhalm K, Wabitsch M, Pietrobelli A. Metabolic risk-factor clustering estimation in children: to draw a line across pediatric metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(4):591-600.
- Bremer AA, Mietus-Snyder M, Lustig RH. Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome. *Pediatrics*. 2012;129(3):557-70.
- Brookfield JF. Q&A: promise and pitfalls of genome-wide association studies. *BMC Biol*. 2010;8:41.
- Brown KA, Samarajeewa NU, Simpson ER. Endocrine-related cancers and the role of AMPK. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Jul 16. [Epub ahead of print]
- Bruce KD, Cagampang FR. Epigenetic priming of the metabolic syndrome. *Toxicol Mech Methods*. 2011;21(4):353-61.
- Brufani C, Fintini D, Nobili V, Patera PI, Cappa M, Brufani M. Use of metformin in pediatric age. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(6):580-8. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00741.x.
- Buiting K. Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010;154C(3):365-76.
- Candib LM. Obesity and diabetes in vulnerable populations: reflection on proximal and distal causes. *Ann Fam Med*. 2007;5(6):547-56.
- Chanoine JP, Richard M. Early weight loss and outcome at one year in obese adolescents treated with orlistat or placebo. *Int J Pediatr Obes*. 2011;6(2):95-101.
- Chiodini I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1223-36.

- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1240-3.
- Cooper MS, Stewart PM. 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and its role in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, metabolic syndrome, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4645-54.
- Crocker MK, Yanovski JA. Pediatric obesity: etiology and treatment. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(5):1217-40.
- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation*. 1996;94(12):3246-50.
- Currie C, Ahluwalia N, Godeau E, Nic Gabhainn S, Due P, Currie DB. Is obesity at individual and national level associated with lower age at menarche? Evidence from 34 countries in the Health Behaviour in School-aged Children Study. *J Adolesc Health*. 2012;50(6):621-6.
- Dagogo-Jack S. Ethnic disparities in type 2 diabetes: pathophysiology and implications for prevention and management. *J Natl Med Assoc*. 2003;95(9):774, 779-89.
- Dannemann A, Ernert A, Rücker P, Bau AM, Martus P, Krude H, Babitsch B, Wiegand S. Ethnicity and comorbidities in an overweight and obese multiethnic childhood cohort in Berlin. *Acta Paediatr*. 2011;100(4):578-84. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.02119.x.
- Deboer MD. Obesity, systemic inflammation, and increased risk for cardiovascular disease and diabetes among adolescents: A need for screening tools to target interventions. *Nutrition*. 2012 Sep 27. pii: S0899-9007(12)00261-4. doi: 10.1016/j.nut.2012.07.003. [Epub ahead of print]
- de Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffelé MG, van der Kolk J, Bets D, Verburg J, Donker AJ, Stehouwer CD. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010;340:c2181. doi: 10.1136/bmj.c2181.
- de Moura Souza A, Sichieri R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(1):11-5.
- Del Barco S, Vazquez-Martin A, Cufí S, Oliveras-Ferraro C, Bosch-Barrera J, Joven J, Martin-Castillo B, Menendez JA. Metformin: multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget*. 2011;2(12):896-917.
- Dempfle A, Hinney A, Heinzl-Gutenbrunner M, Raab M, Geller F, Gudermann T, Schäfer H, Hebebrand J. Large quantitative effect of melanocortin-4 receptor gene mutations on body mass index. *J Med Genet*. 2004;41(10):795-800.

