

EpiBerlin

Interdisziplinärer
Forschungsverbund
Epidemiologie in Berlin

Interdisziplinäre Fachtagung

in Kooperation mit Universitätsmedizin Charité,
Interdisziplinäres SPZ Otto Heubner Centrum,
Arbeitsgemeinschaft Adipositas (AGA) und dem
Interdisziplinären Forschungsverbund Epidemiologie in Berlin
(EpiBerlin)

zum Thema

Komorbidität der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen

Epidemiologische, klinische und gesundheitsökonomische
Aspekte

25. und 26. Februar 2005

im Robert Koch-Institut, Seestraße 10, Berlin

1. Kontext

Im Rahmen der „Adipositasepidemie“ werden massive Gesundheitsprobleme bei Kindern und Jugendlichen beobachtet. Adipositaszentren wie die Charité können bereits auf Daten aus einer längerfristigen ambulanten Betreuung adipöser Kinder und Jugendlicher verschiedenster Ethnien und sozialer Schichten zurückgreifen. Hierbei ist besonders die Diagnostik und Therapie der mit der Adipositas assoziierten Komorbiditäten ein wichtiger Aspekt, die bereits bis zu 60% der jungen Patienten betreffen.

Adipositas wird bisher in juristischem Sinne erst als chronische Krankheit angesehen, wenn bereits Folgeerkrankungen bestehen (Komorbidität). Die frühzeitige Diagnostik und Therapie von Folgeerkrankungen der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen ist aber nicht nur von juristischer und gesundheitsökonomischer, sondern vor allem von klinischer Bedeutung. Bis jetzt gibt es allerdings noch wenige valide, repräsentative Daten, die z.B. etwas zur Risikoabschätzung der Komorbidität bei Kindern- und Jugendlichen sagen können. Da Kinder und Jugendliche keine „kleinen Erwachsenen“ sind, können Ergebnisse von Erwachsenen nur teilweise übertragen werden.

Die interdisziplinäre Fachtagung wird sich deshalb mit folgenden Themen befassen:

Epidemiologie der Komorbidität der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen:

Welche Daten gibt es (USA; Europa; spez. Deutschland, Schweiz, Österreich) ?

Wie valide, repräsentativ sind diese Daten und was kann man schon heute daraus ableiten (z.B. bez. Risikoabschätzung) ?

Was können wir aus den großen Erwachsenenstudien (z.B. Framingham) lernen und übernehmen?

Wie können valide Daten bei Kindern und Jugendlichen gewonnen werden?

Klinische Aspekte der Komorbidität der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen:

Welche Daten gibt es (APV, größere Zentren)?

Stand des Wissens zur spezifischen Pathophysiologie der Komponenten des metabolischen Syndroms bei Kindern und Jugendlichen.

Aktueller Stand der Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des metabolischen Syndroms.

Andere Aspekte der Komorbidität (z.B. Pneumologie; Bewegungsapparat).

Gesundheitsökonomische Aspekte der Komorbidität der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen:

Welche Daten gibt es zu den Kosten der Adipositas und Komorbidität bei Kindern und Jugendlichen?

Gibt es Modelle zur Abschätzung der Kostenentwicklung in den nächsten Jahren (Risikostratifizierung)?

Welche Maßnahmen der Sekundärprävention gibt es und wie effektiv sind sie?

Welche Formen der Integrierten Versorgung für adipöse Kinder und Jugendliche gibt es und sind sinnvoll zu entwickeln.

Wie wird die Situation von den Kostenträgern eingeschätzt?

2. Ziel und Ergebnisse der Veranstaltung

Das Ziel der Veranstaltung ist zweigeteilt.

Zunächst sollen die epidemiologischen, klinischen und gesundheitsökonomischen Aspekte der Komorbidität der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen aus mehreren Blickwinkeln und unter Einbeziehung unterschiedlicher Berufs- und Interessengruppen (Epidemiologie; Medizin; Kranken- und Rentenversicherungen; Reha) dargestellt und diskutiert werden.

In der zweiten der Hälfte der Tagung soll eine „gemeinsame Schnittmenge“ bezüglich Stand der Wissenschaft und Einschätzung der aktuellen Situation (Status quo) gebildet werden, um handlungsrelevante Ergebnisse zu formulieren, die eine risikoangepasste Diagnostik und langfristige Versorgungstherapiestrategien voranbringen.

3. Wer wird angesprochen?

Diesen Dialog möchten wir mit epidemiologisch und klinisch Interessierten (Kinder- und Jugendärzte, Gesundheitswissenschaftler), Leistungsträgern wie Krankenkassen und Rentenversicherungen sowie betroffene Fachgesellschaften führen.

Programmübersicht

Freitag 25. Februar 2005

ab 10.00	Anmeldung
10:45	Begrüßung und Einführung der Organisatoren Frau Dr. Bärbel-Maria Kurth, RKI, Dr. Thomas Reinehr (Sprecher der AGA), Prof. Annette Grüters (Charité, SPZ)
11:00	Epidemiologie der Komorbidität Vorsitz: Dr. Bärbel Maria Kurth; Prof. Wabitsch Standardisierte Dokumentation adipöser Kinder und Jugendlicher: Möglichkeiten und Grenzen, Prof. Reinhard Holl Epidemiologie von Adipositas und metabolischem Syndrom im Erwachsenenalter Dr. Hanne Neuhauser Risikofaktoren oder Auswirkungen von Adipositas - Welche Informationen kann der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey beitragen? Dr. Bärbel Maria Kurth Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren bei mehr als 1000 übergewichtigen, adipösen und extrem adipösen Kindern- und Jugendlichen, Dr. Thomas Reinehr
12:30	Mittagspause
13:30	Klinik der Komorbidität Vorsitz: Dr. Susanna Wiegand, Dr. Thomas Reinehr Definition und Verlauf des metabolischen Syndroms bei adipösen Kindern und Jugendlichen- unter besonderer Berücksichtigung des Glukosestoffwechsels Dr. Susanna Wiegand Insulinresistenz und Metabolisches Syndrom bei adipösen Kindern und Jugendlichen – Ergebnisse der Murnauer Komorbiditätsstudie Dr. Christian Denzer Diagnostisches Vorgehen und Prävalenz der Nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen (NAFLD) bei adipösen Kindern am Ostschweizer Kinderspital PD Dr. Dagmar L'Allemand Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung im Kindesalter- Pathophysiologie Diagnostik und Therapie, Dr. Ulrich Baumann
15:10	Pause Einfluss des Übergewichts auf Serumlipoproteine, Leber und Gefäße Prof. Kurt Widhalm Kardiovaskuläre Morbidität bei Adipositas Prof. Dr. Joachim Kreuder Langzeittherapie der extremen juvenilen Adipositas Dr. Wolfgang Siegfried
16:30	Kaffeepause
16:45	Gesundheitsökonomie der Komorbidität Vorsitz: Prof. Annette Grüters; Prof. Detlef Kunze Stationäre Rehabilitationen von Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der Indikation Adipositas mit Komorbidität Dr. Cornelia Domeyer Aspekte des Controlling Dr. Rüdiger Lohmann
18:25	Schlussworte Abendprogramm – Voranmeldung notwendig

