

Thomas Danne, Olga Kordonouri (Hrsg.)

Adipositas, Diabetes und Fettstoffwechselstörungen im Kindesalter

Thomas Danne, Olga Kordonouri (Hrsg.)

Adipositas, Diabetes und Fettstoffwechsel- störungen im Kindesalter

DE GRUYTER

Herausgeber

Prof. Dr. med. Thomas Danne

Allgemeine Kinderheilkunde, Diabetologie, Endokrinologie, Klinische Forschung

Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT

Janusz-Korczak-Allee 12

30173 Hannover

E-Mail: danne@hka.de

Prof. Dr. med. Olga Kordonouri

Allgemeine Kinderheilkunde, Diabetologie, Endokrinologie, Klinische Forschung

Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT

Janusz-Korczak-Allee 12

30173 Hannover

E-Mail: kordonouri@hka.de

ISBN 978-3-11-045936-4

e-ISBN (PDF) 978-3-11-046005-6

e-ISBN (EPUB) 978-3-11-045947-0

Der Verlag hat für die Wiedergabe aller in diesem Buch enthaltenen Informationen mit den Autoren große Mühe darauf verwandt, diese Angaben genau entsprechend dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes abzdrukken. Trotz sorgfältiger Manuskriptherstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ganz ausgeschlossen werden. Autoren und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entsteht.

Die Wiedergabe der Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dergleichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte, eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

A CIP catalog record for this book has been applied for at the Library of Congress.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.dnb.de> abrufbar.

© 2016 Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston

Umschlaggestaltung: Azurita/iStock/thinkstock

Satz: PTP-Berlin, Protago-TEX-Production GmbH, Berlin

Druck und Bindung: CPI books GmbH, Leck

☉ Gedruckt auf säurefreiem Papier

Printed in Germany

www.degruyter.com

Paradigmenwechsel bei Adipositas, Diabetes und Fettstoffwechselstörungen im Kindesalter: Vorwort und Einführung

Im Spektrum der relevanten somatischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter hat im vergangenen Jahrhundert ein erheblicher Paradigmenwechsel stattgefunden, der die Kindermedizin vor neue Herausforderungen stellt. Ansteckende Krankheiten waren noch zu Beginn des 20. Jahrhunderts die häufigste Todesursache im Kindesalter. In Deutschland und in anderen entwickelten Ländern haben die Kindersterblichkeit sowie die Morbidität und Mortalität durch Infektionskrankheiten deutlich abgenommen. Erkrankungen durch Unterernährung sind selten geworden. Gegenwärtig sind aber 6 % der deutschen Kinder adipös und 13 % übergewichtig, mehr als doppelt so viele wie noch vor zehn Jahren. Auch die Zahlen des pädiatrischen Typ-1-Diabetes verdoppelten sich innerhalb der letzten zwölf Jahre. Heute wird beim Typ-1-Diabetes von einer Häufigkeit von 1 : 600 Kindern ausgegangen, mit einer jährlichen Inzidenzsteigerung von etwa 4 %. Die familiäre Hypercholesterinämie hat eine Prävalenz von ca. 1 : 300, wird aber oft viel zu spät diagnostiziert und behandelt. Nichtübertragbare chronische Krankheiten kommen zwar bei Kindern und Jugendlichen insgesamt seltener vor als im Erwachsenenalter, sie sind aber in dieser Lebensphase von besonderer Bedeutung, weil sie die Entwicklung des Kindes nachhaltig beeinträchtigen können und das Auftreten chronischer (Folge-)Erkrankungen im Erwachsenenalter mitbestimmen. Allen diesen häufigen chronischen Erkrankungen im Kindesalter gemein ist die Notwendigkeit einer multidisziplinären Betreuung mit besonderen Schwerpunkten auf Prävention, Ernährungsberatung, psychosozialer Betreuung und altersentsprechender Schulung. Hinzu kommt, dass chronische Erkrankungen mit besonderen psychosozialen Belastungen für die Betroffenen und ihre Familien verbunden sind sowie erhebliche Kosten verursachen, so dass in den vergangenen Jahren das Interesse an dieser Thematik gestiegen ist.

Die Hannoversche Kinderheilstiftung ist mit ihrer über 150-jährigen Geschichte im Bewusstsein der regionalen Bevölkerung tief verwurzelt. Seit ihrer Gründung durch hannoversche Bürger im Jahr 1863 fördert sie mit ihren Einrichtungen die Gesundheit und Entwicklung von Kindern und Jugendlichen. Im Leitbild der Stiftung ist das besondere Engagement, Initiativen für die Gesundheit von Kindern und Jugendlichen anzustoßen, verwurzelt. So entstanden das größte Diabeteszentrum für Kinder und Jugendliche, das KiCK-Programm zum Coaching von übergewichtigen Jugendlichen und aktuell die niedersachsenweite Fr1dolin-Studie zum Screening von Kleinkindern auf familiäre Hypercholesterinämie und Typ-1-Diabetes.

Typ-1-Diabetes stellt die zweithäufigste chronische Erkrankung im Kindesalter dar. Die Inzidenz steigt mit jährlich ca. 3–4 % und insbesondere im Vorschulalter (mit 5–7 %) dramatisch an. Die familiäre Hypercholesterinämie ist im Allgemeinen die

genetisch bedingte Ursache für eine vorzeitige koronare Herzkrankheit. Aktuelle Studien zeigen, dass die Prävalenz einer familiären Hypercholesterinämie in den europäischen Ländern massiv unterschätzt wird und dass eher von einer Prävalenz von 1 : 200 und nicht mehr von 1 : 500 auszugehen ist. Trotz der hohen Prävalenz wird weniger als 1 % der Betroffenen rechtzeitig erkannt; Vorreiter sind hierbei Länder wie die Niederlande mit 71 % und Norwegen mit 43 %, während in Island (19 %), der Schweiz (13 %), Großbritannien (12 %) und Spanien (6 %) nur ein kleiner Prozentsatz der Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie rechtzeitig durch ein Screening erkannt wird. Wird die familiäre Hypercholesterinämie frühzeitig im Kindesalter diagnostiziert und sachgerecht therapiert, haben diese Personen eine normale Lebenserwartung. Somit ist es notwendig, die Bevölkerung für eine frühzeitige Diagnose und Behandlung sowohl von familiärer Hypercholesterinämie als auch von Typ-1-Diabetes bei Kindern zu sensibilisieren. Um Änderungen in den Richtlinien hinsichtlich der Früherkennung und Durchführung von Therapiestudien herbeizuführen, müssen zuvor für beide Krankheiten die Machbarkeit eines pädiatrischen Screenings und dessen Folgen überprüft werden. Derzeit ist es möglich, beide Krankheitsbilder mittels einer kapillaren Blutentnahme zwischen dem 2. und 6. Lebensjahr zu identifizieren. Verstärkte Aufmerksamkeit, Früherkennung und optimale Behandlung bereits in der Kindheit sind entscheidend für ein zukünftiges gesundes Leben von Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie und möglicherweise auch für den Typ-1-Diabetes, sofern dies zu erfolgreichen Sekundärpräventionsstrategien führen würde.

Die Prävention, Früherkennung und Frühbehandlung nichtübertragbarer Krankheiten stehen dabei vor besonderen Herausforderungen. Erschwert wird alles als Folge unserer „westlichen“ Lebensweise – mit zu kalorienreicher Ernährung, zu wenig Bewegung und mangelnder Stressbewältigung. Diese Faktoren treten überproportional häufig in bildungsfernen Schichten auf. Fettleibigkeit findet sich bei Männern mit niedriger Bildung doppelt so häufig wie bei Männern mit hohem Schulabschluss, bei Frauen sogar dreimal so häufig. Die „oberen“ 20 % der Bevölkerung in Deutschland leben zehn Jahre länger als die „unteren“ 20. Eine „Nachschulung“ in gesundem Lebensstil, die auch im Rahmen des gerade in der Bundesrepublik verabschiedeten Präventionsgesetzes empfohlen wird, kommt also nicht nur spät – sie wird auch nicht alle Schichten gleichermaßen erreichen, am wenigsten mutmaßlich die sozioökonomisch schlechtergestellten. Der individuelle Lebensstil wird in den ersten Lebensjahren geprägt und vom nahen sozialen und kulturellen Umfeld, dem der Familie, der Peergroup und in den Lebenswelten Kindergarten und Schule, beeinflusst. Diese grundlegenden Verhaltensprägungen lassen sich im Erwachsenenalter deutlich schwerer verändern. In der internationalen Diskussion vollzieht sich aus diesen Gründen zurzeit ein Paradigmenwechsel hin zu einer stärkeren Berücksichtigung von populationsbezogenen, verhältnispräventiven Maßnahmen. Die Kernbotschaft lautet: gesundes Verhalten leichter machen!