- Dubois L, Ohm Kyvik K, Girard M, Tatone-Tokuda F, Pérusse D, Hjelmborg J, Skytthe A, Rasmussen F, Wright MJ, Lichtenstein P, Martin NG. Genetic and environmental contributions to weight, height, and BMI from birth to 19 years of age: an international study of over 12,000 twin pairs. *PLoS One*. 2012;7(2):e30153.
- Dulloo AG. Thrifty energy metabolism in catch-up growth trajectories to insulin and leptin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(1):155-71.
- Ehtisham S, Hattersley AT, Dunger DB, Barrett TG; British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes Clinical Trials Group. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. *Arch Dis Child*. 2004;89(6):526-9.
- Elbein SC. Genetics factors contributing to type 2 diabetes across ethnicities. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(4):685-9.
- Emmerson PJ, Fisher MJ, Yan LZ, Mayer JP. Melanocortin-4 receptor agonists for the treatment of obesity. *Curr Top Med Chem*. 2007;7(11):1121-30.
- Evia-Viscarra ML, Rodea-Montero ER, Apolinar-Jiménez E, Muñoz-Noriega N, García-Morales LM, Leaños-Pérez C, Figueroa-Barrón M, Sánchez-Fierros D, Reyes-García JG. The effects of metformin on inflammatory mediators in obese adolescents with insulin resistance: controlled randomized clinical trial. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(1-2):41-9.
- Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
- Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med*. 2003;348(12):1085-95.
- Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, Liu YC, Zein NN, McCullough AJ. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology*. 2009; 50:1072-1078.
- Ferrannini E, Muscelli E, Natali A, Gabriel R, Mitrakou A, Flyvbjerg A, Golay A, Hojlund K; Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Disease Risk (RISC) Project Investigators. Association of fasting glucagon and proinsulin concentrations with insulin resistance. *Diabetologia*. 2007;50(11):2342-7.
- Flegal KM, Wei R, Ogden CL, Freedman DS, Johnson CL, Curtin LR. Characterizing extreme values of body mass index-for-age by using the 2000 Centers for Disease Control and Prevention growth charts. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(5):1314-20.

- Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Moffett C, Enos G, Infante AM, Krakoff J, Looker HC. Childhood predictors of young-onset type 2 diabetes. *Diabetes*. 2007;56(12):2964-72.
- Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med*. 2010;362(6):485-93.
- Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Ogden CL, Dietz WH. Racial and ethnic differences in secular trends for childhood BMI, weight, and height. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(2):301-8.
- Frisch R, Revelle R. Height and weight at menarche and hypothesis of menarche. *Archives of Disease in Childhood* 1971;46:695–701.
- Giannini C, Caprio S. Islet function in obese adolescents. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14 Suppl 3:40-5. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01643.x.
- Golley RK, Magarey AM, Steinbeck KS, Baur LA, Daniels LA. Comparison of metabolic syndrome prevalence using six different definitions in overweight pre-pubertal children enrolled in a weight management study. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(5):853-60.
- Haffner SM, Mykkänen L, Valdez RA, Stern MP, Holloway DL, Monterrosa A, Bowsher RR. Disproportionately increased proinsulin levels are associated with the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(6):1806-10.
- Haines L, Wan KC, Lynn R, Barrett TG, Shield JP. Rising incidence of type 2 diabetes in children in the U.K. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1097-101.
- Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R. Association between child and adolescent television viewing and adult health: a longitudinal birth cohort study. *Lancet*. 2004;364(9430):257-62.
- Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R. Association of television viewing during childhood with poor educational achievement. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(7):614-8.
- Hinney A, Bettecken T, Tarnow P, Brumm H, Reichwald K, Lichtner P, Scherag A, Nguyen TT, Schlumberger P, Rief W, Vollmert C, Illig T, Wichmann HE, Schäfer H, Platzer M, Biebermann H, Meitinger T, Hebebrand J. Prevalence, spectrum, and functional characterization of melanocortin-4 receptor gene mutations in a representative population-based sample and obese adults from Germany. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1761-9.
- Hill JO. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective. *Endocr Rev*. 2006;27(7):750-61.

- Holt HB, Wild SH, Postle AD, Zhang J, Koster G, Umpleby M, Shojaee-Moradie F, Dewbury K, Wood PJ, Phillips DI, Byrne CD. Cortisol clearance and associations with insulin sensitivity, body fat and fatty liver in middle-aged men. *Diabetologia*. 2007;50(5):1024-32.
- Hsia Y, Dawoud D, Sutcliffe AG, Viner RM, Kinra S, Wong IC. Unlicensed use of metformin in children and adolescents in the UK. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(1):135-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04063.x.
- Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin: new understandings, new uses. *Drugs*. 2003;63(18):1879-94.
- Isomura Y, Mune T, Morita H, Suwa T, Takada N, Yamamoto Y, Takeda J. Physiologic roles of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in kidney. *Metabolism*. 2006;55(10):1352-7.
- Jiménez-Pavón D, Kelly J, Reilly JJ. Associations between objectively measured habitual physical activity and adiposity in children and adolescents: Systematic review. *Int J Pediatr Obes*. 2010;5(1):3-18.
- Juhola J, Oikonen M, Magnussen CG, Mikkilä V, Siitonen N, Jokinen E, Laitinen T, Würtz P, Gidding SS, Taittonen L, Seppälä I, Jula A, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Lehtimäki T, Viikari JS, Juonala M, Raitakari OT. Childhood physical, environmental, and genetic predictors of adult hypertension: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation*. 2012;126(4):402-9.
- Kahn SE, Leonetti DL, Prigeon RL, Boyko EJ, Bergstrom RW, Fujimoto WY. Proinsulin as a marker for the development of NIDDM in Japanese-American men. *Diabetes*. 1995;44(2):173-9.
- Kannisto K, Pietiläinen KH, Ehrenborg E, Rissanen A, Kaprio J, Hamsten A, Yki-Järvinen H. Overexpression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase-1 in adipose tissue is associated with acquired obesity and features of insulin resistance: studies in young adult monozygotic twins. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4414-21.
- Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, Parekh RS, Steinberger J; American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism; American Heart Association Council on High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on the Kidney in Heart Disease; Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and

- Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2006;114:2710-38.
- Kelly AS, Metzger AM, Rudser KD, Fitch AK, Fox CK, Nathan BM, Deering MM, Schwartz BL, Abuzzahab MJ, Gandrud LM, Moran A, Billington CJ, Schwarzenberg SJ. Exenatide as a weight-loss therapy in extreme pediatric obesity: a randomized, controlled pilot study. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(2):364-70. doi: 10.1038/oby.2011.337.
- Kim G, Caprio S. Diabetes and insulin resistance in pediatric obesity. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(6):1355-61, ix.
- Kipping RR, Jago R, Lawlor DA. Obesity in children. Part 1: Epidemiology, measurement, risk factors, and screening. *BMJ*. 2008;337:a1824.
- Kievit P, Halem H, Marks DL, Dong JZ, Glavas MM, Sinnayah P, Pranger L, Cowley MA, Grove KL, Culler MD. Chronic Treatment With a Melanocortin 4 Receptor Agonist Causes Weight Loss, Reduces Insulin Resistance, and Improves Cardiovascular Function in Diet-Induced Obese Rhesus Macaques. *Diabetes*. 2012 Oct 9. [Epub ahead of print]
- Kleber M, deSousa G, Papcke S, Wabitsch M, Reinehr T. Impaired glucose tolerance in obese white children and adolescents: three to five year follow-up in untreated patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119(3):172-6.
- Kleiser C, Schaffrath Rosario A, Mensink GBM, Prinz-Langeohl R, Kurth BM (2009): Potential determinants of obesity among children and adolescents in Germany: results from the cross-sectional KiGGS study. *BMC Public Health* 2009;9:46
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; 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):393-403.
- Körner A, Wiegand S, Hungele A, Tuschy S, Otto KP, L'allemand-Jander D, Widhalm K, Kiess W, Holl RW. Longitudinal multicenter analysis on the course of glucose metabolism in obese children. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Oct 2. doi: 10.1038/ijo.2012.163. [Epub ahead of print]
- Kola B, Boscaro M, Rutter GA, Grossman AB, Korbonits M. Expanding role of AMPK in endocrinology. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17(5):205-15.
- Kral JG, Biron S, Simard S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Marceau P. Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics*. 2006;118(6):e1644-9.

- Kromeyer-Hausschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V. et al. (2001): Perzentile für den Body-Mass-Index für das Kinder- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 149: 807-818.
- Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Grüters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet.* 1998;19(2):155-7.
- Krude H, Biebermann H, Grüters A. Mutations in the human proopiomelanocortin gene. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;994:233-9.
- Kumar KG, Sutton GM, Dong JZ, Roubert P, Plas P, Halem HA, Culler MD, Yang H, Dixit VD, Butler AA. Analysis of the therapeutic functions of novel melanocortin receptor agonists in MC3R- and MC4R-deficient C57BL/6J mice. *Peptides.* 2009;30(10):1892-900.
- Kurth BM, Schaffrath Rosario A. Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2007;50:736-743.
- Kurtoglu S, Akin L, Kendirci M, Hatipoglu N, Elmali F, Mazicioglu M. The absence of insulin resistance in metabolic syndrome definition leads to underdiagnosing of metabolic risk in obese patients. *Eur J Pediatr.* 2012 Mar 28. [Epub ahead of print]
- Kylin, E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie- Hyperurikamiesyndrom. *Zentrabl. Innere. Med. Leipz.* 1923;81:105–127.
- L'Allemand D, Wiegand S, Reinehr T, Müller J, Wabitsch M, Widhalm K, Holl R; APV-Study Group. Cardiovascular risk in 26,008 European overweight children as established by a multicenter database. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(7):1672-9.
- L'Allemand-Jander D. Clinical diagnosis of metabolic and cardiovascular risks in overweight children: early development of chronic diseases in the obese child. *Int J Obes (Lond).* 2010;34 Suppl 2:S32-6.
- Lanfer A, Hebestreit A, Ahrens W. Diet and eating habits in relation to the development of obesity in children and adolescents. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2010;53(7):690-8.
- Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA.* 2011; 305:1659-1668.

- Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, Chiarelli F; ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-APEG-SLEP-JSPE; Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5189-98.
- Lirussi F. The global challenge of type 2 diabetes and the strategies for response in ethnic minority groups. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010;26(6):421-32.
- Lloyd LJ, Langley-Evans SC, McMullen S. Childhood obesity and adult cardiovascular disease risk: a systematic review. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(1):18-28.
- Loos RJ. The genetic epidemiology of melanocortin 4 receptor variants. *Eur J Pharmacol.* 2011;660(1):156-64.
- Loveman E, Frampton GK, Shepherd J, Picot J, Cooper K, Bryant J, Welch K, Clegg A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of long-term weight management schemes for adults: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2011;15(2):1-182.
- Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet.* 1997;27(4):325-51.
- Manco M, Dallapiccola B. Genetics of pediatric obesity. *Pediatrics.* 2012;130(1):123-33.
- Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ, McCarthy MI, Ramos EM, Cardon LR, Chakravarti A, Cho JH, Guttmacher AE, Kong A, Kruglyak L, Mardis E, Rotimi CN, Slatkin M, Valle D, Whittemore AS, Boehnke M, Clark AG, Eichler EE, Gibson G, Haines JL, Mackay TF, McCarroll SA, Visscher PM. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009;461(7265):747-53.
- Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, Flier JS. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science.* 2001;294(5549):2166-70.
- Marras V, Casini MR, Pilia S, Carta D, Civolani P, Porcu M, Uccheddu AP, Loche S. Thyroid function in obese children and adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(3):193-7.
- Martinelli CE, Keogh JM, Greenfield JR, Henning E, van der Klaauw AA, Blackwood A, O'Rahilly S, Roelfsema F, Camacho-Hübner C, Pijl H, Farooqi IS, Moreno LA, Rodríguez G. Dietary risk factors for development of childhood obesity. Obesity due to melanocortin 4 receptor (MC4R) deficiency is associated with increased linear growth and final height, fasting hyperinsulinemia, and incompletely suppressed growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):E181-8.
- McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40 Suppl 1:S17-29.

- Mencin AA, Lavine JE. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(6):1375-92.
- Mihrshahi S, Battistutta D, Magarey A, Daniels LA. Determinants of rapid weight gain during infancy: baseline results from the NOURISH randomised controlled trial. *BMC Pediatr.* 2011;11:99.
- Misra M, Bredella MA, Tsai P, Mendes N, Miller KK, Klibanski A. Lower growth hormone and higher cortisol are associated with greater visceral adiposity, intramyocellular lipids, and insulin resistance in overweight girls. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295(2):E385-92.
- Mitchel JS, Keesey RE. Defense of a lowered weight maintenance level by lateral hypothalamically lesioned rats: evidence from a restriction-refeeding regimen. *Physiol Behav.* 1977;18(6):1121-5.
- Neovius MG, Linné YM, Barkeling BS, Rossner SO. Sensitivity and specificity of classification systems for fatness in adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(3):597-603.
- Neu A, Feldhahn L, Ehehalt S, Hub R, Ranke MB; DIARY group Baden-Württemberg. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents is still a rare disease in Germany: a population-based assessment of the prevalence of type 2 diabetes and MODY in patients aged 0-20 years. *Pediatr Diabetes.* 2009;10(7):468-73.
- Nieman LK. Diagnostic tests for Cushing's syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;970:112-8.
- Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2008; 48:119-128.
- Nobili V, Parkes J, Bottazzo G, Marcellini M, Cross R, Newman D, Vizzutti F, Pinzani M, Rosenberg WM. Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2009; 136:160-167.
- Oldroyd J, Banerjee M, Heald A, Cruickshank K. Diabetes and ethnic minorities. *Postgrad Med J.* 2005;81(958):486-90.
- Okosun IS, Seale JP, Boltri JM, Davis-Smith M. Trends and clustering of cardiometabolic risk factors in American adolescents from 1999 to 2008. *J Adolesc Health.* 2012;50(2):132-9.
- Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA.* 2002 Oct 9;288(14):1728-32.
- Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA.* 2012;307(5):483-90.