Samstag 26. Februar 2005

9:00	Begrüßung
9:10	Statements der Vorsitzenden aus den Blocken vom Vortag „Status quo“ und „to do – Liste“ Vorsitz: Prof. Annette Grüters, Prof. Detlef Kunze
9:30	Vortrag von Dr. Tania Burgert, Yale University Summary and Outlook: Obesity and Metabolic Syndrome in Children and Adolescents
10:30	Kaffeepause
10:50	Diagnostik und Therapie der Komorbidität Vorsitz: Prof. Elisabeth Steinhagen-Thiessen; Prof. Annette Grüters Einführung, Dr. Wiegand, Berlin ECOG, Prof. Kurt Widhalm, Wien GPGE, PD Dr. Baumann, Birmingham DGPK, Dr. Kreuder, Gießen AGPD, Dr. Andrea Naeke, Dresden AGA, Dr. Thomas Reinehr. Witten/Herdecke Diskussion Zusammenfassung und Ausblick, Prof. Kunze, München
12:50	Verabschiedung und Ausblick Nachmittagveranstaltung „sight seeing“

Standardisierte Dokumentation adipöser Kinder und Jugendlicher: Möglichkeiten und Grenzen

Prof. R.W. Holl, Zentral Institut für Bio Medizinische Technik (ZIBMT)

Die Beurteilung des Behandlungserfolges (outcome) stellt bei chronischen Erkrankungen ein schwieriges Problem dar. Die erste Voraussetzung ist die Festlegung medizinisch relevanter und valide messbarer Kriterien, an denen Erfolg bzw. Nicht-Erfolg bewertet werden können. Bei der Therapie der Adipositas kommen hier z.B. das (alters- und geschlechtsstandardisierte) Ausmaß des Übergewichtes, Komorbidität wie Hypertonie oder Hyperlipidämie etc, das Ernährungs- und Bewegungsverhalten oder auch die Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Angehöriger in Frage. Eine standardisierte und longitudinale Dokumentation krankheitsrelevanter Parameter und Einflussgrößen stellt damit die Basis für eine reproduzierbare Bewertung der Therapieerfolge dar. Ein Vergleich zwischen Therapieeinrichtungen (Benchmarking) wird nur möglich, wenn alle Einrichtungen dieselbe Dokumentation einsetzen, wobei die Frage der Vergleichbarkeit der behandelten Patientengruppen im Rahmen der Routinebetreuung jeweils beachtet werden muss. In der Adipositastherapie stellt die vollständige Nachuntersuchung aller behandelten Patienten nach relevanten Beobachtungszeiträumen (mindestens ein Jahr - idealerweise aber mehrere Jahre) ein besonderes Problem dar (selektiver Drop-out der Therapieversager).

Bei häufigen Krankheitsbildern wie Diabetes oder Adipositas bietet sich der Einsatz einer EDV-basierten Dokumentation besonders an, da die so erfassten Daten dann gleichzeitig für viele Aufgaben im Rahmen der Langzeitbetreuung der Patienten zur Verfügung stehen: Arztbriefschreibung, tabellarische und grafische Verlaufsdarstellungen, Datenanonymisierung, Leistungserfassung etc. Diese Gedanken setzt das APV-Programm (Adipositas-Patienten-Verlaufsdokumentation) zunächst für Kinder und Jugendliche um. Die AGA und die DAG haben dieses Projekt im Jahr 2002 initiiert und unterstützt, die Fortentwicklung geschieht u.a. im Rahmen des Einsatzes von APV in der laufenden BZgA-Evaluationsstudie.

Aktuell beteiligen sich 41 Einrichtungen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz mit Daten aktiv beteiligt (13 stationäre / REHA-Einrichtungen, 28 ambulante Einrichtungen). Insgesamt liegen 23 756 Datensätze von 8344 Patienten (Alter < 20 Jahre) vor (Behandlungsjahr 2003: 12329 Datensätze von 8344 Patienten). Der mittlere BMI-SDS (LMS-Transformation, AGA-Vergleichskollektiv) betrug +2.45, 11.9 % des Kollektivs waren übergewichtig, 38.7 % adipös und 44.4 extrem adipös (BMI > 99.5ten Perzentile). Das mediane Alter bei Erstvorstellung betrug 12.8 Jahre, 4700 Mädchen und 3644 Jungen, wobei die Mädchen etwas übergewichtiger waren als die Jungen (2.49 versus 2.40, $p < 0.0001$). 4090 Patienten wurden in ambulanten Therapieprogrammen, 4254 in REHA-Einrichtungen betreut. REHA-Patienten waren signifikant älter (13.8 versus 11.3 Jahre, $p < 0.0001$) und etwas übergewichtiger (BMI-SDS +2.50 versus +2.41, $p < 0.0001$). Bei 58.9 % der Patienten wurde eine Blutdruckmessung, bei 51.5 % ein Lipidstatus und bei 38.7 % eine Nüchtern-Blutzuckermessung dokumentiert. Über die Jahre der Dokumentation verbesserte sich die Vollständigkeit der Diagnostik deutlich. Pathologische Werte fanden sich für den systolischen Blutdruck (Normalwerte: 2nd Task Force) bei 18.4 % (diastolisch: 17.4 %), für die Triglyceride (>150 mg/dl) bei 21.7 %, ein erhöhtes LDL-Cholesterin (>150 mg/dl) bei 9.1 % und ein Nüchtern-Blutzuckerwert > 126 mg/dl bei 0.8 % der Patienten. Für 5179 Patienten liegen longitudinale Verlaufsdaten unter/nach Therapie vor: Im Mittel nahm der BMI-SDS um 0.26 Standardabweichungen ab (mittlere Beobachtungsdauer: 0.6 Jahre).

Die APV-Initiative ermöglicht eine standardisierte longitudinale Dokumentation adipöser Kinder und Jugendlicher. Dieser Ansatz hat sich mittlerweile im praktischen Einsatz in unterschiedlichen Strukturen der Versorgungslandschaft bewährt, und ermöglicht ein multizentrisches Abbild der Patientenkontinente, der Therapieprozesse und der medizinischen Komorbidität. Die Zielgrößen „Verhaltensänderung“ und „Lebensqualität“ sind in der Routinebetreuung viel schwerer zu messen und bisher in APV nicht implementiert. Eine

multizentrische Evaluation dieser Zielgrößen wird im Rahmen der BZGA-Beobachtungsstudie durchgeführt. Idealziel wäre es, einen Teil der dort eingesetzten Instrumente anschließend für ein kontinuierliches Benchmarking der Routinetherapie übernehmen zu können.

Epidemiologie von Adipositas und metabolischem Syndrom im Erwachsenenalter

Dr. Hanne Neuhauser, Robert Koch-Institut

Übergewicht und Adipositas sind in den letzten Dekaden zunehmend als wichtiges Gesundheitsproblem erkannt worden. Dazu hat nicht nur der besorgniserregende Anstieg ihrer Prävalenz bei Kindern und Erwachsenen weltweit beigetragen, sondern auch das zunehmende Wissen um assoziierte Risikofaktoren und Erkrankungen. In der von der WHO durchgeführten Global Burden of Disease study ist ein erhöhter Body Mass Index als einer der 10 wichtigsten Risikofaktoren für Mortalität und Morbidität weltweit identifiziert worden. In den hochentwickelten Weltregionen rangieren Übergewicht und Adipositas sogar an fünfter Stelle der Risikofaktoren, die zur Gesamtkrankheitslast beitragen, nach Rauchen, Bluthochdruck, Alkohol und erhöhtem Cholesterin.

