

Die XXL Generation, eine neue Herausforderung im 21. Jahrhundert

Adipositas, Typ 2 Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Kindern und Jugendlichen

Marco Janner, Bern

Einleitung

In den letzten 25 Jahren ist es vor allem in der westlichen Welt zu einer epidemieartigen Zunahme von Übergewicht und Adipositas bei

Übergewicht	BMI 90.–97. Perzentil
Adipositas	BMI > 97. Perzentil

Tabelle 1: Definitionen

Kindern und Jugendlichen gekommen. Dies ist zum grossen Teil auf mangelnde Bewegung und falsche Ernährungsgewohnheiten zurückzuführen, wobei genetische Faktoren ebenfalls eine Rolle spielen. Auch in der Schweiz blieben wir von diesem Phänomen nicht verschont. Der prozentuale Anteil übergewichtiger und adipöser Kinder und Jugendlicher nahm von 1980 bis 2002 in der Schweiz um das Sechs- bis Neunfache zu¹⁾. Entsprechend werden wir Kinderärzte in Zukunft vermehrt mit den gesundheitlichen Folgen der Adipositas konfrontiert werden. So sind Typ 2 Diabetes und die Prävention kardiovaskulärer Risiken nicht mehr ausschliesslich Domäne des Internisten und Allgemeinpraktikers, auch der Pädiater muss sich in steigendem Masse mit diesen Themen auseinandersetzen.

Die Prävalenz des Typ 2 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen ist vor allem in den USA und Asien in den letzten 15 Jahren dramatisch angestiegen. Während in den 80er Jahren in den USA der Anteil des Typ 2 Diabetes bei Kindern mit frisch entdecktem Diabetes stabil 4–5% betrug, stieg diese Zahl bis 1995 auf 15%²⁾ und beträgt aktuell 35–55%³⁾. In Japan beträgt dieser Anteil sogar 80%³⁾. In Europa sind die Zahlen, wahrscheinlich wegen des unterschiedlichen ethnischen Backgrounds der Bevölkerung, nicht so dramatisch und liegen bei 1.5–2%³⁾.

Haben ehemals adipöse Jugendliche als Erwachsene überhaupt eine erhöhte Morbidität und Mortalität? Die Harvard-Growth-Study untersuchte die Mortalität und Morbidität an koronarer Herzkrankheit (KHK) und zerebrovaskulären Insulten (ZVI) von etwa 500 ehemals adipösen Jugendlichen mit Jahrgang 1924–35 im Alter von 60–70 Jahren⁴⁾. Das relative Risiko für eine KHK betrug für Männer 2.3 und für Frauen 0.8. Für einen ZVI betrug das relative Risiko für Männer sogar 13.2 und für Frauen 7.

Vor dem Hintergrund dieser beunruhigenden Entwicklung ist es das Ziel dieser Arbeit, einen Überblick über den Typ 2 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen zu geben. Ferner

soll die Bedeutung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei adipösen Jugendlichen anhand aktueller Untersuchungen erläutert werden.

Adipositas und Typ 2 Diabetes: Überlegungen zur Pathogenese

Mittels oraler Glukosebelastung konnte gezeigt werden, dass etwa 25% stark adipöser Kinder und Jugendlicher eine Glukosetoleranzstörung und 4% einen Typ 2 Diabetes hatten⁵⁾. Die Probanden mit Glukosetoleranzstörung zeigten einen deutlichen Hyperinsulinismus, diejenigen mit Typ 2 Diabetes hatten hingegen keine gesteigerte Insulinsekretion verglichen mit den normalen Jugendlichen. Der Hyperinsulinismus dieser Patienten war Ausdruck einer ausgeprägten peripheren Insulinresistenz⁶⁾. Ferner zeigten diejenigen Probanden mit peripherer Insulinresistenz einen erhöhten viszeralem und intramyozellulären Lipidgehalt. Die viszerale Fettmasse und die intramyozellulären Lipide sind metabolisch sehr aktiv und man kann spekulieren, ob sie eine direkte pathogenetische Rolle in der Entstehung der peripheren Insulinresistenz spielen. In der Tat führt die Infusion von freien Fettsäuren bei gesunden, normalgewichtigen Probanden zu einer Abnahme der Insulinsensitivität⁷⁾. Aus der theoretisch postulierten hyperbolischen Beziehung zwischen Insulinsensitivität und Insulinsekretion⁸⁾ ist der kompensatorische Hyperinsulinismus als Ausdruck der peripheren Insulinresistenz gut verständlich. Dieselbe Beziehung impliziert aber auch, dass eine progrediente Abnahme der sekretorischen Betazellfunktion zunächst zur Glukosetoleranzstörung, schliesslich zum offenen Typ 2 Diabetes führen muss⁹⁾.