Auch was die medikamentöse Behandlung angeht, gibt es völlig neue Entwicklungen. Während bislang die medikamentöse Behandlung der Adipositas unmöglich

erschien, sind gegenwärtig mehrere verschiedene Präparate in der Entwicklung. Ein Diabetesmedikament, das demnächst auch in Deutschland als „Diätspritze“ auf den Markt kommt, hat in einer für die Zulassung maßgeblichen Studie im *New England Journal of Medicine* das Körpergewicht teilweise deutlich gesenkt. Sogenannte GLP-1-Analoga imitieren die Wirkung des Darmhormons Glucagon-like Peptid, das den Beta-Zellen das baldige Eintreffen von Glukose signalisiert und zur vermehrten Insulinproduktion anregt. Schon in den Typ-2-Diabetes-Zulassungsstudien war aufgefallen, dass die meisten Patienten unter der Therapie mehrere Kilogramm an Gewicht verloren. Der Effekt kommt durch eine frühzeitige Sättigung zustande, die über GLP-1-Rezeptoren im Gehirn vermittelt werden soll. Erste Studien bei pädiatrischen Patienten laufen gerade. Ebenso bei der Hypercholesterinämie: Vor nicht einmal zehn Jahren berichteten US-Forscher, dass Menschen mit Loss-of-Function-Mutationen im PCSK9-Gen ein niedriges LDL-Cholesterin haben und extrem selten an einer koronaren Herzkrankheit erkranken. Gesundheitliche Nachteile der Gendefekte waren nicht erkennbar. Mehrere Firmen haben daraufhin Antikörper entwickelt, die die gleiche Auswirkung zeigen wie die Genmutation. Sie blockieren das Genprodukt von PCSK9, einem Enzym, das das Recycling des LDL-Rezeptors hemmt. Das Ergebnis ist eine vermehrte Bildung von LDL-Rezeptoren, die vermehrt Cholesterin aus dem Blut entfernen. Die Auswirkungen von PCSK9-Inhibitoren auf den LDL-Cholesterinwert sind beachtlich, so dass sich hier in Zukunft vielleicht auch für an familiärer Hypercholesterinämie betroffene Kinder, die ein Statin nicht vertragen, neue Behandlungsmöglichkeiten ergeben. Auch wenn zurzeit noch unklar ist, inwieweit diese beiden Medikamente Relevanz für die Kindermedizin bekommen werden, wird anhand dieser Beispiele klar, dass sich auch in der Pädiatrie das therapeutische Spektrum für Adipositas, Diabetes und Fettstoffwechselstörungen in den nächsten Jahren erheblich verändern wird.

Aus diesen Überlegungen entstand das Konzept zu diesem Buch, um die aktuellen, parallel verlaufenden und sich gegenseitig befruchtenden Entwicklungen in Prävention, Früherkennung, Diagnostik und Behandlung dieser drei für die Kindermedizin bedeutenden Erkrankungen gegenüberzustellen. Daher werden die drei Problembereiche abschnittsweise gemeinsam behandelt, und zwar zunächst hinsichtlich der Ätiologie und Pathogenese, dann bezüglich Epidemiologie, Screening und Prävention, als Nächstes das diagnostische Verfahren betreffend, gefolgt von der diätetischen und medikamentösen Behandlung, danach den Akut- und Langzeit-Komplikationen und schließlich werden die Schulung und psychosoziale Betreuung der drei Krankheitsbilder gegenübergestellt. Damit wird angestrebt, sowohl im Verständnis der Herangehensweise als auch im klinischen Alltag Synergieeffekte zu nutzen.

Wir sind überzeugt, dass die neuen Erkenntnisse rasch einer großen Öffentlichkeit bekannt gemacht werden müssen, damit möglichst viele Kinder und Familien davon profitieren. Entsprechend den aktuellen KiGGS-Daten, der Langzeitstudie des Robert Koch-Instituts zur gesundheitlichen Lage der Kinder und Jugendlichen in Deutschland, hat die Kindermedizin dabei gute Interventionschancen: Über 90 % der

Kinder und Jugendlichen nehmen mindestens einmal pro Jahr ambulante ärztliche Leistungen in Anspruch. Rund zwei Drittel der Kinder und Jugendlichen suchen innerhalb eines Jahres eine Praxis für Kinder- und Jugendmedizin auf, ein Drittel eine Praxis für Allgemeinmedizin. Insofern richtet sich das vorliegende Buch nicht nur an Pädiater, sondern auch an Internisten und Allgemeinmediziner und nichtärztliche Mitarbeiter der Behandlungsteams.

Wir möchten an dieser Stelle insbesondere den Autoren danken, denen es trotz eines ehrgeizigen Zeitplans gelungen ist, kompakt praxisbezogene Erkenntnisse in übersichtlicher Form entsprechend den aktuellen Leitlinien darzustellen, die für die Verbesserung der langfristigen Prognose der betroffenen Familien von großer Bedeutung sind. Ein besonderer Dank gilt auch dem deGruyter Verlag, insbesondere Frau Simone Witzel, die den Anstoß für dieses Buch gab, und Frau Julia Reindlmeier, die die Entstehung dieses Buchs engagiert und kompetent betreut hat.

Hannover im Sommer 2016

Thomas Danne
Olga Kordonouri

Inhalt

Vorwort und Einführung — V

Autorenverzeichnis — XV

1 Ätiologie und Pathogenese — 1

Wieland Kiess

- 1.1 Adipositas: Ätiologie und Pathogenese — 1
 - 1.1.1 Genetische Faktoren — 1
 - 1.1.2 Monogene Adipositas-Syndrome — 4
 - 1.1.3 Hedonistische Signale und Zentralnervensystem — 10
 - 1.1.4 Psychologie und Stigmatisierung — 10
 - 1.1.5 Fettgewebe und Adipozyt — 11
 - 1.1.6 Gastrointestinaltrakt und Mikrobiom — 11
 - 1.1.7 Feto-maternale Prägung — 11
 - 1.1.8 Exposom und endokrin wirksame Chemikalien (endocrine-dysrupting chemicals = EDCs) — 12
 - 1.1.9 Soziale Vererbung — 12
 - 1.1.10 Sozioökonomische Prädisposition — 13
 - 1.1.11 Obesigene Umwelten — 13
 - 1.1.12 Gesellschaft und Industrie — 14
 - 1.1.13 Industrialisierung und Globalisierung — 14
 - 1.1.14 Verfügbarkeit von Nahrungsmitteln und Portionsgrößen — 15
 - 1.1.15 Lebensstil — 15
 - 1.1.16 Kultur — 16
 - 1.1.17 Evolution der Adipositas — 16

Melanie Heinrich und Anette-Gabriele Ziegler

- 1.2 Diabetes: Ätiologie und Pathogenese — 20
 - 1.2.1 Typ-1-Diabetes — 20
 - 1.2.2 Autoimmunmarker — 20
 - 1.2.3 Präsymptomatische Stadien des Typ-1-Diabetes — 23
 - 1.2.4 Genetik — 23
 - 1.2.5 Umweltfaktoren — 25
 - 1.2.6 Vitamin-D-Mangel — 25
 - 1.2.7 Infektionen und Immunkompetenz — 26
 - 1.2.8 Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen — 26
 - 1.2.9 Typ-2-Diabetes im Kindesalter — 26
 - 1.2.10 Danksagung — 29