Die Prävalenz von Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) hat in den USA seit 1960 so rasant zugenommen, dass schon bald von einer Epidemie gesprochen wurde. So zeigen repräsentative epidemiologische Studien, die auf Messungen von Größe und Gewicht beruhen, dass sich die Adipositasprävalenz bei Erwachsenen zwischen 1960 und 1994 nahezu verdoppelt hat (von 12,8% auf 22,5%). Dieser Trend war ähnlich ausgeprägt in allen Alters-, Geschlechts- und ethnischen Gruppen. Eine ähnliche Untersuchung von 1999/2000 zeigt einen weiteren Anstieg der Adipositasprävalenz (altersadjustiert von 22,9% auf 30,5%). Insgesamt waren 64,5% der Erwachsenen in den USA übergewichtig oder adipös. Zusätzlich ist zwischen 1960 und 2000 auch die Prävalenz der stammbezogenen Adipositas, (definiert als Taillenumfang >102 cm bei Männern und >88 cm bei Frauen), die noch stärker als der BMI mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist, stark angestiegen und zwar auch bei Männern und Frauen *ohne* erhöhten BMI.

In Deutschland sind nur etwa ein Drittel der Männer und etwas weniger als die Hälfte der Frauen als normalgewichtig zu klassifizieren. Die aktuellsten, auf Messwerten basierenden bundesweit repräsentativen Daten stammen aus dem Bundes-Gesundheitssurveys 1998, in dessen Rahmen eine repräsentative Stichprobe von über 7,000 18 bis 79-jährigen Männer und Frauen untersucht wurden. Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas steigt mit dem Alter, ist höher bei Männern als bei Frauen und bei beiden Geschlechtern höher in den neuen Bundesländern (NBL) als in den alten Bundesländern (ABL). Ein Vergleich mit den Nationalen Untersuchungssurveys 1990/1992 zeigt insgesamt einen Anstieg der Adipositasprävalenz (Männern NBL von 20,6% auf 21,8%, Männer ABL 17,4% auf 19,4%; Frauen ABL von 19,6% auf 20,9%, Frauen NBL zwar einen leichten Rückgang von 25,8% auf 24,2%, aber immer noch auf deutlich höherem Niveau als in den NBL).

Schon lange ist bekannt, dass Übergewicht und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren, insbesondere Dyslipidämie, Hypertonie und Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels überzufällig häufig zusammen auftreten. Jedoch schlussfolgerte erst 1987 Gerald Reaven aus verschiedenen epidemiologischen und experimentellen Studien, dass es sich um ein Syndrom handelt, das er *Syndrom X* nannte und für dessen Pathophysiologie eine Insulinresistenz eine wichtige Rolle spielt. In den folgenden Dekaden belegten zunehmend mehr Studien, dass das Syndrom X, auch Insulinresistenzsyndrom, metabolisches Syndrom X und schließlich metabolisches Syndrom genannt, ein Prädiktor für das Neuauftreten von Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen ist. Gleichzeitig rückte die zentrale

Rolle des Übergewichtes bzw. der Adipositas, insbesondere bei stammbetonter Verteilung, immer mehr ins Blickfeld.

Die Prävalenz des metabolischen Syndroms in der Allgemeinbevölkerung konnte in epidemiologischen Studien erst in den letzten Jahren bestimmt werden, nachdem zunächst die WHO und anschließend das National Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III) operationalisierte Definitionen des metabolischen Syndroms vorgeschlagen haben. Nach der ATP III Definition, die leichter in epidemiologischen Studien anwendbar ist als die WHO Definition, liegt ein metabolisches Syndrom vor, wenn mindestens drei von folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Taillenumfang >102 cm bei Männern, >88cm bei Frauen
- Triglyceride \geq 150 mg/dl
- HDL Cholesterin <40 bei Männern und <50 mg/dl bei Frauen
- Blutdruck \geq 130/ \geq 85 mmHg
- Glucose nüchtern \geq 110 mg/dl

Nach Schätzungen basierend auf einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe und der ATP III Definition lag die altersadjustierte Prävalenz des metabolischen Syndroms in den USA im Zeitraum 1988-1994 bei Männern über 20 Jahre bei 24,0% und bei Frauen bei 23,4%. Studien, die vergleichend neben den ATP III auch die WHO Kriterien anwenden, finden etwas höhere Prävalenzen nach den WHO Kriterien. Die Prävalenz des metabolischen Syndroms in Deutschland wird in einem aktuellen Projekt mit Daten des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 und modifizierten ATP III Kriterien bestimmt. Die Ergebnisse sowie eine Sensitivitätsanalyse für die verwendeten Modifikationen werden vorgestellt.

Risikofaktoren oder Auswirkungen von Adipositas – Welche Informationen kann der Kinder- und Jugendsurvey beitragen?

Dr. Bärbel-Maria Kurth, Robert Koch-Institut

Der zunehmende Prozentsatz übergewichtiger und adipöser Erwachsener in fast allen Altersgruppen und bei beiden Geschlechtern, wie er über mehrere repräsentative Gesundheitssurveys festgestellt wurde, scheint seine Entsprechung auch im Kindes- und Jugendalter zu haben. Zumindest weisen die Schuleingangsuntersuchungen in den Bundesländern und verschiedene regionale Studien darauf hin. Repräsentative Aussagen für die Kinder und Jugendlichen in Deutschland gibt es bislang nicht.

Auf Grund der insgesamt lückenhaften Datenlage zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen hat das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS) gemeinsam mit dem Bundesforschungsministerium (BMBF) eine umfassende, repräsentative Studie zum Gesundheitszustand von Kindern und Jugendlichen beim Robert Koch-Institut in Auftrag gegeben. Im Rahmen dieses Kinder- und Jugendgesundheitsurveys (KIGGS) werden im Verlaufe von drei Jahren in ganz Deutschland in jedem Altersjahrgang von 0 bis 18 ca. 900 Kinder in eigens dafür eingerichteten Studienzentren untersucht, Tests für Motorik und körperliche Fitness unterzogen und gemeinsam mit den Eltern zu Gesundheitszustand und Gesundheitsverhalten (wozu auch die Ernährung zählt) befragt. Körpergröße, Gewicht und Hautfaltendicke, ab 11 Jahre auch der Taillen- und Hüftumfang, werden gemessen und bei Einverständnis auch Blut- und Urinproben analysiert. (Näheres unter www.kiggs.de).

Die Feldarbeit wird im Jahre 2006 abgeschlossen sein. Erst zu diesem Zeitpunkt liegen dann auch die Daten für die gesamte Bundesrepublik vor. Doch schon jetzt finden wir den Trend des wachsenden Anteils übergewichtiger Kinder und Jugendlicher bestätigt. Über die Bestimmung von alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenzen hinaus wird der Survey

Risikogruppen genauer identifizieren und feststellen können, in welchem Alter der ungesunde Trend zur Übergewichtigkeit einsetzt, welche ungünstigen und welche „Schutzfaktoren“ für die Entwicklung von Übergewicht existieren, mit welchen anderen Faktoren Adipositas und Übergewicht vergesellschaftet sind. Die Kinder werden beim Survey sowohl in ihrem sozialen Umfeld, in ihrer Einbettung in Familie und Freundeskreis erfasst, als auch in ihrer körperlichen Aktivität, ihrer psychischen Belastbarkeit, ihren Freizeitaktivitäten und ihrem Gesundheitszustand insgesamt.

Aussagen zur Häufigkeit der Vergesellschaftung von Adipositas mit anderen Erkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren wie erhöhtem Blutdruckwerten und Auffälligkeiten des Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsels im Vergleich zur Gruppe der normalgewichtigen Kinder und Jugendlichen können getroffen werden.

Hypothesen zum multifaktoriellen Zusammenhang von Übergewicht mit solchen Faktoren wie

- Elterliches Übergewicht
- hohes Geburtsgewicht
- Niedriger Bildungsstand der Eltern
- Niedriger Sozialstatus der Eltern
- wenig Schlaf
- hoher „Fernseh- und Computerkonsum“
- Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft
- fehlende Bewegung
- „ungesunde“ Ernährung

in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht werden überprüfbar sein.