Stark vereinfachend kann man zusammenfassend sagen, dass der Typ 2 Diabetes eine zweistufige Pathogenese hat: Zunächst kommt es über die verstärkte Mobilisierung von freien Fettsäuren aus dem viszeralem Fettgewebe und den intramyozellulären Lipiden zu einer Insulinresistenz, die kompensatorisch zu einem Hyperinsulinismus führt. Danach kommt es durch die Abnahme der sekretorischen Funktion der pankreatischen Betazelle zu einer Glukosetoleranzstörung und zum Typ 2 Diabetes (Abbildung 1). Warum es letztlich zu einer verminderten Funktion der Betazelle kommt, ist noch nicht abschliessend geklärt.

Klinik des Typ 2 Diabetes

Die diagnostischen Kriterien für einen Typ 2 Diabetes sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

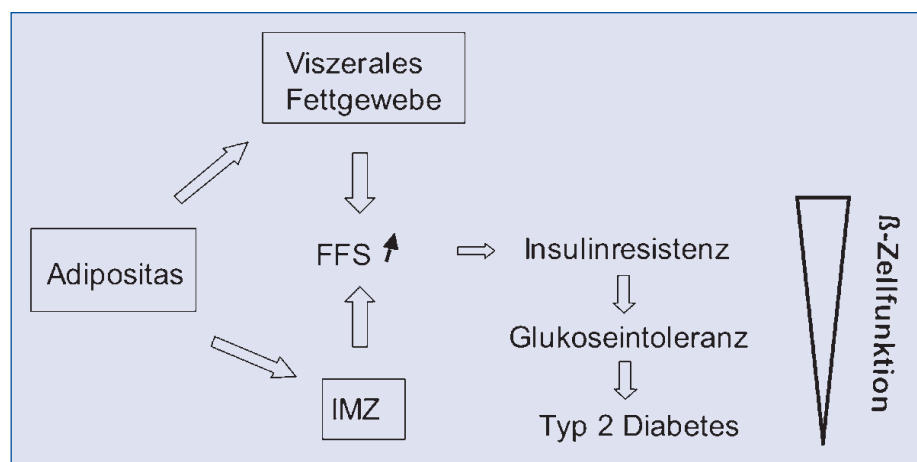


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Pathogenese des Typ 2 Diabetes
FFS: freie Fettsäuren; IMZ: intramyozelluläre Lipide

- Nüchtern glukose über 7.0 mmol/l oder Glukose zu einem beliebigen Zeitpunkt über 11.1 mmol/l (oder 2-Stunden Wert im oralen Glukosetoleranztest)
 - Ausschluß eines Autoimmundiabetes (GAD-, IA2-, Inselzell- und Insulinantikörper negativ)
 - Adipositas
 - Keine familiäre Häufung, die auf eine genetische Störung der Betazelle (MODY) verdächtig wäre
- Diese Kriterien müssen kumulativ erfüllt sein.