Anibh Martin Das

- 1.3 Fettstoffwechselstörungen: Ätiologie und Pathogenese — **31**
- 1.3.1 Physiologie des Lipidstoffwechsels — **31**
- 1.3.2 Pathophysiologie des Lipidstoffwechsels — **36**

2 Epidemiologie, Screening und Prävention — 43

Birgit Jödicke und Susanna Wiegand

- 2.1 Adipositas: Epidemiologie, Screening und Prävention — **43**
- 2.1.1 Epidemiologie — **43**
- 2.1.2 Screening und Einflussfaktoren — **44**
- 2.1.3 Prävention — **48**

Olga Kordonouri

- 2.2 Diabetes: Epidemiologie, Screening und Prävention — **56**
- 2.2.1 Prävalenz und Inzidenz des Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen weltweit — **57**
- 2.2.2 Prävalenz und Inzidenz des Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland — **60**
- 2.2.3 Screening auf Typ-1-Diabetes im Kindesalter — **62**
- 2.2.4 Prävention des Typ-1-Diabetes im Kindesalter — **64**

Olga Kordonouri

- 2.3 Fettstoffwechselstörungen: Epidemiologie, Screening und Prävention — **70**
- 2.3.1 Prävalenz der familiären Hypercholesterinämie — **70**
- 2.3.2 Screening-Strategien und Früherkennung der familiären Hypercholesterinämie im Kindesalter — **73**

3 Diagnostische Verfahren — 79

Thomas Reinehr

- 3.1 Adipositas: Diagnostische Verfahren — **79**
- 3.1.1 Ausmaß des Übergewichts — **79**
- 3.1.2 Ausschluss von Grundkrankheiten — **83**
- 3.1.3 Erfassung von Folgeerkrankungen durch das Übergewicht — **87**

Thomas Danne

- 3.2 Diabetes: Diagnostische Verfahren — **93**
- 3.2.1 Differentialdiagnostische Verfahren — **93**
- 3.2.2 Blutglukoseselbstkontrolle — **94**
- 3.2.3 Urinzuckerbestimmung — **96**
- 3.2.4 Ketonkörpernachweis in Blut oder Urin — **96**

- 3.2.5 HbA1c — **97**
- 3.2.6 Fruktosamin — **99**
- 3.2.7 Kontinuierliche Glukosemessung — **99**
- 3.2.8 Flash Glucose-Monitoring (FGM) — **103**
- 3.2.9 Time in Range und Glukosevariabilität — **104**

Urh Groselj, Tadej Battelino, Nataša Bratina

- 3.3 Fettstoffwechselstörungen: Diagnostische Verfahren — **105**
- 3.3.1 Einführung — **105**
- 3.3.2 Diagnose von Dyslipidämien bei Kindern — **106**
- 3.3.3 Diagnostische Verfahren und Biomarker von Dyslipidämie und CVD-Risiko — **112**

4 Diätetische und medikamentöse Behandlung — 119

Kerstin Kapitzke, Evelin Sadeghian

- 4.1 Adipositas: Diätetische und medikamentöse Behandlung — **119**
- 4.1.1 Allgemeines zur Behandlung — **119**
- 4.1.2 Diätetische Behandlung — **120**
- 4.1.3 Medikamentöse Behandlung — **125**
- 4.1.4 Ausblick — **132**
- 4.1.5 Zusammenfassung — **132**

Thomas Danne

- 4.2 Diabetes: Diätetische und medikamentöse Behandlung — **134**
- 4.2.1 Ernährungsberatung bei Typ-1-Diabetes — **134**
- 4.2.2 Insulin — **135**
- 4.2.3 Normalinsulin — **136**
- 4.2.4 Humanes Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin) — **139**
- 4.2.5 Kurzwirksame Insulinanaloga — **139**
- 4.2.6 Ultra-schnelle kurzwirksame Insulinanaloga — **139**
- 4.2.7 Langwirksame Insulinanaloga — **140**
- 4.2.8 Metformin — **141**
- 4.2.9 SGLT-Hemmer — **141**
- 4.2.10 Insulintherapie mit Injektionen (ICT) — **141**
- 4.2.11 Insulinpumpentherapie (CSII) — **145**
- 4.2.12 Sensorunterstützte Pumpentherapie und Closed Loop — **149**
- 4.2.13 Empfehlungen für die Dosisanpassung bei Sport — **150**
- 4.2.14 Inselzell- und Pankreastransplantation — **151**

Thomas Danne, Cathrin Guntermann, Olga Kordonouri

- 4.3 Fettstoffwechselstörungen: Diätetische und medikamentöse Behandlung — **153**
 - 4.3.1 Grundlagen der diätetischen Therapie — **153**
 - 4.3.2 Einfluss der Ernährung auf die Blutlipide — **154**
 - 4.3.3 Praktische Umsetzung bei erhöhtem Cholesterinspiegel — **155**
 - 4.3.4 Praktische Umsetzung bei erhöhten Triglyceridwerten — **157**
 - 4.3.5 Lebensstilmodifikation — **158**
 - 4.3.6 Grundlage der medikamentösen Behandlung der Hyperlipidämie — **158**
 - 4.3.7 Grundlage der medikamentösen Behandlung der Hypertriglyceridämie — **160**
 - 4.3.8 Cholesterinsynthesehemmer (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, Statine) — **160**
 - 4.3.9 Ezetimib — **163**
 - 4.3.10 Anionenaustauscherharze — **164**
 - 4.3.11 Fibrate — **165**
 - 4.3.12 Omega-3-Fettsäuren — **165**
 - 4.3.13 Niacin — **166**
 - 4.3.14 Lipidapherese, Plasmapherese, Lebertransplantation — **166**
 - 4.3.15 PCSK9-Hemmstoffe — **167**

5 Akut- und Langzeitkomplikationen — 171

Martin Wabitsch

- 5.1 Adipositas: Akut- und Langzeitkomplikationen — **171**
 - 5.1.1 Einleitung — **171**
 - 5.1.2 Arterielle Hypertonie — **173**
 - 5.1.3 Metabolische Komplikationen — **173**
 - 5.1.4 Gastrointestinale Komplikationen — **176**
 - 5.1.5 Cholelithiasis — **176**
 - 5.1.6 Respiratorische Komplikationen — **177**
 - 5.1.7 Orthopädische Komplikationen — **177**
 - 5.1.8 Dermatologische Veränderungen — **178**
 - 5.1.9 Wachstums, Körperhöhe und hormonelle Veränderungen — **178**
 - 5.1.10 Psychische und psychiatrische Komplikationen — **179**

Nicolin Datz und Torben Biester

- 5.2 Diabetes: Akut- und Langzeitkomplikationen — **180**
 - 5.2.1 Hypoglykämie — **180**
 - 5.2.2 Hyperglykämie und diabetische Ketoazidose — **184**

Karl Otfried Schwab, Jürgen Doerfer

- 5.3 Fettstoffwechselstörungen: Akut- und Langzeitkomplikationen — **196**
- 5.3.1 Dyslipoproteinämien und atherosklerotische Komplikationen — **196**
- 5.3.2 Hypercholesterinämie — **197**
- 5.3.3 Hypertriglyceridämie — **200**
- 5.3.4 Adipositas und atherogene Dyslipoproteinämie — **202**
- 5.3.5 Diabetes mellitus und atherogene Dyslipoproteinämie — **203**

6 Schulung und psychosoziale Betreuung — 209

Karin Lange

- 6.1 Chronische Stoffwechselstörungen: Schulung und psychosoziale Betreuung — **209**
- 6.1.1 Schulung: viel mehr als Wissensvermittlung — **209**
- 6.1.2 Lebensbegleitende Schulungen — **210**
- 6.1.3 Multidisziplinäre Schulungsteams — **212**
- 6.1.4 Qualitätskriterien für strukturierte Schulungen — **212**
- 6.1.5 Finanzierung der Schulungen für Eltern, Kinder und Jugendliche — **213**
- 6.1.6 Grenzen von Patientenschulungen — **213**
- 6.1.7 Screening auf psychosoziale Belastungen und psychische Störungen — **214**