Auswirkungen von Adipositas und Übergewicht auf die Lebensqualität und die Zufriedenheit der Kinder und deren psychische Gesundheit können festgestellt werden.

Damit werden die Daten des Kinder- und Jugendsurveys dazu beitragen, die Gruppe der übergewichtigen oder adipösen Kinder in ihrem gesamten Lebensumfeld, mit Einflussfaktoren und Auswirkungen charakterisieren und sie hierin mit normalgewichtigen Kindern vergleichen können. Dies bietet sowohl Ansatzpunkte für gezielte Präventions- und Interventionsstrategien als auch für die Evaluation der Wirksamkeit entsprechender Maßnahmen.

Fragen nach der zeitlichen Abfolge von bestimmten Entwicklungen (Was war zuerst da: das lange Fernsehen, die fehlende körperliche Aktivität oder das Übergewicht? Was ist Ursache, was Wirkung, was war zuerst da, die Henne oder das Ei?) werden sich nur mit einer Langzeitbeobachtung der „Surveykinder“ beantworten lassen.

Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren bei mehr als 1000 übergewichtigen, adipösen und extrem adipösen Kindern und Jugendlichen

Dr. Thomas Reinehr, Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln

Die Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren wurde anhand eines standardisierten diagnostischen Vorgehens bei 1004 übergewichtigen, adipösen und extrem adipösen kaukasischen Kindern im Alter von 4- 18 Jahren (52% Mädchen, SDS-BMI im Median 2,43) untersucht. 37% der Kinder zeigten einen für ihr Alter, Geschlecht und ihre Körperhöhe erhöhten Blutdruck. 27% hatten erhöhte Gesamtcholesterinwerte ($> 200\text{mg/dl}$), 26% erhöhte LDL- Cholesterinwerte ($>130\text{mg/dl}$), 20% erhöhte Triglyceride ($>150\text{mg/dl}$) und 18% erniedrigte HDL- Cholesterinspiegel ($<35\text{mg/dl}$). 70% aller Kinder zeigten mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor. Bluthochdruck und Dyslipidämie konnten in jeder Alters- und Gewichtsgruppe (Übergewicht: BMI $> 90.$ Percentil /Adipositas: BMI $> 97.$ Percentil /extreme Adipositas: BMI > 99.5 Percentil) mindestens doppelt so häufig wie in einem Normalkollektiv gemessen werden. Das Ausmaß des Übergewichts zeigte eine Korrelation zum Blutdruck, nicht aber zu den Lipiden. In 13 von 750 adipösen Kindern konnte mit einem Screening (nüchtern Blutzucker oder oraler Glucosetoleranztest) ein Diabetes mellitus nach den WHO-Kriterien diagnostiziert werden. In einer Pilotstudie fand sich bei 46 adipösen Kindern eine verdickte Intima-media Dicke der A. carotis communis gegenüber einem Normalkollektiv. Die Intima-media Dicke korrelierte dabei mit dem Blutdruck und den Triglyceriden.

Schlussfolgerung: Kardiovaskuläre Risikofaktoren finden sich häufig bei übergewichtigen Kindern. Sie sind meist unabhängig von Alter, Geschlecht und Ausmaß des Übergewichts und führen schon früh zu kardiovaskulären Veränderungen.

Definition und Verlauf des metabolischen Syndrom bei adipösen Kindern und Jugendlichen - unter besonderer Berücksichtigung des Glukosestoffwechsels

Dr. Susanna Wiegand, Dr. Almut Dannemann, Dr. Carlotta v. Berges, Prof. Annette Grüters-Kieslich

Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie; Charité-Kinderklinik (OHC); Universitätsmedizin Berlin

Fragestellung: Es gibt bisher keine pädiatrische Definition des metabolischen Syndrom im Kindes- und Jugendalter, sowie nur wenige Daten zu Häufigkeit und Verlauf in Europa. Deshalb wurde in einer Quer- und Längsschnittstudie die Prävalenz und mögliche Einflussfaktoren (Pubertät, Gewicht, Therapie) auf den Verlauf bei adipösen Kindern und Jugendlichen (adKiJu) untersucht.

Methoden: 850 adKiJu (Alter $11,2 \pm 0,6$ J.; BMI $30,3 \pm 3,1$ kg/m²) eines ambulanten Adipositas-Zentrums wurden untersucht (BMI, Lipidstatus, RR, Insulinresistenz). Zusätzlich wurden bei 188 Pat. (Alter $12,4 \pm 0,7$ J.; BMI $32,4 \pm 4,2$ kg/m²) mit Risiko für Typ 2 Diabetes (positive Familienanamnese, Acanthosis, extreme Adipositas) ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT; 1,75 g/kg, maximal 75 g) durchgeführt und bei 99 Pat. im Abstand von 6-18 Mo. wiederholt. Die Bedeutung von Einflussfaktoren auf Glukosetoleranz und Insulinresistenz (HOMA n. Matthews et al. 1985) wurde in einer multivariaten Analyse geprüft.

Ergebnisse: In der Gesamtgruppe (n=850) bestand bei 26,3% ein Hypertonus (n. 2nd Task Force for Hypertension), bei 20,1% eine Hypercholesterin (>200 mg/dl), in 26,3% eine Hypertriglyceride (>150 mg/dl), in 15,8% eine HDL-Erniedrigung (<35 mg/dl) und bei 36,3% eine Insulin-Resistenz (HOMA>3). 24% zeigten neben der Adipositas noch mindestens 2 weitere Zeichen eines metabolischen Syndroms. In der Diabetes-Risikogruppe (n=188) war zusätzlich initial bei 21% die Glukosetoleranz gestört (IGT), bei 5% bestand ein Typ 2 Diabetes mellitus (Typ 2 DM). In der Verlaufskontrolle nach 6-18 Mo. blieb die Gesamthäufigkeit des metabolischen Syndroms, der IGT und des Typ 2 DM weitgehend konstant. Die Insulinresistenz verbesserte sich jedoch bei 17 % und verschlechterte sich bei 20 %. Verschiedene Faktoren wurden multivariat bezüglich ihres Einflusses auf die Veränderung der Insulinresistenz (HOMA-Differenz) geprüft: Ein Pubertätsfortschritt (Zunahme des Tanner-Status) war stärkster Risikofaktor für die Zunahme der Insulinresistenz (Odds-Ratio 5,4; p=0,017), gefolgt von relativer Gewichtszunahme (BMI; Odds-Ratio 3,41; p=0,006). Keinen signifikanten Einfluss hatten Geschlecht, ethnische Herkunft und positive Familienanamnese bezüglich eines Typ 2 DM.

Schlussfolgerungen: Insulinresistenz, IGT, Typ 2 DM, Fettstoffwechselstörungen und Hypertonus als Merkmale eines metabolischen Syndroms sind relativ häufig bereits bei stark adipösen Kindern und Jugendlichen anzutreffen. Diese hohe Prävalenz bestätigt sich auch in der longitudinalen Untersuchung, so dass diese Patienten unbedingt als Risikogruppe einzustufen sind. Die Zunahme der Insulinresistenz wird durch die Pubertät stärker beeinflusst, als durch eine Zunahme des BMI. Deshalb sollten therapeutische Interventionen so früh wie möglich beginnen. Die Verwendung einer einheitlichen, pädiatrischen Definition ist wünschenswert, um vergleichbare und damit valide Daten zu generieren. Einerseits sind langfristige longitudinale Studien zum Verlauf eines metabolischen Syndroms bei Adipositas im Kindes- und Jugendalter notwendig, andererseits müssen pädiatrische Therapierichtlinien etabliert werden, um bei erfolgloser „Lifestyle-Intervention“ auch die Möglichkeiten einer sekundären Prävention nutzen zu können.