- Ong KK, Loos RJ. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr.* 2006;95(8):904-8.
- Oude Luttikhuis H, Baur L, Jansen H, Shrewsbury VA, O'Malley C, Stolk RP, Summerbell CD. Interventions for treating obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD001872.
- Park MH, Kinra S, Ward KJ, White B, Viner RM. Metformin for obesity in children and adolescents: a systematic review. *Diabetes Care.* 2009;32(9):1743-5.
- Park MH, Falconer C, Viner RM, Kinra S. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. *Obes Rev.* 2012 Jun 26. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01015.x. [Epub ahead of print]
- Patton HM, Lavine JE, Van Natta ML, Schwimmer JB, Kleiner D, Molleston J. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1961-1971.
- Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr.* 2005;146(5):693-700.
- Pfützner, A., T. Kunt, C. Hohberg, et al., Fasting Intact Proinsulin Is a Highly Specific Predictor of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2004. 27(3): p. 682-687.
- Pozzato C, Verduci E, Scaglioni S, Radaelli G, Salvioni M, Rovere A, Cornalba G, Riva E, Giovannini M. Liver fat change in obese children after a 1-year nutrition-behavior intervention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 51:331-335.
- Quinn SM, Baur LA, Garnett SP, Cowell CT. Treatment of clinical insulin resistance in children: a systematic review. *Obes Rev.* 2010;11(10):722-30. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00697.x.
- Rask E, Walker BR, Söderberg S, Livingstone DE, Eliasson M, Johnson O, Andrew R, Olsson T. Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increased adipose 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3330-6.
- Rask E, Simonyte K, Lönn L, Axelson M. Cortisol metabolism after weight loss-associations with 11 β -HSD type 1 and markers of obesity in women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Jan 10. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04333.x. [Epub ahead of print]
- Reaven, G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
- Reinehr T, de Sousa G, Toschke AM, Andler W. Comparison of metabolic syndrome prevalence using eight different definitions: a critical approach. *Arch Dis Child.* 2007;92(12):1067-72.

- Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(4):415-20.
- Remer T, Maser-Gluth C, Boye KR, Hartmann MF, Heinze E, Wudy SA. Exaggerated adrenarche and altered cortisol metabolism in Type 1 diabetic children. *Steroids.* 2006;71(7):591-8.
- Rogovik AL, Goldman RD. Pharmacologic treatment of pediatric obesity. *Can Fam Physician.* 2011;57(2):195-7.
- Rosenbaum M, Goldsmith R, Bloomfield D, Magnano A, Weimer L, Heymsfield S, Gallagher D, Mayer L, Murphy E, Leibel RL. Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3579-86.
- Rosenstock J, Banarer S, Fonseca VA, Inzucchi SE, Sun W, Yao W, Hollis G, Flores R, Levy R, Williams WV, Seckl JR, Huber R; INCB13739-202 Principal Investigators. The 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor INCB13739 improves hyperglycemia in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1516-22.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993;362(6423):801-9.
- Rotella CM, Monami M, Mannucci E. Metformin beyond diabetes: new life for an old drug. *Curr Diabetes Rev.* 2006;2(3):307-15.
- Ryan JG. Cost and policy implications from the increasing prevalence of obesity and diabetes mellitus. *Gen Med.* 2009;6 Suppl 1:86-108.
- Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD002966.
- Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD002967.
- Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118:1388-1393.
- Seeleang K. Genetic disparities in the development of type 2 diabetes among African Americans. *J Am Acad Nurse Pract.* 2011;23(9):473-8.
- Shamseddeen H, Getty JZ, Hamdallah IN, Ali MR. Epidemiology and economic impact of obesity and type 2 diabetes. *Surg Clin North Am.* 2011;91(6):1163-72.
- Silventoinen K, Kaprio J. Genetics of tracking of body mass index from birth to late middle age: evidence from twin and family studies. *Obes Facts.* 2009;2(3):196-202.