Claudia Ziegler

- 6.2 Adipositas: Schulung und psychosoziale Betreuung — **219**
- 6.2.1 Psychosoziale Aspekte der Adipositas — **219**
- 6.2.2 Therapie der Adipositas durch multimodale Adipositas-Schulungsprogramme — **221**
- 6.2.3 Psychosoziale Betreuung innerhalb eines Adipositas-Schulungsprogramms — **224**
- 6.2.4 Psychologische Diagnostik zur Evaluation — **229**
- 6.2.5 Zusammenfassung — **229**

Karin Lange

- 6.3 Diabetes: Schulung und psychosoziale Betreuung — **234**
- 6.3.1 Diabetesschulung als wirksames und notwendiges Therapieelement — **234**
- 6.3.2 Qualitätsstandards der Typ-1-Diabetes-Schulung — **235**
- 6.3.3 Individualisierte bedarfsgerechte Schulungen — **237**
- 6.3.4 Themen der Initialschulung — **237**
- 6.3.5 Strukturierte Folgeschulungen zum Typ-1-Diabetes — **239**
- 6.3.6 Psychosoziale Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes — **240**

XIV — Inhalt

- 6.3.7 Psychosoziale Interventionen — **242**
- 6.3.8 Psychotherapeutische Konzepte bei Typ-1-Diabetes — **243**

Karin Lange

- 6.4 Fettstoffwechselstörungen: Schulung und psychosoziale Betreuung — **245**
 - 6.4.1 Pädiatrische Schulungen zur Hyperlipidämie — **246**
 - 6.4.2 Zentrale Schulungsthemen zur Hyperlipidämie — **248**
 - 6.4.3 Psychosoziale Betreuung von Kindern und Jugendlichen — **250**

7 Referenzwerte — 255

- 7.1 Langzeit (24-Stunden) Blutdruckmessung — **255**
- 7.2 Blutdruck (alters- und körperhöhenabhängig) — **256**
- 7.3 Body-Mass-Index Perzentilen (Jungen, Mädchen) — **258**
- 7.4 Waist-to-Hip-Ratio Perzentilen (Jungen, Mädchen) — **259**
- 7.5 Laborwerte Gesamtcholesterin (Jungen, Mädchen) — **260**
- 7.6 Laborwerte LDL-Cholesterin (Jungen, Mädchen) — **262**
- 7.7 HbA1c, mittlere Glukose — **264**

Stichwortverzeichnis — 265

Autorenverzeichnis

Prof. Dr. med. Tadej Battelino

Univerzitetni Klinični Center Ljubljana
Zaloška cesta 2
1000 Ljubljana, Slowenien
E-Mail: tadej.battelino@mf.uni-lj.si
Kapitel 3.3

Dr. med. Torben Biester

Allgemeine Kinderheilkunde, Diabetologie,
Endokrinologie, Klinische Forschung
Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT
Janusz-Korczak-Allee 12
30173 Hannover
E-Mail: biester@hka.de
Kapitel 5.2

Dr. med. Nataša Bratina

Univerzitetni Klinični Center Ljubljana
Zaloška cesta 2
1000 Ljubljana, Slowenien
E-Mail: natasa.bratina@kks-kamnik.si
Kapitel 3.3

Prof. Dr. med. Thomas Danne

Allgemeine Kinderheilkunde, Diabetologie,
Endokrinologie, Klinische Forschung
Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT
Janusz-Korczak-Allee 12
30173 Hannover
E-Mail: danne@hka.de
Kapitel 3.2, 4.2, 4.3

Prof. Dr. med. Anibh Martin Das

Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und
Stoffwechselerkrankungen
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
E-Mail: das.anibh@mh-hannover.de
Kapitel 1.3

Dr. med. Nicolin Datz

Allgemeine Kinderheilkunde, Diabetologie,
Endokrinologie, Klinische Forschung
Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT
Janusz-Korczak-Allee 12
30173 Hannover
E-Mail: datz@hka.de
Kapitel 5.2

Dr. Jürgen Doerfer

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Diabetologie und Endokrinologie,
angeborene Stoffwechselerkrankungen
Klinik I, Universitätsklinikum Freiburg
Mathilden-Straße 1
79106 Freiburg
E-Mail: juergen.doerfer@gmx.net
Kapitel 5.3

Cathrin Guntermann

Allgemeine Kinderheilkunde, Diabetologie,
Endokrinologie, Klinische Forschung
Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT
Janusz-Korczak-Allee 12
30173 Hannover
E-Mail: ernaehrungsberatung@hka.de
Kapitel 4.3

Urh Groselj, MD

Univerzitetni Klinični Center Ljubljana
Zaloška cesta 2
1000 Ljubljana, Slowenien
E-Mail: urh.groselj@kclj.si
Kapitel 3.3

Dr. med. univ. Melanie Heinrich

Helmholtz Zentrum München – Deutsches
Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt
Institut für Diabetesforschung
Ingolstädter Landstraße 1
85764 Neuherberg
E-Mail:
melanie.heinrich@helmholtz-muenchen.de
Kapitel 1.2

Dr med. Birgit Jödicke

Sozialpädiatrisches Zentrum
Pädiatrische Endokrinologie & Diabetologie,
Adipositas-Ambulanz
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
E-Mail: birgit.joedicke@charite.de
Kapitel 2.1

Dr. med. Kerstin Kapitzke

Allgemeine Kinderheilkunde, Diabetologie,
Endokrinologie, Klinische Forschung
Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT
Janusz-Korczak-Allee 12
30173 Hannover
E-Mail: kapitzke@hka.de
Kapitel 4.1

Prof. Dr. med. Wieland Kiess

Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche
Zentrum für Pädiatrische Forschung (CPL)
Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstraße 20a
04103 Leipzig
E-Mail: wieland.kiess@medizin.uni-leipzig.de
Kapitel 1.1

Prof. Dr. med. Olga Kordonouri

Allgemeine Kinderheilkunde, Diabetologie,
Endokrinologie, Klinische Forschung
Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT
Janusz-Korczak-Allee 12
30173 Hannover
E-Mail: kordonouri@hka.de
Kapitel 2.2, 2.3, 4.3

Prof. Dr. rer. nat. Karin Lange

Medizinische Psychologie OE 5430
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
E-Mail: lange.karin@mh-hannover.de
Kapitel 6.1, 6.3, 6.4

Prof. Dr. med. Thomas Reinehr

Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie,
Diabetes und Ernährungsmedizin
Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln
Universität Witten-Herdecke
Dr.-Friedrich-Steiner-Straße 5
45711 Datteln
E-Mail: t.reinehr@kinderklinik-datteln.de
Kapitel 3.1

Evelin Sadeghian

Allgemeine Kinderheilkunde, Diabetologie,
Endokrinologie, Klinische Forschung
Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT
Janusz-Korczak-Allee 12
30173 Hannover
E-Mail: ernaehrungsberatung@hka.de
Kapitel 4.1

Prof. Dr. med. Karl Otfried Schwab

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Diabetologie und Endokrinologie,
angeborene Stoffwechselerkrankungen
Klinik I, Universitätsklinikum Freiburg
Mathilden-Straße 1
79106 Freiburg
E-Mail:
karl.otfried.schwab@uniklinik-freiburg.de
Kapitel 5.3

Prof. Dr. med. Martin Wabitsch

Sektion Pädiatrische Endokrinologie und
Diabetologie
Hormonzentrum für Kinder und Jugendliche
Interdisziplinäre Adipositasambulanz
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Ulm
Eythstraße 24
89075 Ulm
E-Mail: martin.wabitsch@uniklinik-ulm.de
Kapitel 5.1

PD Dr. med. Susanna Wiegand

Sozialpädiatrisches Zentrum
Pädiatrische Endokrinologie & Diabetologie,
Adipositas-Ambulanz
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
E-Mail: susanna.wiegand@charite.de
Kapitel 2.1

Prof. Dr. med. Anette-Gabriele Ziegler

Helmholtz Zentrum München – Deutsches
Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt
Institut für Diabetesforschung
Ingolstädter Landstraße 1
85764 Neuherberg
E-Mail:
anette-g.ziegler@helmholtz-muenchen.de
Kapitel 1.2