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien für einen Typ 2 Diabetes

Obwohl die Kriterien klar definiert sind, kann im Einzelfall die Diagnosestellung schwierig sein. Eine vergleichende Untersuchung¹⁰⁾ mit je 50 Kindern und Jugendlichen mit Typ 2 und Typ 1 Diabetes aus den USA zeigte, dass sich Klinik und Laborbefunde trotz signifikanter Unterschiede stark überlappten (Tabellen 3a und 3b), so dass im Einzelfall eine klare Diskriminierung schwierig sein kann. Interessant ist schliesslich, dass in dieser Studie 74% der Patienten mit Typ 2 Diabetes Afroamerikaner waren, und dass das Verhältnis Mädchen zu Jungen betrug 1.6:1.

Risikofaktoren für einen Typ 2 Diabetes

Die Beobachtung, dass in den USA und Japan die Typ 2 Diabetes Fälle mittlerweile 50% respektive 80% der neuentdeckten jugendlichen Diabetiker ausmachen, während es in der Schweiz und in anderen vergleichbaren europäischen Ländern nur wenige Prozent sind, ist sicher kein Zufall. In der Tat ist die ethnische Zugehörigkeit ein Risikofaktor für das Entstehen einer Insulinresistenz. So haben adipöse afroamerikanische Kinder eine niedrigere Insulinsensitivität als angloamerikanische Kinder mit demselben BMI¹¹⁾. Das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS)¹²⁾, eine positive Familienanamnese für Typ 2 Diabetes bei erst- und zweitgradig Verwandten¹³⁾ sowie das weibliche Geschlecht stellen weitere Risikofaktoren für einen Typ 2 Diabetes dar¹⁰⁾.

Sowohl das intrauterine Wachstum wie auch das Wachstum während des ersten Lebensjahres scheinen die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes bei Erwachsenen zu begünstigen. So hatten 64 jährige Männer der Hert-

	Typ 1 Diabetes %	Typ 2 Diabetes %
Bauchschmerzen	46	33
Schwindel	15	33
Kopfschmerzen	33	43
Nykturie	71	65
Polydypsie	96	85
Polyphagie	69	60
Polyurie	94	88
Sehstörungen	17	20
Gewichtsverlust	71*	40*
Akanthosis nigricans	0**	86**

BMI der Patienten mit Typ 1 Diabetes: 20 ± 0.8 kg/m², BMI der Patienten mit Typ 2 Diabetes 35 ± 1.1 kg/m². * p < 0.005, ** p < 0.001. Adaptiert von Referenz¹⁰⁾.

Tabelle 3a: Klinik von je 50 Jugendlichen mit frisch entdecktem Typ 1 Diabetes und Typ 2 Diabetes bei Diagnosestellung

	Typ 1 Diabetes	Typ 2 Diabetes	p-Wert
HbA 1c (%)	11 ± 0.5	11 ± 0.6	> .10
Glukose (mmol/l)	30.8 ± 2.8	18.8 ± 1.3	< .001
Insulin(pmol/l)	86 ± 35	775 ± 287	.02
C-Peptid (µg/l)	0.8 ± 0.2	4 ± 1.0	.02
Ketone im Urin (++/+++)	56%	18%	.001

Alle Werte mit Ausnahme des prozentualen Anteils an Patienten mit Ketonen im Urin sind als Mittelwert ± SD angegeben. Adaptiert von Referenz¹⁰⁾.

Tabelle 3b: Laborwerte von je 50 Jugendlichen mit frisch entdecktem Typ 1 Diabetes und Typ 2 Diabetes bei Diagnosestellung

fordshire-Cohort-Study, die entweder ein niedriges Geburtsgewicht oder ein schlechtes Längenwachstum während des ersten Lebensjahres gezeigt hatten, häufiger eine Glukosetoleranzstörung oder einen Typ 2 Diabetes¹⁴⁾. Eine kürzlich erschienene finnische Studie¹⁵⁾ zeigte schliesslich, dass hohes Geburtsgewicht, langsames Längenwachstum während der ersten fünf Lebensjahre und übermässiger Gewichtsanstieg in den ersten drei Lebensjahren eine Konstellation darstellten, die mit einem höheren Risiko für Adipositas und Typ 2 Diabetes im Erwachsenenalter assoziiert war. Zusammenfassend sind die Risikofaktoren für einen Typ 2 Diabetes in Tabelle 4 dargestellt.