Insulinresistenz und Metabolisches Syndrom bei adipösen Kindern und Jugendlichen – Ergebnisse der Murnauer Komorbiditätsstudie

Denzer C.1, Mayer H.2, Thiere D.1, Hertrampf M.1, Heinze E.1, Kratzer W.3, König W.4, Wabitsch M.1

¹ Sektion Endokrinologie, Diabetologie und Adipositas, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm

² Kinderklinik, Klinikum Hochried, Murnau

³ Universitätsklinik für Innere Medizin I, Ulm

⁴ Universitätsklinik für Innere Medizin II, Ulm

Hintergrund

Die Murnauer Komorbiditätsstudie ist eine seit zehn Jahren bestehende Serie von Querschnitts- und Verlaufsuntersuchungen zur Komorbidität bei der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen. In einer aktuellen Querschnittsuntersuchung wurde der Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und spezifischen Faktoren des Metabolischen Syndromes untersucht.

Patienten und Methoden

Bei 453 adipösen (BMI > 97. Perz.AGA) Kindern und Jugendlichen, mittleres Alter $13,9 \pm 2,0$ (range 8,9-18,8) Jahre, mittlerer BMI-SDS $2,71 \pm 0,5$, wurde eine laborchemische (oGTT, Lipidprofil, Harnsäure, CrP, Adiponectin) und apparative Komorbiditätsdiagnostik (Sonographie der Leber, Blutdruckmessungen) durchgeführt. Die Blutzuckermessung erfolgte aus kapillär gewonnenem Vollblut (GOD-PAP-Methode). Pathologische Meßergebnisse wurden über alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte definiert. Als Maß für die Insulinresistenz wurde HOMA-IR (homeostasis model assessment) verwendet. Die sonographische Klassifizierung einer Steatosis hepatis erfolgte nach den Empfehlungen von Saverymuttu et al. (BMJ, 1986) in Grad I (gering) bis Grad III (stark). Als Hauptfaktoren für das Vorliegen eines Metabolischen Syndroms wurden HOMAIR, Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-ratio und systolischer Blutdruck, als Nebenfaktoren Harnsäure, Adiponectin und CrP, jeweils oberhalb der 75. (Adiponectin < 25.) alters- und geschlechtsadjustierten Perzentile der Gesamtstichprobe definiert. Die statistischen Analysen erfolgten mit StatView 4.5 (SAS Systems).

Ergebnisse

Der Mittelwert des HOMA im Gesamtkollektiv betrug $3,56 \pm 2,42$ (range 0,46-21,17) und stieg in Abhängigkeit des Pubertätsstadiums (prä-/intra-/postpubertär) schrittweise an (Kruskal-Wallis-Test $p = 0,0006$). HOMA korrelierte mäßig mit dem BMI-SDS (korr. r_2 0,09). 51,8% der untersuchten Kinder und Jugendlichen hatten eine systolische Hypertonie (RR > 95. Perz., adjustiert für Alter, Geschlecht und Körperhöhenperzentile). 25,3% der Probanden hatten eine Hypertriglyzeridämie (>130 mg/dl), 36,9% wiesen ein erhöhtes Gesamtcholesterin (>200 mg/dl) auf, 11,3% hatten ein erniedrigtes HDL-Cholesterin (<35 mg/dl) und 38,9% ein erhöhtes LDL-Cholesterin (>130 mg/dl). 28,3% wiesen eine erhöhte Harnsäurekonzentration (weiblich > 6,2 mg/dl, männlich > 8,2 mg/dl) auf. Störungen der Glucoseregulation verteilten sich folgendermaßen: 3,7% hatten eine Nüchternglykämie, 2,1% eine gestörte Glucosetoleranz und 1,5% einen manifesten Diabetes. Transaminasen: 21% der untersuchten Kinder und Jugendlichen hatten eine pathologisch erhöhte AST, 15% eine erhöhte ALT und 15% eine erhöhte γ GT. Bei 29,8% der Probanden zeigte sich in der Sonographie eine Steatosis hepatis I-III°.

Prävalenz der drei definierten Hauptfaktoren des Metabolischen Syndroms (adjustiert für Alter und Geschlecht): 45% der untersuchten Kinder und Jugendlichen wiesen keinen Risikofaktor auf, 35,6% hatten einen Risikofaktor, 16,4% zwei Faktoren und bei 3,0% war ein clustering aller drei Faktoren nachweisbar. Die observed-to-expected-ratio für das clustering aller drei Faktoren lag bei 2,0. Alle betroffenen Patienten mit positivem Nachweis aller drei Hauptfaktoren wiesen mindestens einen weiteren ungünstigen Risikoparameter auf (Hyperurikämie, Steatosis hepatis, niedriges Adiponectin, erhöhtes CrP). HOMA-IR erklärte (adjustiert für Alter und Geschlecht) ca. 15% der Varianz der Gesamtzahl aller Parameter des Metabolischen Syndroms ($p < 0,0001$) und war somit ein wichtiger Faktor für das

clustering von Risikofaktoren (Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-ratio, systolischer Blutdruck, Harnsäure, Steatosis hepatis, Adiponectin, CrP; Abb. 1). Als weiterer signifikanter prognostischer Faktor erschien Adiponectin, das um so niedriger war, je mehr Hauptfaktoren des Metabolischen Syndroms (HOMA-IR, Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-ratio, systolischer Denzer et al., Ergebnisse der Murnauer Komorbiditätsstudie Blutdruck) vorhanden waren (Kruskal-Wallis $p < 0,0048$). Keine signifikante Assoziation fand sich zwischen CrP und dem Auftreten von Hauptfaktoren des Metabolischen Syndroms.

Schlußfolgerungen

In der untersuchten Studienpopulation zeigte sich eine über den Erwartungswerten liegende Prävalenz des Metabolischen Syndroms mit ausgeprägtem clustering von Haupt- und Nebenfaktoren. Es ist davon auszugehen, daß aufgrund des bekannten trackings dieses Risikoprofils eine frühzeitige Manifestation kardiovaskulärer Erkrankungen und Diabetes, sowie eine deutlich erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter resultieren. Dringend erforderlich sind für diese Hochrisikopopulation geeignete, langfristig wirksame Lifestyle-Interventionen sowie die Entwicklung von Leitlinien für eine u.U. frühzeitig einsetzende pharmakologische Therapie.