Dr. biol. hum. Claudia Ziegler

Allgemeine Kinderheilkunde, Diabetologie,
Endokrinologie, Klinische Forschung
Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT
Janusz-Korczak-Allee 12
30173 Hannover
E-Mail: ziegler-claudia@web.de
Kapitel 6.2

1 Ätiologie und Pathogenese

Wieland Kiess

1.1 Adipositas: Ätiologie und Pathogenese

Adipositas ist eine multifaktoriell verursachte Erkrankung, die viele Organe des menschlichen Organismus betrifft. Genetische und soziale Vererbung, Lebensstil, Wohnumgebung, Verstädterung und Urbanisierung, möglicherweise chemische Noxen wie endokrin wirksame Chemikalien (endocrine disrupting chemicals = EDCs), das sogenannte Exposom, aber auch die bakterielle Darmflora, das Mikrobiom des Darms, sowie kulturelle, soziodemographische und ökonomische Bedingungen spielen bei der Entstehung und dem Unterhalt der Erkrankung gleichermaßen eine Rolle. Adipositas trat bereits früh in der Menschheitsgeschichte, z. B. im Kontext mit seltenen genetischen und insbesondere monogenen Erkrankungen, auf. Dies wurde durch archäologische Funde nachgewiesen. Die Erkrankung ist aber in der jüngeren Geschichte häufiger geworden. Deshalb sind Gedanken zur Evolution und Evolutionsgeschichte von Übergewicht und Adipositas formuliert worden [1].

Nicht zuletzt die ‚Thrifty-Genes‘-Hypothese (s. u.) vermag es, die oben angeführten Faktoren in einer einzigen Theorie zur Ätiologie und Pathogenese der Adipositas zusammenzuführen. Ernährung und körperliche Bewegung können als Stellgrößen in einem kybernetischen Modell der Adipositas-Entstehung angesehen werden. Fettmasse und Körpergewicht wären als die zu regulierenden Regelgrößen, die über Hunger und Sättigung als Störgrößen modifiziert werden, zu verstehen (Abb. 1.1). Das vorliegende Kapitel stellt die Vielfalt der Gewichtsregulation und die Komplexität der Ätiologie und Pathogenese der Adipositas-Erkrankung dar. Eine einseitige und auf nur wenige Stellgrößen fokussierte Theorie der Adipositas-Genese und eine falsche Theorem-Bildung werden der komplexen Regulation von Nahrungsaufnahme, Energieverbrauch und Energiespeicherung nicht gerecht. Angesichts der multifaktoriellen Genese wird verständlich, warum die Therapie der Adipositas schwierig und eine Heilung nicht möglich ist. Die Behandlung und der Umgang mit Adipositas bleiben gerade wegen der komplexen Ätiopathogenese eine Herausforderung für Betroffene und Behandler [2].

1.1.1 Genetische Faktoren

Genetische Erkrankungen, die mit Adipositas einhergehen, sind in ihrer Gesamtheit häufig. Viele dieser Adipositas-Syndrome weisen ein charakteristisches Präsentationsalter, einen einzigartigen Phänotyp, zum Teil aber auch eine überlappende klinische Symptomatologie auf. Letzteres unterstreicht, dass bei einigen dieser Syndrome gemeinsame Signalübertragungswege gestört sind und gemeinsame Mecha-

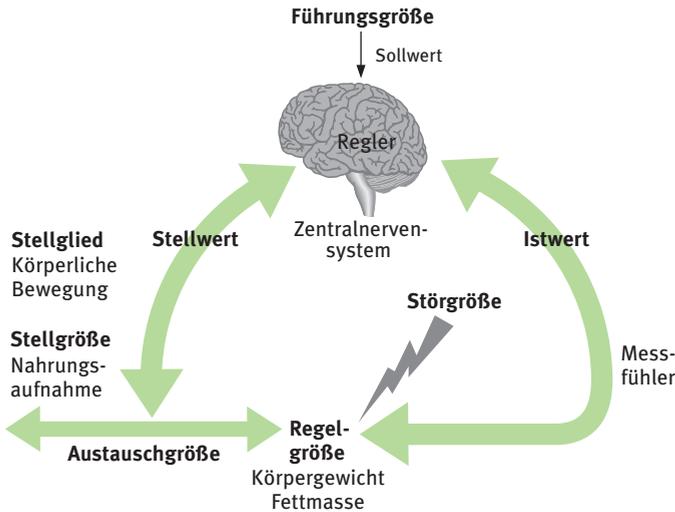


Abb. 1.1: Schematische Beschreibung der Adipositas-Entstehung im Sinne eines kybernetischen Modells. Körpergewicht wird über Stellgrößen und Regler moduliert.

nismen zur Adipositas führen. Wenn die genetischen Hintergründe dieser Syndrome einmal komplett verstanden sind, werden auch die funktionellen Auswirkungen und die Mechanismen der Adipositas-Entstehung erkannt sein. Außerdem werden auf grundlagenwissenschaftlichen Erkenntnissen neue spezifische Therapien denkbar. Das Bardet-Biedl-Syndrom, das Prader-Willi-Syndrom, welches das häufigste Adipositas-Syndrom darstellt und durch einen Verlust an „Imprinted“-Genen auf dem Chromosom 15q11-13 verursacht wird, werden erwähnt. Außerdem werden kurz weitere genetische Adipositas-Syndrome wie das Alström-Syndrom, das Cohen-Syndrom, die Albrights hereditäre Osteodystrophie (Pseudohypoparathyreoidismus) sowie schließlich das Carpenter-Syndrom beschrieben. Das MOMO-Syndrom, das Rubinstein-Taybi-Syndrom und Deletionen auf den Chromosomen 1, 2, 6 und 9 sind ebenfalls mit einer frühkindlichen Adipositas assoziiert.

1.1.1.1 Ätiologie der Adipositas-Erkrankung im Kindes- und Jugendalter

Was sind mögliche Ursachen und Risikofaktoren bei der Entstehung von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter?

- Genetik
- Ethnizität
- Fetale, frühe Prägung/Programmierung
- Biologische Faktoren wie Adipozytokine und hormonelle Signale
- Grunderkrankungen
- Syndrome

- Medikamente
- Handicaps (Rollstuhl-gebunden)
- Psychologische Faktoren
- Resilienz
- Abhängigkeit (Sucht?)
- Sozioökonomische und soziokulturelle Bedingungen
- Wohnbedingungen
- Nahrungsmittelangebot: Quantität und Qualität
- Sitzender und ruhender Lebensstil
- Persönliche Faktoren
- Soziale Vererbung
- Familienstruktur
- Nachbarn und Freunde
- Globalisierung
- Industrialisierung
- Modernisierung
- Urbanisierung

1.1.1.2 Pathogenese der Adipositas-Erkrankung und Faktoren, die zur Entwicklung und Exazerbation der Erkrankung beitragen

Was sind möglicherweise Einflussfaktoren und Barrieren für den Therapie-Erfolg oder den Erfolg von Präventionsstrategien?

- Erziehung
- Bildung innerhalb der Familie, der Eltern
- Familienstruktur, alleinerziehende Eltern
- Alter des Kindes, der Geschwister, der Eltern
- Einkommen der Eltern
- Freunde/Peers
- Soziokulturelle Faktoren
- Ernährung
- Gewohnheiten
- Religions- und Kulturzugehörigkeit
- Umgebungsfaktoren
- Wohnsituation
- Innentemperatur der Wohnungen; Klimatisierung
- Klima und Außentemperatur

1.1.1.3 Faktoren der Adipositas-Therapie und -prävention, die zum Verlauf der Adipositas-Erkrankung beitragen

Wie beeinflussen unterschiedliche Behandlungsstrategien den Therapieerfolg?