- Silventoinen K, Rokholm B, Kaprio J, Sørensen TI. The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(1):29-40.
- Sisson SB, Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Freedman DS, Bouchard C, Berenson GS. Ethnic differences in subcutaneous adiposity and waist girth in children and adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(11):2075-81.
- Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, Mietus-Snyder ML; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2009;119(4):628-47.
- Steiner, D.F., New aspects of proinsulin physiology and pathophysiology. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2000. 13(3): p. 229-39.
- Stumvoll, M., A. Fritsche, N. Stefan, E. Hardt, and H. Haring, Evidence against a Rate-Limiting Role of Proinsulin Processing for Maximal Insulin Secretion in Subjects with Impaired Glucose Tolerance and β -Cell Dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(3): p. 1235-1239.
- Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med*. 1990;322(21):1483-7.
- Stutzmann F, Tan K, Vatin V, Dina C, Jouret B, Tichet J, Balkau B, Potoczna N, Horber F, O'Rahilly S, Farooqi IS, Froguel P, Meyre D. Prevalence of melanocortin-4 receptor deficiency in Europeans and their age-dependent penetrance in multigenerational pedigrees. *Diabetes*. 2008;57(9):2511-8.
- Summerbell CD, Ashton V, Campbell KJ, Edmunds L, Kelly S, Waters E. Interventions for treating obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD001872.
- Summerbell CD, Waters E, Edmunds LD, Kelly S, Brown T, Campbell KJ. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD001871.
- Sundblom E, Petzold M, Rasmussen F, Callmer E, Lissner L. Childhood overweight and obesity prevalences levelling off in Stockholm but socioeconomic differences persist. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(10):1525-30.

- Tagliaferri M, Berselli ME, Calò G, Minocci A, Savia G, Petroni ML, Viberti GC, Liuzzi A. Subclinical hypothyroidism in obese patients: relation to resting energy expenditure, serum leptin, body composition, and lipid profile. *Obes Res.* 2001;9(3):196-201.
- Taylor AM, Peeters PH, Norat T, Vineis P, Romaguera D. An update on the prevalence of the metabolic syndrome in children and adolescents. *Int J Pediatr Obes.* 2010;5(3):202-13.
- Taylor RW, Grant AM, Goulding A, Williams SM. Early adiposity rebound: review of papers linking this to subsequent obesity in children and adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005;8(6):607-12.
- Taylor RW, Williams SM, Carter PJ, Goulding A, Gerrard DF, Taylor BJ. Changes in fat mass and fat-free mass during the adiposity rebound: FLAME study. *Int J Pediatr Obes.* 2011;6(2-2):e243-51.
- Thomas, L., *Insulin, C-Peptid, Proinsulin*, in *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik.*, L. Thomas, Editor. 2008 (7. Auflage). p. 214-224.
- Thomas C, Nightingale CM, Donin AS, Rudnicka AR, Owen CG, Sattar N, Cook DG, Whincup PH. Socio-economic position and type 2 diabetes risk factors: patterns in UK children of South Asian, black African-Caribbean and white European origin. *PLoS One.* 2012;7(3):e32619.
- Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA, Bird AP, Oster G. Lifetime health and economic consequences of obesity. *Arch Intern Med.* 1999;159(18):2177-83.
- Turchiano M, Sweat V, Fierman A, Convit A. Obesity, Metabolic Syndrome, and Insulin Resistance in Urban High School Students of Minority Race/Ethnicity. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;24:1-7.
- Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev.* 2012 Apr;33(2):187-215.
- Valsania P, Micossi P. Genetic epidemiology of non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Metab Rev.* 1994;10(4):385-405.
- Viner RM, Hsia Y, Tomsic T, Wong IC. Efficacy and safety of anti-obesity drugs in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2010;11(8):593-602.
- von Berghes C, Brabant G, Biebermann H, Krude H, Wiegand S. Proinsulin and the proinsulin/insulin ratio in overweight and obese children and adolescents: relation to clinical parameters, insulin resistance, and impaired glucose regulation. *Pediatr Diabetes.* 2011;12(3 Pt 2):242-9. doi:10.1111/j.1399-5448.2010.00734.x.
- von Berghes, C. Komorbidität der Adipositas im Kindes- und Jugendalter: Das metabolische Syndrom, Proinsulin, Migrationshintergrund. Dissertation vorgelegt