Screening für einen Typ 2 Diabetes

Da die Prävention eine der Hauptaufgaben der in der Grundversorgung tätigen Kinderärzte darstellt, ist es wichtig, mit einem ökonomisch vernünftigen Aufwand, diejenigen Kinder auf

das Vorliegen einer Glukosetoleranzstörung, eines Typ 2 Diabetes oder eines metabolischen Syndroms zu untersuchen, die ein hohes Risiko für diese Störungen aufweisen (Tabelle 5). Als Screeninguntersuchung empfiehlt sich, in einer morgens nüchtern durchgeführten Blutabnahme folgende Parameter zu be-

- Positive Familienanamnese für Typ 2 Diabetes bei erst- und zweitgradig Verwandten
 - Ethnie: Afrikaner, Asiaten, nord- und südamerikanische Indianer, Mittelmeerraum
 - PCOS¹⁾
 - Weibliches Geschlecht
 - Zustand nach IUWR²⁾ oder neonataler Makrosomie (besonders bei BMI-Anstieg vor dem 6. Lebensjahr).
- 1) Syndrom der polyzystischen Ovarien
2) Intrauterine Wachstumsretardierung

Tabelle 4: Risikofaktoren für einen Typ 2 Diabetes

- Alle adipösen Kinder, die älter als 10 Jahre sind oder die Pubertät begonnen haben
- Alle übergewichtigen Kinder, die ≥ 2 der folgenden Kriterien erfüllen:
 - Positive Familienanamnese für Typ 2 Diabetes bei erst- und zweitgradig Verwandten
 - Ethnie: Afrikaner, Asiaten, nord- und südamerikanische Indianer, Mittelmeerraum
 - PCOS¹⁾
 - Acanthosis nigricans
 - Arterielle Hypertonie
 - Dyslipidaemie

1) Syndrom der polyzystischen Ovarien
Adaptiert von Referenz¹⁹⁾.

Tabelle 5: Screening für einen Typ 2 Diabetes

stimmen: Glukose, Insulin, Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, ASAT, ALAT und TSH. Besteht eine positive Familienanamnese für Gicht, empfiehlt es sich, zusätzlich die Harnsäure zu messen. Mittels Glukose- und Insulinkonzentration lässt sich der HOMA-Index berechnen (Tabelle 6), der einen guten Schätzwert für eine Insulinresistenz darstellt. Ein weiterer Hinweis auf eine Insulinresistenz ist ein Nüchterninsulinwert über 15 mU/ml. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt besteht kein Konsens bezüglich der Indikation zur Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests. Dieser ist sicherlich angezeigt, wenn eine erhöhte Nüchternglukose (>5.5 mmol/l) vorliegt.

Therapie des Typ 2 Diabetes

Wird auf Grund des Screenings ein Typ 2 Diabetes vermutet, sollte das weitere Vorgehen, nämlich Sicherung der Diagnose und The-

$$\text{HOMA} = (\text{G})^* \times (\text{I})^{**} / 22.5$$

- Glukose in mmol/l; ** Insulin in mU/l
- Der HOMA Wert ist von Alter und Pubertätsstadium abhängig. Ein HOMA Wert, der über 4.0 liegt, kann aber in allen Alterskategorien als Richtwert für das Vorliegen einer Insulinresistenz betrachtet werden.

Tabelle 6: HOMA (homeostatic model assesment)

- Triglyzeride $> 97.$ Perzentil
- HDL-Cholesterin < 1 mmol/l
- Nüchternglukose > 5.5 mmol/l
- BMI $> 97.$ Perzentil
- Systolischer Blutdruck $> 90.$ Perzentil
- Bauchumfang $> 97.$ Perzentil

Die abdominal betonte Adipositas ist bei Erwachsenen ein essentielles Kriterium. Aktuell liegen allerdings nur Normdaten für den Bauchumfang für Kinder aus den USA vor²⁰⁾.