- Art des Therapieverfahrens
- Ausbildung der Therapeuten
- Persönlichkeit der Therapeuten
- Vorbilder
- Motivation
- Stigmatisierung
- Selbstwahrnehmung
- Zeitbudgets
- Zeitgeist, Moden
- Medien
- Essverhalten (Auslassen von Mahlzeiten, z. B. Frühstück)
- Werbung

1.1.2 Monogene Adipositas-Syndrome

1.1.2.1 Bardet-Biedl-Syndrom

Das Bardet-Biedl-Syndrom (BBS, OMIM 209900) ist eine heterogene Erkrankung, die hauptsächlich rezessiv vererbt wird. Die klinischen Symptome schließen eine Degeneration der Retina insbesondere im zweiten Lebensjahrzehnt, mentale Retardierung, Adipositas, zystische Nierendegeneration sowie eine Polydaktylie und eine Hypoplasie bzw. Fehlbildungen der äußeren Genitalien ein. Bezüglich des Körpergewichts ist es von besonderer Relevanz, dass Kinder mit BBS zunächst ein normales Geburtsgewicht aufweisen, aber bereits im 1. Lebensjahr eine starke Gewichtszunahme zeigen. Da ein Drittel der betroffenen Kinder keine Polydaktylie aufweist und eine Beeinträchtigung des Sehvermögens erst im 6. bis 8. Lebensjahr oft im Sinne einer Nachtblindheit auftritt, wird die Diagnose häufig im Schulkindalter gestellt. Zwölf Bardet-Biedl-Syndrom-Gene (BBS 1–12) wurden identifiziert [3]. Eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation ist bisher nicht bekannt. In jüngster Zeit wird vermutet, dass das Bardet-Biedl-Syndrom durch eine Dysfunktion von primären Cilien und intraflagellarem Transport verursacht wird. Interessanterweise zeigen große Populationsstudien, dass Variationen innerhalb der BBS-Gene mit einem allgemeinen Risiko für Adipositas in der Bevölkerung korrelieren. So war z. B. ein BBS-2-Polymorphismus (SNIP) mit allgemeiner Adipositas bei Erwachsenen assoziiert. Dagegen sind SNIPs im BBS-4- und BBS-6-Gen mit frühkindlicher Adipositas respektive späterer adulter schwerster Adipositas (morbider Adipositas) verknüpft [4–7].

1.1.2.2 Cohen-Syndrom

Patienten mit Cohen-Syndrom (CS, OMIM 216550) sind häufig entwicklungs- und motorisch verzögert und zeigen Verhaltensauffälligkeiten. Außerdem sind Gesichtsdysmorphien pathognomonisch: Eine milde maxillare Hypoplasie, eine prominente Nasenwurzel, Mikrognathie, ein hoher (gotischer) Gaumen, relativ dichtes Haar und eine obere Lippe, die die unteren Schneidezähne wenig bedeckt, sind häufig zu finden. Während der Kleinkind- und frühen Schulkindzeit beginnen die Patienten deutlich Gewicht zuzunehmen und eine Stammfettsucht zu entwickeln. Viele Patienten mit Cohen-Syndrom weisen eine Neutropenie auf, die das Vorliegen des Syndroms häufig erst beweist. Es wird angenommen, dass das für die Erkrankung verantwortliche mutierte Gen, VPS13B, bei der neuronalen Differenzierung eine Rolle spielt [8].

1.1.2.3 Alström-Syndrom

Das Alström-Syndrom (ALS, OMIM 203800) ist ein rezessiv vererbtes Adipositas-Syndrom. Typischerweise sind Patienten mit Alström-Syndrom von früh einsetzender Adipositas, Hyperinsulinämie, häufig mit Acanthosis nigricans und Typ-2-Diabetes einhergehend, betroffen. Bereits im Kleinkindalter treten Nystagmus und Photophobie sowie eine Makuladegeneration auf. Das dem Syndrom zugrunde liegende Gen bzw. Defekte desselben, ALMS1, wird in allen Organen exprimiert und kodiert auf dem Chromosom 2p13. Ähnlich wie beim Bardet-Biedl-Syndrom wird angenommen, dass das ALMS1-Gen Proteine der Cilienfunktion z. B. auf der Ebene des Centrosoms beeinträchtigt [9].

1.1.2.4 Carpenter-Syndrom

Das Carpenter-Syndrom (Akrozephalopolysyndaktylie Typ 2, OMIM 201000) wird charakterisiert durch eine Polydaktylie der Füße, eine Kraniosynostose und eine progressive generalisierte oder auf den Stamm beschränkte Adipositas. Patienten haben häufig eine Brachydaktylie und/oder eine Syndaktylie der Hände. Das Syndrom wird autosomal rezessiv vererbt. Mutationen im RAB23-Gen sind beschrieben worden: Das RAB23-Gen ist ein negativer Regulator der Sonic Hedgehog Signalkaskade und ist wiederum in die Intermediärfunktion der Cilien involviert [10].

1.1.2.5 Albrights hereditäre Osteodystrophie

Patienten mit Albrights hereditärer Osteodystrophie (AHO, OMIM 103580) werden durch eine unersetzte, kleinwüchsige Körperform mit rundem Gesicht, kurzen Metakarpalia und Metatarsalia sowie Ossifikationen von Weichteilen charakterisiert. Da auf der Ebene einer Endorganresistenz ein Hypoparathyreoidismus beobachtet wird, wird folgerichtig auch von einem Pseudo-Hypoparathyreoidismus gesprochen. Patienten mit AHO ohne Endorganresistenz für Parathormon wurden ebenfalls iden-

tifiziert, ihr Phänotyp wurde als Pseudo-Hypoparathyreoidismus beschrieben. Das gewebspezifisch exprimierte Gen, *GNAS1*, mit einer entsprechenden inaktivierenden Mutation und daraus folgenden Reduktion des Gs-Alpha-Proteins ist als Schlüsselgen bei einigen Fällen von AHO erläutert worden [11, 12].

1.1.2.6 Rubinstein-Taybi-Syndrom

Patienten mit Rubinstein-Taybi-Syndrom (OMIM 180849) leiden unter einer Mikrozephalie, einem auffallenden Gesicht mit langen Wimpern, milder Ptosis, nach hinten rotierten Ohren und einer konvexen Nase. Typischerweise sind Daumen und Großzehe breit und manchmal gespalten. Viele betroffene Patienten entwickeln eine schwere Adipositas. Ein Protein, das die phosphorylierte Form des CREB-Transkriptionsfaktors bindet, wurde als für das Syndrom verantwortlich identifiziert [13].

1.1.2.7 Prader-Willi-Syndrom

Das Prader-Willi-Syndrom (PWS, OMIM 176270) ist das häufigste genetische Adipositas-Syndrom beim Menschen. Es wird angenommen, dass die Häufigkeit in der allgemeinen Bevölkerung 1 : 50.000 beträgt. Die charakteristischen Symptome lassen sich oftmals auf Veränderungen im Hypothalamus bzw. in hypothalamischen Funktionen zurückführen: Reduzierte Kindsbewegungen während der Schwangerschaft, eine erhöhte Rate an Frühgeburtlichkeit, muskuläre Hypotonie im Neugeborenenalter sowie Ernährungsschwierigkeiten wegen reduzierten Saugens während der ersten Lebensmonate charakterisieren die Entwicklung von Kindern mit Prader-Willi-Syndrom. Genitalhypoplasien sind bereits bei Geburt feststellbar, häufig ist bei Knaben ein Kryptorchismus. Zwischen den Lebensaltern von einem und sechs Jahren entwickeln sich dann eine schwere Adipositas und eine ausgeprägte Hyperphagie, die schließlich unbehandelt zur morbidem Adipositas (Adipositas per magna) im Erwachsenenalter führen. Eine Wachstumsstörung mit oder ohne Wachstumshormonmangel und ein hypothalamer Hypogonadismus mit inkompletter verzögerter Pubertät und mangelnder Fruchtbarkeit sind ebenfalls typische Zeichen. Interessant ist, dass manche der fazialen Dysmorphiezeichen mit schmaler Stirn und mandelförmigen Augen sowie einer nach unten gezogenen Mundsilhouette in manchen Aspekten an Kinder mit anderen Adipositas-Syndromen erinnern. Zu der milden bis moderaten mentalen Retardierung kommen charakteristische Verhaltensauffälligkeiten mit obsessivem Zwangsverhalten, Hautverletzungen, Zornesattacken und einer nach innen gerichteten Persönlichkeit [14]. Im sozialen Verhalten sind insbesondere die Hartnäckigkeit und Rigidität im Verhalten ein Problem für betroffene Familien [15]. Obstruktive Schlafapnoen und zentrale Schlafapnoen können lebensbedrohliche Komplikationen nach sich ziehen. Das Prader-Willi-Syndrom lässt sich durch den Mangel von Genen erklären, die sich vom väterlich vererbten Chromosom 15q11-q13 herleiten lassen. Diese Gene sind auf dem von der Mutter vererbten Chromosom abgestellt (silenced,

imprinted). Diese Genorte schließen NDN, MAGEL2, MKRN3 und SNURF-SNRPN ein. Zusätzlich sind Patienten identifiziert worden, die kleinere Mikrodeletionen und balancierte Translokationen auf der Chromosom-15q11-q13-Region zeigen. Die PWS-kritische Region schließt auch ein Antisense-Transkript des ‚paternal imprinted‘ UBE3A-Gens ein, das beim Angelman-Syndrom eine Rolle spielt [16].