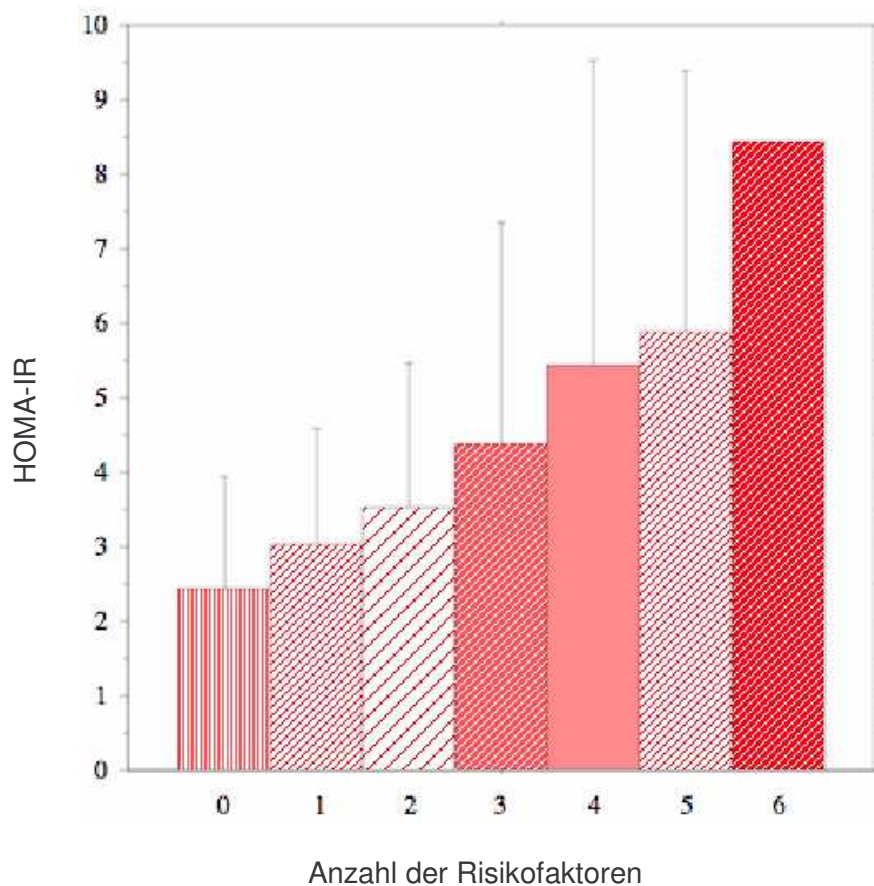


Abb. 1

Mittlerer HOMA-IR (Fehlerbalken 1 SD) und clustering von Faktoren des Metabolischen Syndroms (systol. Hypertonie, Gesamtcholesterin/HDLratio, Harnsäure, Adiponectin, CrP, Steatosis hepatis)

Diagnostisches Vorgehen und Prävalenz der Nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen (NAFLD) bei adipösen Kindern im Ostschweizer Kinderspital

Dr. Dagmar L'Allemand, Ostschweizer Kinderspital St. Gallen

Vorbemerkung

Die NASH ist eine chronische Entzündung der Leber auf dem Boden einer vermehrten Fetteinlagerung (NAFLD, non alcoholic fatty liver disease), mit Fibrosierung und Entwicklung einer Leberzirrhose in Abhängigkeit von Dauer und Schweregrad der Adipositas sowie weiterer Risikofaktoren wie Insulinresistenz, Sauerstoffradikale, Freie Fettsäuren, Hyperglykämie, Dyslipidämie und genetischer Prädisposition¹. Die Bedeutung liegt in der Häufigkeit der NAFLD, und dem Risiko einer Steatohepatitis und einer Leberfibrosierung und -insuffizienz bereits bei Jugendlichen 1, 2: 10 - 25% der adipösen Kinder haben eine Erhöhung der Transaminasen, die nur mässig ist, ALAT > ASAT, ca. 1.5 x > Norm, bzw. sonografisch eine Fettleber, 50% der extrem & lang Adipösen³.

Da es nur unspezifische Symptome (Müdigkeit, gastrointestinale Beschwerden) und keine zuverlässige Labormarker der NASH gibt, muss nach Ausschluss einer akuten Hepatitis und nach einer Beobachtung von 6 Monaten unter Gewichts-reduktionstherapie, wenn die Transaminasen sich nicht normalisieren, eine gründliche Ausschlussdiagnostik erfolgen, wie bei Verdacht auf chronische Hepatitis, in Verbindung mit einer Untersuchung der Leberfunktion.

Anamnese

Erfragen von Müdigkeit, gastrointestinalen Symptomen (Meläna, Verstopfung, Durchfall, Stuhlfärbung selten), Schmerzen im rechter Oberbauch, Infektionen, sowie von Begleiterkrankungen (metabolisches Syndrom, Diabetes, Leber-erkrankungen), auch in der Familie. Dokumentation des Alkohol- und Medikamentenkonsums.

Diagnostik

Initial

Körperliche Untersuchung: BMI, Bauch- und Hüftumfang mit Ratio, standardisiert Blutdruck (s. 4.6.), Hepato-, Splenomegalie, Zeichen der Leber-Zirrhose und des metabolischen Syndroms (Acanthosis nigricans, Hirsutismus, Hyperandrogenismus).

Labor: Blutbild; ALAT, ASAT, GGT, AP; HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, Anti-EBV, Anti-CMV

Sonographie: Leber-, Milz- Grösse, -Struktur und Steatosis-Grad 1-3 4, intra- und extrahepatische Gallenwege, Cholecystolithiasis; Portale Hypertonie.

Nach 6 Monaten erhöhter Transaminasen

1. Verlaufskontrolle

Wie Initialdiagnostik, und zusätzlich:

2. Zum Ausschluss von Primärerkrankungen

- a) Medikamenten- o.a. Intoxikation (s. Anamnese; Carbohydrate-Deficient- Transferrin)
- b) Cholestase (Bilirubin direkt und gesamt, LDH, pankreasspezifische Amylase, Lipase)
- c) M. Wilson (Coeruloplasmin, Cu im Serum, Cu im 24h-Urin)
- d) Autoimmun-Hepatitis (ANA; ASM, AMA, anti LKM, anti-SLA)
- e) Alpha1-Antitrypsin-Mangel (α 1-Antitrypsin)
- f) Zöliakie (IgG Gliadin, IgA Gliadin, IgA Transglutaminase)
- g) Alagille-Syndrom (Cholesterin, kardiol. Diagnostik)
- h) Cystische Fibrose (Schweisstest)
- i) Neoplasie (abdominelles MRI mit Kontrastmittel, Phagocytose-Funktion, oder CT)

3. Zum Erfassen der Leberfunktion sowie begleitender Erkrankungen

Quick, Fibrinogen, Faktor V, Albumin, IgA, IgG, IgM, Na, K, Cl. Diagnostik des Lipid- und Glucose-Stoffwechsels zum Erfassen des metabolischen Syndroms.

Evtl. Leberbiopsie nach individueller Entscheidung mit Gastroenterologen

Der Nachweis der NASH erfordert neben Ausschluss o.g. Erkrankungen die Leberbiopsie, um eine histologische Diagnose stellen, einen M. Wilson durch Kupfergehalt im Leberbiopsat untersuchen und das Risiko der Zirrhose einschätzen zu können. In der Pädiatrie wird die Biopsie eher selten durchgeführt, da sie invasiv ist und, ausgenommen den M. Wilson, keine gesicherte Therapie angeboten werden kann.

Therapie

Im Stadium der NAFLD und Steatohepatitis sind die Befunde durch Gewichtsreduktion und Verbesserung und Insulinsensitivität reversibel¹. Eine gesicherte medikamentöse Therapie steht nicht zur Verfügung, ohne ausreichende Evidenz wurden bisher folgende Substanzen eingesetzt: Antioxidantien (Vit. E), Insulin-Sensitizer (Rosiglitazon), Ursocholsäure.

Literatur

¹ Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003 May;37(5):1202-19.

² Tazawa Y, Noguchi H, Nishinomiya F, Takada G. Serum alanine aminotransferase activity in obese children. *Acta Paediatr.* 1997 Mar;86(3):238-41.

³ Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr.* 2000 Jun;136(6):727-33.