Adaptiert von Referenz¹⁹⁾
(>2 Kriterien erfüllt)

Tabelle 7: Das metabolische Syndrom bei Kindern und Jugendlichen

rapie, gemeinsam mit einem pädiatrischen Diabetologen abgesprochen werden. Therapeutisch stehen auf der einen Seite die Modifikation der Lebensgewohnheiten mit Diabetesdiät und regelmässiger körperlicher Aktivität im Vordergrund. Da die Adipositas ursächlich für den Typ 2 Diabetes verantwortlich ist, sollte eine Gewichtsnormalisierung angestrebt werden. Auf der anderen Seite ist eine medikamentöse Behandlung angezeigt. Das einzige bisher zugelassene orale Antidiabetikum bei Kindern ist Metformin, dessen Wirksamkeit in einer doppelblind, randomisierten, Plazebo kontrollierten Studie bei Kindern und Jugendlichen gut dokumentiert ist¹⁷⁾. Bei Nüchternblutzuckerwerten über 14 mmol/l ist eine Insulintherapie indiziert. Diese muss ebenfalls erwogen werden, wenn trotz maximal dosierter Metformintherapie die Blutzuckereinstellung unbefriedigend bleibt.

Das metabolische Syndrom

1988 beschrieb Gerald Reaven das Zusammentreffen von Glukoseintoleranz, Hypertonie, hohen Triglyzeriden und tiefem HDL-Cholesterin als Syndrom X¹⁸⁾. Er erkannte auch, dass diesen Anomalien eine Insulinresistenz zu Grunde liegt und dass sie mit einem höheren Risiko für eine koronare Herzkrankheit verbunden sind: «[...] cluster of metabolic abnormalities due to insulin resistance and associated with an increase in coronary artery disease.» Obwohl es keine Konsens-Definition des metabolischen Syndroms bei Kindern gibt, ist diese Entität bei adipösen Kindern und Jugendlichen akzeptiert. Sie gilt als pathophysiologisches Modell, das die Assoziation von

Adipositas-Insulinresistenz-Dyslipidämien und kardiovaskulären Risiken auch bei Jugendlichen erklärt (Tabelle 7).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren adipöser Kinder und Jugendlicher

Nun haben adipöse Kinder und Jugendliche nicht nur ein deutlich erhöhtes Risiko für einen Typ 2 Diabetes sondern scheinen im Rahmen des metabolischen Syndroms auch erhöhten kardiovaskulären Risiken ausgesetzt zu sein. Die seit über 30 Jahren laufende Bogalusa-Heart-Study zeigte, dass Kinder mit einem BMI über der 85. Perzentile ein deutlich erhöhtes Risiko für alle bei Erwachsenen bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren haben. So waren die «Odd's ratios» für Hyperinsulinismus, erhöhten systolischen Blutdruck und Hypertriglyzeridämie: 12.6, 4.5 und 7.1²¹⁾. Dies hat offenbar auch unmittelbare Auswirkungen auf die sonographisch gemessene Intima-Media-Dicke der Carotis, die eine validierte nicht invasive Methode zur Abschätzung des Risikos für eine KHK bei Erwachsenen darstellt. Bei jungen Erwachsenen aus der Bogalusa Kohorte erwiesen sich ein BMI über der 85. Perzentile in der Kindheit sowie ein erhöhtes LDL-Cholesterin als konsistente Risikofaktoren für eine Verdickung der Intima-Media der Carotis²²⁾.