1.1.2.8 Mikrodeletionssyndrome

Deletionen, die das Chromosom 6q16 oder die Chromosomen 1p36, 2q37 oder 9q34.3 betreffen und mit Adipositas vergesellschaftet sind, sind beschrieben worden. Entsprechend sollte bei allen Patienten mit Verdacht auf syndromale Adipositas ein Mikrodeletionsscreening in einem kompetenten humangenetischen Labor durchgeführt werden. Häufig sind bei den betroffenen Patienten klinische Auffälligkeiten, wie sie beim Prader-Willi-Syndrom, beim Bardet-Biedl-Syndrom oder beim Cohen- und Alström-Syndrom bereits beschrieben worden sind, vorhanden: Mandelförmige Augen, Schielen, dünne obere Lippe, Mikroretrognathie, kleine Hände und Füße, Hypogonadismus, Lernstörungen und psychomentele Retardierung sowie Auffälligkeiten im Verhalten sind bei Mikrodeletionssyndromen genannt worden [17–20].

1.1.2.9 Maternale uniparentale Disomie des Chromosoms 14

Eine maternale uniparentale Disomie 14, wobei beide Chromosome 14 exklusiv von der Mutter vererbt sind, führen zu muskulärer Hypotonie, Ernährungsproblemen, Hypercholesterolämie sowie charakteristischen Anomalien der Rippen. Zu diesen Rippenanomalien („Kleiderbügelzeichen“) kommen psychomotorische Verzögerungen, kleine Hände und Füße sowie eine Pubertas praecox und eine stammbetonte Adipositas hinzu [21–24]. Auch Patienten mit upd(14)mat zeigen klinische Zeichen, die sich mit den Merkmalen des Prader-Willi-Syndroms überlappen. Entsprechend sollte der Ausschluss der typischen Veränderungen auf dem Chromosom 15 bei Patienten, bei denen der Verdacht auf ein Prader-Willi-Syndrom geäußert wird, unbedingt dazu führen, nach einer uniparentalen Disomie 14 zu suchen [25].

1.1.2.10 Leptin und Leptin-Rezeptor-Mutationen

1994 entdeckte Jeff Friedman das ob-Gen und sein Proteinprodukt Leptin. Leptindefiziente Mäuse zeigten eine schwere Adipositas. In seltenen Fällen führen Mutationen des ob-Gens beim Menschen zu schwerer frühkindlicher Adipositas, Hypogonadismus und Hyperphagie. Leptin wird insbesondere im Fettgewebe synthetisiert und gibt ein Sättigungssignal an den Hypothalamus ab. Im Hypothalamus bindet Leptin an seinen Rezeptor, der an Janus-like-Kinasen und den STAT-Signaltransduktionsweg gekoppelt ist. Mutationen des Rezeptors (OBR) wurden beim Menschen und bei mehreren Tierespezies entdeckt und führen ebenso zu einem extrem adipösen Phänotyp

und einer Leptin-Resistenz. Menschen mit einfacher Adipositas weisen allerdings gleichfalls eine besonders im Zentralnervensystem ausgeprägte Leptin-Resistenz sowie hohe zirkulierende Leptin-Serumspiegel auf. In jüngster Zeit sind Mutationen des *ob*-Gens, die zur Translation eines funktionell inaktiven Leptins führen, beschrieben worden. Die davon betroffenen Patienten zeigen eine extrem ausgeprägte frühkindliche Adipositas. Die von Leptin- oder Leptin-Rezeptor-Genmutationen betroffenen Patienten leiden ganz allgemein unter einer schweren frühkindlichen Adipositas und Hyperphagie [26–28].

1.1.2.11 POMC-Mutationen

Varianten des Proopiomelanocorticotropin-Gens, POMC, sind in sehr seltenen Fällen verantwortlich für einen Phänotyp mit frühkindlicher Adipositas, rotem Haar und Nebennierenrinden-Insuffizienz. Tatsächlich war die Beschreibung der betroffenen Kinder ein weiterer Hinweis oder gar Beweis („proof-of-principle“) für die Bedeutung des Hypothalamus und der Hypothalamus-Hypophysen-Region für Appetit-Regulation und Energie-Homöostase [29].

1.1.2.12 MC4-Rezeptor-Mutationen

Wie der Fall von POMC, so ist die MC4R-Biologie hinweisend für die zentrale Rolle des zentralen Nervensystems bei der Gewichtsregulation und Kontrolle von Energieaufnahme und -verbrauch. Patienten, die MC4-Rezeptor-Varianten tragen, sind in der Regel großwüchsig, makrozephal und fallen durch Hyperphagie und frühkindliche Gewichtszunahme auf. Es wird angenommen, dass MC4R-Gen-Varianten bei unselektierten Kohorten von adipösen Patienten in bis zu 5 % der Fälle für die Adipositas kausal verantwortlich sein könnten [30].

1.1.2.13 Weitere Adipositas-Syndrome

Auch beim Fragilen X-Syndrom (OMIM 30624), das durch eine instabile Expansion des Triplets des FMR1-Gens verursacht wird, ist neben dem Vorliegen einer schweren mentalen Retardierung eine extreme Adipositas häufig. Schließlich ist das seltene Börjeson-Forssman-Lehmann-Syndrom (BFLS, OMIM 301900) ein seltenes X-gebundenes Syndrom, das wiederum durch eine schwere psychomentele Retardierung sowie eine Adipositas mit Gynäkomastie einhergeht. Multiple hypophysäre Hormonausfälle sind bei Patienten mit BFLS beschrieben worden [31, 32]. Schließlich wurde bei einigen wenigen Patienten eine Assoziation zwischen Makrosomie, Adipositas, Makrozephalie und Auffälligkeiten der Augen dargelegt: Diese Patienten weisen eine Stammfettsucht, mentale Retardierung, retinale Kolobome und einen Nystagmus auf (MOMO, OMIM 157980, MOMO = Macrosomia, obesity, macrocephaly, and ocular abnormalities) [33]. Mutationen im für die Prohormon-Konvertase 1-kodierenden

Gen führen beim Menschen ebenfalls zu Adipositas im jungen Lebensalter und Insulinresistenz.

Bei vielen Syndromen, die mit Adipositas einhergehen, wie dem Bardet-Biedl-Syndrom, dem Alström-Syndrom und dem Cohen-Syndrom, gibt es phänotypische Überschneidungen. Dies ist möglicherweise dadurch bedingt, dass eine Dysfunktion der Cilien im weitesten Sinne für die klinischen Auffälligkeiten und die Adipositas verantwortlich zeichnet. Gene, die mit der neuronalen Entwicklung sowie mit Wachstum und hypothalamen endokrinen Netzen in Zusammenhang stehen, sind wichtig für die Appetit- und Körpergewichtsregulation. Entsprechend sind insbesondere die Mechanismen, die dem Prader-Willi-Syndrom zugrunde liegen, bedeutend für die weitere Entdeckung und Erforschung von Prinzipien der Appetit- und Gewichtsregulation. Insgesamt ist es für die betroffenen Kinder und Jugendlichen und ihre Familien wichtig, eine Ursache („Namensgebung“) für die beschriebenen körperlichen Auffälligkeiten zu finden! Entsprechend sollten Anstrengungen unternommen werden, bei Verdacht auf das Vorliegen einer syndromalen Adipositas diesen molekulargenetisch zu erhärten oder weitestgehend auszuschließen. Dennoch liegt in der Regel und bei den allermeisten Patienten mit Adipositas der übermäßigen Gewichtsentwicklung eine polygene erbliche Prädisposition und eben keine monogene Ursache zu Grunde [15, 34, 35].