⁴ Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease

J Pediatr 2003, 143:500 - 505

⁵ Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *JD.Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;292(6512):13-5

⁶ Lavine JE, Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediatr* 2000, 136: 734 - p738

Die Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung im Kindesalter- Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie

Dr. Ulrich Baumann, The Liver Unit
Birmingham Children's Hospital

Die Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) bei Kindern und Jugendlichen ist eine bisher oft nicht diagnostizierte Erkrankung mit chronischem Verlauf und mit unklarer Prognose[2, 9, 10, 21]. Trotz großen öffentlichen Interesses am Thema Kinder und Übergewicht und zahlreichen Publikationen in der Fach- wie in der Laienpresse ist die klinische Bedeutung dieser Komplikation der Adipositas nicht geklärt[19]. Unter internistischen ebenso wie pädiatrischen Gastroenterologen wird gegenwärtig diskutiert, wie umfangreich die Diagnostik bei Auftreten von erhöhten Leberwerten bei Übergewicht sein soll und insbesondere bei welchem Patienten eine Leberbiopsie indiziert ist. Intensiv gearbeitet wird auch zur Frage nach den medikamentösen Therapieoptionen für die betroffenen Patienten.

Pathophysiologie

Bei etwa 80% aller betroffenen Kinder und Jugendlichen mit NAFLD ist die Erkrankung ein Nebenfund von Übergewicht oder Adipositas[19]. Die übrigen Patienten sind normalgewichtig und oftmals Diabetiker. Für die Diagnose einer NAFLD wird gefordert, dass mindestens 5-10% des Lebergewichts aus Fett bestehen, in der Praxis hat sich aber eine histologische Unterteilung bewährt, bei der milde (Fetteinlagerungen in $< 1/3$ der Hepatozyten), mäßige (Fetteinlagerungen in $< 2/3$ der Hepatozyten) und schwere (Fetteinlagerungen in $> 2/3$ der Hepatozyten) Formen unterschieden werden[12]. Die histologische Diagnose der NAFLD umfasst ein Spektrum von vermutlich benigner statisch verlaufender Leberverfettung (Steatosis hepatis) mit oder ohne Entzündungsreaktion bis zu progressiven Lebererkrankungen bei denen es in Einzelfällen bereits im Kindes- und Jugendalter zur Leberzirrhose kommen kann[17, 21]. Die histologische Abgrenzung zu chronischen Lebererkrankungen mit Fetteinlagerungen anderer Genese, wie zum Beispiel bei der Hepatitis C oder der Cystischen Fibrose ist mitunter schwierig.

Die NAFLD ist häufig mit Adipositas, dem metabolischen Syndrom und insbesondere mit Insulinresistenz assoziiert[1, 6]. Es gibt aber auch eine Reihe anderer Erkrankungen mit grobtropfiger Verfettung, die histologisch schwer abgrenzbar sein können [12] Vermutlich handelt es sich bei den verschiedenen Formen der NAFLD um unterschiedliche Phänotypen einer Leberschädigung, die sich aus der Kombination von prädisponierenden genetischen Faktoren (Kandidatengene sind zum Beispiel PPAR γ , HFE oder Adiponectin[3, 23]) und einer individuellen Stoffwechselsituation bei zum Beispiel Adipositas oder Diabetes mellitus ausprägen.

Trotz Modifikationen gilt für die Pathogenese der NAFLD weiterhin grundsätzlich ein Konzept des „double hit“. Zentral in der heutigen Vorstellung sind die aufgrund von Insulinresistenz und Hyperinsulinismus vermehrt vorliegenden freien Fettsäuren („1. hit“). Neben der direkten toxischen Wirkung dieser freien Fettsäuren werden eine Reihe anderer Faktoren diskutiert, die bei bestehender Steatosis hepatis Entzündung und Fibrose in der Leber induzieren. Verantwortlich dafür sind vermutlich eine mitochondriale Dysfunktion, oxidativer Stress, Eisenüberladung oder eine vermehrte Expression von Cytokinen wie TNF- α („2. hit“)[5, 8, 24].

Diagnose

Meist liegt bei den betroffenen Kindern und Jugendlichen nur eine geringe, 1 1/2 - 2 fache, persistierende Erhöhung der Transaminasen vor[9]. Eine Ultraschalluntersuchung kann dann den Verdacht auf eine Leberverfettung erhärten, im Weiteren aber keine zusätzlichen Informationen über das Ausmaß der Lebererkrankung und die weitere Prognose liefern[22]. Die Frage nach der jetzt erforderlichen Diagnostik wird heute noch nicht einheitlich beantwortet. In der Regel werden zunächst andere chronische Lebererkrankungen, wie zum Beispiel die Hepatitis B und C, die Autoimmunhepatitis und der Morbus Wilson soweit möglich durch Blutuntersuchungen ausgeschlossen. Ebenso wird versucht eine grundsätzliche Besserung des Übergewichts und somit der Leberwerte zu erreichen. Bei Patienten, die nicht im Laufe von 6-12 Monaten durch mäßige Gewichtsabnahme eine Normalisierung ihrer Leberwerte erreichen, sollte dann eine Leberbiopsie zur definitiven Sicherung der Diagnose und zum Abschätzen der Prognose durchgeführt werden. Bei histologischem Nachweis einer fortgeschrittenen Erkrankung kann dann ein Therapieversuch eingeleitet werden. Die Komplikationsrate einer Leberbiopsie wird auch bei adipösen Kindern und Jugendlichen als gering eingeschätzt[4].

Therapie

Die Therapie der Wahl zielt wie bei der Adipositas auch bei der NAFLD auf eine mäßige Gewichtsreduktion[7, 16, 25], wie sie zum Beispiel durch eine multidisziplinäre Therapie erreicht werden kann. Diskutiert wird gegenwärtig, ob bei Versagen dieses Therapieansatzes oder auch bei Kindern mit Normalgewicht medikamentös interveniert werden soll. Dabei ist das vollständige Fehlen von kontrollierten Studien bei Kindern und Jugendlichen hervorzuheben, ohne die eine allgemeine Therapieempfehlung nicht gegeben werden kann. Während in der Inneren Medizin intensiv nach medikamentösen Therapieformen gesucht wird und die neue Gruppe der Thiazolidindione besondere Aufmerksamkeit erhält[18, 20, 27], dürften in der Kinder- und Jugendmedizin bis auf weiteres Metformin (eingeschränkt wegen Hepatotoxizität) und Vitamin E die wesentlichen Therapieoptionen für einzelne Patienten mit Leberfibrose bleiben, die eine Gewichtsreduktion nicht erreichen. Beide Medikamente führten in ersten Studien an Erwachsenen zu einer Besserung der Fibrose [11, 26] und es gibt in der Kinder- und Jugendmedizin langjährige Erfahrung mit diesen Medikamenten[13, 14, 26]. Das auch bei Kindern und Jugendlichen häufig eingesetzte Medikament Ursodeoxycholsäure kann die histologischen Veränderungen der NAFLD nicht positiv beeinflussen[15].