Zusammenfassung

Die Prävalenz der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen hat in den letzten 25 Jahren deutlich zugenommen. Die Adipositas führt zu relevanten Begleiterkrankungen wie dem metabolischen Syndrom, das durch Insulinresistenz, kompensatorischen Hyperinsulinismus, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie und erhöhten Nüchternblutzucker charakterisiert ist und mit einem erhöhten Risiko für Typ 2 Diabetes und koronare Herzkrankheit einhergeht. Bei adipösen Kindern und Jugendlichen sowie Übergewichtigen mit zusätzlichen Risikofaktoren sollte daher ein systematisches Screening im Hinblick auf Typ 2 Diabetes und metabolisches Syndrom durchgeführt werden. Am wichtigsten erscheint jedoch, dass eine flächendeckende Primärprävention der Adipositas mit niederschwelliger Information und fachspezifischer Beratung durch Grundversorger und Kinderärzte in der ganzen Schweiz in Angriff genommen wird. Der Fokus sollte dabei vermehrt auf die Eltern ganz junger Kinder (ein bis drei Jahre) gerichtet

werden, damit falsche Ernährungs- und Lebensgewohnheiten schon früh erkannt und korrigiert werden können.

Referenzen

- 1) Zimmermann MB, Gübeli C, Püntener C, Molinari L. Detection of overweight and obesity in a national sample of 6–12-y-old Swiss children: accuracy and validity of reference values for body mass index from the US Centers for Disease Control and prevention and the International Obesity Task Force. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79: 838–43.
- 2) Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Stanford D, Khoury P, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J. Pediatr.* 1996; 128: 608–15.
- 3) Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J. Pediatr.* 2005; 146: 693–700.
- 4) Must A, Jacques PF, Dallai GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922–1935. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1350–5.
- 5) Sinha R, Fisch G, Teague B et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 802–10.
- 6) Weiss R, Dufour S, Taksali SE et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet* 2003; 362: 951–57.
- 7) Dresner A, Laurent D, Marcucci M et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J. Clin. Invest.* 1999; 103: 253–259.
- 8) Kahn SE. The importance of β -cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2001; 86: 4047–4058.
- 9) Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Youth type 2 diabetes. Insulin resistance, β -cell failure, or both? *Diabetes Care.* 2005; 28(3): 638–644.
- 10) Scott CR, Smith JM, Craddock MM, Pihoker C. Characteristics of youth-onset noninsulin-dependent diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Pediatrics.* 1997; 100: 84–91.
- 11) Arslanian SA, Saad R, Lewy V, Danadian K, Janosky J. Hyperinsulinemia in African-American children. Decreased insulin clearance and increased insulin secretion and its relationship to insulin sensitivity. *Diabetes.* 2002; 51: 3014–9.
- 12) Lewy V, Danadian K, Witchel SF, Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J. Pediatr.* 2001; 138: 38–44.
- 13) Danadian K, Balasekaran G, Lewy V et al. Insulin sensitivity in African-American children with and without family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999; 22: 1325–9.
- 14) Hales CN, Barker DJP, Clark PMS et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ.* 1991; 303: 1019–22.
- 15) Eriksson JG, Forsen TJ, Osmond C, Barker DJP. Pathways of infant and childhood growth that lead to type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 3006–10.
- 16) Gahagan S, Silverstein J, and the committee on native american child health and section on endocrinology. Prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in children, with special emphasis on American Indian and Alaska native children. *Pediatrics.* 2003; 112(4): e328–e347.
- 17) Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in paediatric patients with type 2 diabetes. A randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2002; 25: 89–94.
- 18) Reaven GM. Therapeutic approaches to reducing insulin resistance in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 1988; 74: 109–12.
- 19) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program. *JAMA.* 2001; 285(19): 2486–97.
- 20) Fernandez JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of african-american, european-american, and mexican-american children and adolescents. *J. Pediatr.* 2004; 145: 439–44.
- 21) Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 1999; 103: 1175–82.
- 22) Li S, Wie C, Srinivasan SR et al. Childhood cardiovascular risk factors and the carotid vascular changes in adulthood. The Bogalusa Heart Study. *JAMA.* 2003; 290: 2271–6.

Korrespondenzadresse:

Dr. Marco Janner

Facharzt für pädiatrische Endokrinologie
und Diabetologie FMH / Ext. Konsiliararzt
für pädiatrische Endokrinologie
Medizinische Kinderklinik, 3010 Bern
marco.janner@bluewin.ch