1.1.2.14 Polygene Vererbung

Insgesamt ist in der Regel eine polygene Vererbung des Adipositas-Risikos anzunehmen. In vielen Genom-weiten Assoziations- oder Linkage-Untersuchungen wurden eine große Zahl von Adipositas-Loci und so genannte Copy Number Variationen, die mit der Adipositas-Entstehung verknüpft sind, gefunden. QTL-(Quantitative-Trait-Loci-)Studien haben ebenso dazu beigetragen, dass Chromosomen-Regionen, die Erbfaktoren, die für Hunger, Sättigung, Gewichtshomöostase und Energiebilanz wichtig sind, identifiziert worden sind. Zumeist wurden sehr große Kollektive von Betroffenen im Zuge von Konsortien und multizentrischen Studien untersucht [35–37]. Die Effektstärke einzelner ‚Adipositas-Gene‘ ist dabei typischerweise in der Regel gering. Insbesondere Varianten des FTO-Gens sind mit Adipositas, ‚adipogenem‘ Verhalten und einer gewissen ‚Resistenz‘ gegenüber Interventionen bei den Betroffenen verknüpft. Andere sogenannte ‚Adipositas-Gene‘ sind im Bereich der G-Protein-gekoppelten Rezeptor-Familie und Genen, die Proteine in neuronalen Netzen kodieren, gefunden worden: Wird die wichtige Rolle des zentralen Nervensystems bei der Rezeption und Übermittlung von Hunger, Sättigungsgefühl und hedonistischen und Belohnungssignalen berücksichtigt, so überrascht dies nicht. Eine genetische Prädisposition liegt demnach jeder Form der Adipositas zu Grunde: Nach der sogenannten ‚Thrifty-Gene‘-Hypothese haben im Zuge der Evolution diejenigen Individuen in Zeiten von Nahrungsmangel überlebt, die in Zeiten von Nahrungsüberfluss in der Lage waren, besonders gut Energie für Hungerperioden zu speichern. Im Zuge der Evolution mag

es damit zu einer Anreicherung des Genpools mit adipogenen Erbfaktoren und damit Adipositas-Risikogenen gekommen sein [37–39].

1.1.3 Hedonistische Signale und Zentralnervensystem

Gefühle und komplexe Verhaltensweisen in Bezug auf Hunger, Sättigkeit, Geschmack und Sucht werden im Zentralnervensystem bearbeitet. Bereits in frühester Kindheit werden Geschmack und Nahrungsmittelpräferenzen geprägt. Eine große finnische Studie belegt, dass Erwachsene, die es im Kleinkindalter gelernt hatten, Obst und Gemüse zu essen, im späteren Leben weniger kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen hatten und ihrerseits auch im Erwachsenenalter mehr Obst und Gemüse verzehrten. Andererseits ist gut belegt, dass Reize, die z. B. durch Werbung für Süßwaren im frühen Kindesalter gesetzt werden, nachhaltig Verhalten beeinflussen. Mittels MRT-Bildgebung wurde dabei gezeigt, dass über wiederholte positive Reize hypothalamische und limbische Hirnareale im Kleinkindesalter geformt und geprägt werden. Sowohl strukturell als auch funktionell wird damit das Gehirn durch Lernen in früher Kindheit geprägt. Genuss und Appetitregulation, Nahrungspräferenzen und Sättigungsgefühl werden demnach zu einem gewissen Grad in der frühen Kindheit erlernt und für das weitere Leben geprägt [17, 40].

1.1.4 Psychologie und Stigmatisierung

Dass psychische Faktoren oder gar psychische Erkrankungen bei der Entstehung einer Adipositas im Einzelfall, etwa beim Vorliegen einer Depression oder Suchterkrankung, eine Rolle spielen können, ist unbestritten. Ob psychische Faktoren aber insgesamt für die Entstehung von Übergewicht und Adipositas kausal mit von Bedeutung sind, ist völlig unklar: Menschen mit Adipositas sollen häufiger an Aufmerksamkeits-Defizit-Störungen (ADS) oder gar an Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) leiden. Eher verneint wird ein möglicher Zusammenhang zwischen Depression und psychotischen Störungen und Übergewicht. Dagegen wird in epidemiologischen Studien immer wieder von einer Ko-Inzidenz von Adipositas und Verhaltensstörungen berichtet. Eine derzeit häufiger untersuchte Problematik ist die Tatsache, dass in Industrienationen Menschen mit Adipositas stigmatisiert und teilweise von gesellschaftlicher Teilhabe ausgegrenzt werden. Möglicherweise werden dadurch zwanghaftes Überessen oder sozialer Rückzug unterstützt und der weiteren Entwicklung der Adipositas Vorschub geleistet [41].

1.1.5 Fettgewebe und Adipozyt

Das Fettgewebe speichert einerseits Energie in Form von Fett und ist andererseits über vielfältige hormonelle Signalwege in endokrine Netze sowohl als Signalempfänger als auch als Signalgeber eingebunden. Leptin, Vaspin, Resistin, NAMPT, Chemerin und Adiponektin sind einige der wichtigsten Adipozytokine. Adipozytokine wirken wie z. B. Leptin und Adiponektin durch Bindung an spezifische Rezeptoren oder wie z. B. NAMPT und Vaspin über ihre enzymatische Wirkung. Die Anzahl und Größe von Fettzellen wird in der Fetalzeit und frühen Kindheit angelegt. Expansion, Differenzierung, und Apoptose von Fettzellen stellen wichtige Determinanten der Fettmasse dar. Schließlich spielen Inflammation und Innervation des Fettgewebes eine zusätzliche wichtige Rolle bei der Steuerung der Fettmasse und der Entstehung der Adipositas-Erkrankung [38, 39, 42].

1.1.6 Gastrointestinaltrakt und Mikrobiom

Der Verzehr von Süßstoff führt zu einer Veränderung der bakteriellen Darmflora. Die frühe Einnahme von Penizillin verändert die Darmflora erheblich und nachhaltig. Kinder, die per Kaiserschnitt geboren werden, entwickeln eine andere Darmflora als Kinder, die vaginal entbunden worden sind. Dem menschlichen Mikrobiom wird inzwischen eine erhebliche Bedeutung bei der Entstehung von Adipositas zugeschrieben. Nicht wenige Wissenschaftler sind überzeugt, dass nicht Sekundäreffekte hierfür verantwortlich sind, sondern unterschiedliche Darmbakterien unterschiedliche Wirkungen auf den menschlichen Stoffwechsel und insbesondere die Entwicklung von Insulinresistenz haben. Die Übertragung von Stuhl von Übergewichtigen auf schlanke Personen scheint der Entwicklung von Übergewicht Vorschub zu leisten und der Transfer von Stuhl von Normalgewichtigen auf Adipöse soll eine Gewichtsabnahme induzieren. Alle derzeit verfügbaren Daten beweisen einen erheblichen direkten und indirekten Einfluss der Darmflora, des Mikrobioms, auf die menschliche Gewichtsentwicklung [42].

1.1.7 Feto-maternale Prägung

Es gibt viele epidemiologische Hinweise, dass eine feto-maternale oder entwicklungsbedingte Ursache von Erkrankungen für zahlreiche Erkrankungen in der Erwachsenenzeit und insbesondere für Adipositas, Insulin-Resistenz und Bluthochdruck eine bedeutende Rolle spielt. Ein niedriges Geburtsgewicht ist häufig mit einem späteren Risiko, metabolische oder kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln, assoziiert. Wiederum könnte eine ‚Thrifty-Phenotype‘-Theorie eine Erklärung bieten: Diese von Barker erstmals formulierte Hypothese beschreibt eine ‚fetale Programmierung‘ von