Literaturverzeichnis

Angulo P: Non-alcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 346:1221-1231, 2002

Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, Pomfret E, Pomposelli JJ, Jenkins RL, Khettry U: Cryptogenic cirrhosis: clinicopathologic findings at and after liver transplantation. Hum Pathol 33:1098-1104, 2002

Battler R, North KE, Brenner DA: Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. Hepatology 37:493-503, 2003

Brown KD Q-TR: Safety of percutaneous liver biopsy in obese children with elevated aminotransferases. J Ped Gastroenterol Nutr 39:S464-S465, 2004

Chalasan N, Deeg MA, Crabb DW: Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol 99:1497-1502, 2004

Comert B, Mas MR, Erdem H, Dinc A, Saglamkaya U, Cigerim M, Kuzhan O, Unal T, Kocabalkan F: Insulin resistance in non-alcoholic steatohepatitis. Dig Liver Dis 33:353-358, 2001

Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE: Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. Hepatology 39:1647-1654, 2004

Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, Taniai M, Burgart LJ, Lindor KD, Gores GJ: Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 125:437-443, 2003

Fishbein MH, Miner M, Mogren C, Chalekson J: The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum aminotransferases to severity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 36:54-61, 2003

Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci MP, Saviano MC, Brunetti F, Rubino A: Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 42:1428-1432, 1997

Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S: Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 98:2485-2490, 2003

Hubscher SG: Role of liver biopsy in the assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16:1107-1115, 2004

Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ: Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 25:89-94, 2002

Lavine JE: Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 136:734-738, 2000

Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymp JF, Burgart L, Colin P: Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 39:770-778, 2004

Manton ND, Lipsett J, Moore DJ, Davidson GP, Bourne AJ, Couper RT: Non-alcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J Aust* 173:476-479, 2000

Molleston JP, White F, Teckman J, Fitzgerald JF: Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *Am J Gastroenterol* 97:2460-2462, 2002

Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR: Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 38:1008-1017, 2003

Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH: Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 37:1202-1219, 2003

Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, Doo E, Ghany M, Premkumar A, Park Y, Liang TJ, Yanovski JA, Kleiner DE, Hoofnagle JH: A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 39:188-196, 2004

Rashid M, Roberts EA: Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30:48-53, 2000

Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ: The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 123:745-750, 2002

Savage DB, Tan GD, Acerini CL, Jebb SA, Agostini M, Gurnell M, Williams RL, Umpleby AM, Thomas EL, Bell JD, Dixon AK, Dunne F, Boiani R, Cinti S, Vidal-Puig A, Karpe F, Chatterjee VK, O'Rahilly S: Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Diabetes* 52:910-917, 2003

Seki S, Kitada T, Yamada T, Sakaguchi H, Nakatani K, Wakasa K: In situ detection of lipid peroxidation and oxidative DNA damage in non-alcoholic fatty liver diseases. *J Hepatol* 37:56-62, 2002

Vajro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tedesco M, De Vincenzo A: Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr* 125:239-241, 1994

Vajro P, Mandato C, Franzese A, Ciccimarra E, Lucariello S, Savoia M, Capuano G, Migliaro F: Vitamin e treatment in pediatric obesity-related liver disease: a randomized study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 38:48-55, 2004

Ye JM, Iglesias MA, Watson DG, Ellis B, Wood L, Jensen PB, Sorensen RV, Larsen PJ, Cooney GJ, Wassermann K, Kraegen EW: PPARalpha /gamma ragaglitazar eliminates fatty liver and enhances insulin action in fat-fed rats in the absence of hepatomegaly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284:E531-540, 2003

Langzeittherapie der extremen juvenilen Adipositas

Dr. Wolfgang Siegfried, Insula Berchtesgaden

Im Rehasentrum Insula werden seit 1996 Jugendliche ab 12 Jahren und junge Erwachsene mit extremer juveniler Adipositas behandelt. Bei der stationären Langzeittherapie über durchschnittlich 6 Monate beträgt das Durchschnittsalter der Patienten 16 Jahre. Der Durchschnitts-Aufnahme-BMI ist mittlerweile auf 42 kg/m² angestiegen. Entsprechend werden häufig Patienten mit multiplen Folgeerkrankungen der Adipositas aufgenommen, die sonst eher im Erwachsenenalter auftreten und bei früher Behandlung meist komplett reversibel sind. An solchen Fallbeispielen wird allerdings auch gezeigt, wie psychosoziale familiäre Probleme mitauslösend und aggravierend wirken können und nicht zuletzt Ausgrenzung der Betroffenen zu sozialem Rückzug, Schulverweigerung und weiterem Frustessen führen. Therapiebeispiele anhand unseres Insula-Therapie-Konzeptes werden ebenso gezeigt, wie ein neuer Ansatz, Bewegungstherapie und Ernährungsberatung über ein Adipositas-Computerspiel anzubieten (www.web-bikers.de), um die Patienten dort abzuholen, wo wir sie sonst oft verlieren: vor dem Bildschirm.

Stationäre Rehabilitation von Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der Indikation Adipositas mit Komorbidität

Dr. Cornelia Domeyer und Dr. Marlis Winnefeld MPH

Medizinische Rehabilitationen für Kinder und Jugendliche können, sofern die versicherungsrechtlichen und persönlichen Voraussetzungen erfüllt sind, nach § 31 SGB IV durch die gesetzliche Rentenversicherung durchgeführt werden. In den vergangenen Jahren wurden in zunehmendem Maße Anträge zur medizinischen Rehabilitation von Kindern und Jugendlichen bei der Bundesversicherungsanstalt für Angestellte gestellt und von ihr durchgeführt.

Die Indikation Adipositas mit Komorbidität stand nach Asthma bronchiale, psychischen- und Verhaltensstörungen und Neurodermitis an vierter Stelle aller durchgeführten Maßnahmen und Altersklassen (d.h. 0-27 Jahre).

Durch differenzierte Analysen der Altersklassen rückte die Indikation Adipositas mit Komorbidität bei den 11-17-jährigen an die erste Stelle. Im Jahr 2003 wurden in dieser Altersgruppe 25% aller medizinischen Rehabilitationen wegen Adipositas mit Komorbidität und weitere 13% mit der Nebendiagnose Adipositas durchgeführt. Bei 38% aller durchgeführten Maßnahmen wurde die Adipositas in den Entlassungsberichten benannt. Von 1998 bis 2003 nahm die Anzahl der medizinischen Rehabilitationen der 11-17-jährigen mit der Haupt- und Nebendiagnose Adipositas von 1.001 auf 2.863 (186%) zu, während sich die Gesamtzahl aller medizinischen Rehabilitationen dieser Altersgruppe von 3.391 auf 7.687 (127%) veränderte.

In Anbetracht der in der Zukunft zu erwartenden zunehmenden gravierenden negativen Auswirkungen durch die Adipositas auf den Krankenstand, die spätere Erwerbsfähigkeit und die Lebenserwartung dieser Kinder und Jugendlichen, besteht bereits jetzt dringender präventiver, kurativer und rehabilitativer Handlungsbedarf. Die gesetzliche Rentenversicherung leistet bereits mit der medizinischen Rehabilitation ihren Beitrag zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Kindern und Jugendlichen, der allerdings nur ein integraler Baustein in einer umfassenden gesundheitlichen Versorgung sein kann.

Obesity and Metabolic Syndrome in Children and Adolescents

Dr. Tania S. Burgert, Yale University

The detrimental health consequences of childhood obesity are evident in the emergence of “adult” diseases such as pre-diabetes, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in today’s youth. We have had the opportunity to study the metabolic changes associated with obesity in a large multiethnic cohort of children and found that the prevalence of undiagnosed diabetes and pre-diabetes is 4% and 20% respectively. The “Metabolic Syndrome” may be present in as many as 30% of obese adolescents and is manifest by the coexistence of central obesity, dyslipidemia, hypertension and insulin resistance/pre-diabetes. The major concern regarding the presence of “Metabolic Syndrome” in today’s youth is that it may translate to an epidemic of premature cardiovascular disease in the next generation of young adults.

As we continue to address fundamental questions regarding the metabolic consequences of childhood obesity, we hope that our findings will accelerate the implementation of preventive practices that reduce the burden of adiposity of tomorrow’s youth.