- der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin; 9. September 2011.
- von Lengerke T, John J, Mielck A; KORA Study Group. Excess direct medical costs of severe obesity by socioeconomic status in German adults. *Psychosoc Med.* 2010;7:Doc01.
- Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes.* 2006;1(1):11-25.
- Walker SE, Gurka MJ, Oliver MN, Johns DW, DeBoer MD. Racial/ethnic discrepancies in the metabolic syndrome begin in childhood and persist after adjustment for environmental factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22(2):141-8.
- Wamil M, Battle JH, Turban S, Kipari T, Seguret D, de Sousa Peixoto R, Nelson YB, Nowakowska D, Ferenbach D, Ramage L, Chapman KE, Hughes J, Dunbar DR, Seckl JR, Morton NM. Novel fat depot-specific mechanisms underlie resistance to visceral obesity and inflammation in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1-deficient mice. *Diabetes.* 2011;60(4):1158-67.
- Waters E, de Silva-Sanigorski A, Hall BJ, Brown T, Campbell KJ, Gao Y, Armstrong R, Prosser L, Summerbell CD. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD001871.
- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362-2374.
- Weiss R, Caprio S, Trombetta M, Taksali SE, Tamborlane WV, Bonadonna R. Beta-cell function across the spectrum of glucose tolerance in obese youth. *Diabetes.* 2005;54(6):1735-43.
- Wells JC, Chomtho S, Fewtrell MS. Programming of body composition by early growth and nutrition. *Proc Nutr Soc.* 2007;66(3):423-34.
- WHO – World Health Organisation (2007): Die Herausforderung Adipositas und Strategien zu ihrer Bekämpfung in der Europäischen Region der WHO. EURO Nonserial Publication; WHO Regional office for Europe; ISBN-13: 9789289033886
- Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Tarnow P, Grüters A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity -- a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(2):199-206.
- Wiegand S, Dannemann A, Krude H, Grüters A. Impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus: a new field for pediatrics in Europe. *Int J Obes (Lond).* 2005;29 Suppl 2:S136-42.
- Wiegand S. Die Therapie des Typ 2 Diabetes. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2005 DOI:10.1007/s00112-005-1234-y

- Wiegand S, l'Allemand D, Hübel H, Krude H, Bürmann M, Martus P, Grüters A, Holl RW. Metformin and placebo therapy both improve weight management and fasting insulin in obese insulin-resistant adolescents: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(4):585-92.
- Wiegand S, Keller KM, Röbl M, L'Allemand D, Reinehr T, Widhalm K, Holl RW; APV-Study Group and the German Competence Network Adipositas. Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16,390 overweight or obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(10):1468-74.
- Wiegand S, Thamm M, Kiess W, Körner A, Reinehr T, Krude H, Hoffmeister U, Holl RW; APV Study Group; German Competence Network Adipositas. Gamma-glutamyl transferase is strongly associated with degree of overweight and sex. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(5):635-8.
- Wu T, Gao X, Chen M, van Dam RM. Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2009;10(3):313-23.
- Wilks DC, Besson H, Lindroos AK, Ekelund U. Objectively measured physical activity and obesity prevention in children, adolescents and adults: a systematic review of prospective studies. *Obes Rev*. 2011;12(5):e119-29. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00775.x.
- Whitlock EP, O'Connor EA, Williams SB, Beil TL, Lutz KW. Effectiveness of weight management interventions in children: a targeted systematic review for the USPSTF. *Pediatrics*. 2010;125(2):e396-418.
- Wolfenstetter SB. Juvenile obesity and comorbidity type 2 diabetes mellitus (T2 DM) in Germany: development and cost-of-illness analysis. *Gesundheitswesen*. 2006;68(10):600-12.
- Yabe D, Seino Y. Two incretin hormones GLP-1 and GIP: comparison of their actions in insulin secretion and β cell preservation. *Prog Biophys Mol Biol*. 2011;107(2):248-56.
- Zethelius B, Byberg L, Hales CN, Lithell H, Berne C. Proinsulin and acute insulin response independently predict Type 2 diabetes mellitus in men--report from 27 years of follow-up study. *Diabetologia*. 2003;46(1):20-6.
- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414(6865):782-7.

http://www.aga.adipositas-Gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/AGA_S2_Leitlinie.pdf (Zugriff 10.10.2012)

<http://www.un.org/depts/german/gv-sonst/a66-l1.pdf> (Zugriff 1.3.2011)

6. Lebenslauf

7. Danksagung

Lebenslauf und Danksagung werden aus Datenschutzgründen in der Online-Version der Habilschrift nicht veröffentlicht.

ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, 3.5.2013

Dr. med. Susanna Wiegand