

# **Prader-Willi-Syndrom – Früher Beginn der Wachstumshormontherapie und Auswirkungen auf Metabolik und Auxologie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Lucy Mareike Magill**

aus Köln

2022

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Bettina Gohlke
2. Gutachterin: Prof. Dr. med. Wiebke Kristin Fenske

Tag der Mündlichen Prüfung: 19.07.2022

Aus der Klinik und Poliklinik für Pädiatrie  
Direktor: Prof. Dr. med. Johannes Breuer

Meinen Eltern



## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	6
<b>1.</b>	<b>Deutsche Zusammenfassung</b>	7
1.1	Einleitung	7
1.2	Ziele der Arbeit	8
1.3	Material und Methoden	9
1.4	Ergebnisse	14
1.5	Diskussion	27
1.6	Zusammenfassung	36
1.7	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	36
<b>2.</b>	<b>Veröffentlichung</b>	45
	Abstract	45
	Introduction	45
	Materials and Methods	46
	Results	47
	Discussion	51
	References	54
<b>3.</b>	<b>Danksagung</b>	57

## Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
HDL	High-density Lipoprotein
HOMA-IR	Homeostasis model assessment of insulin resistance
IGF	Insulin-like growth factor
IGFBP	Insulin-like growth factor binding protein
IGFBP-3	Insulin-like growth factor binding protein 3
IGF-I	Insulin-like growth factor I
LDL	Low-density Lipoprotein
PWS	Prader-Willi-Syndrom
SDS	Standard deviation score
WH	Wachstumshormon
WHT	Wachstumshormontherapie

# 1. Deutsche Zusammenfassung

## 1.1 Einleitung

Das Prader-Willi-Syndrom (PWS) ist mit einer geschätzten Bevölkerungsprävalenz von 1/30.000 bis 1/10.000 eine seltene genetische Erkrankung (Cassidy et al., 2012), die durch mangelnde Expression der paternalen Gene am Genlocus 15q11.2-q13 hervorgerufen wird (Nicholls und Knepper, 2001). Die vier Hauptursachen dieses Gendefekts sind paternale Deletionen (65-75 %), maternale uniparentale Disomien (20-30 %) und Imprinting Defekte oder balancierte Chromosom 15 Translokationen (1-3 %) (Nicholls und Knepper, 2001; Cassidy und Schwartz, 1998; Horsthemke et al., 1996). Die betroffenen Kinder zeigen im Neugeborenen-/Säuglingsalter eine ausgeprägte Muskelhypotonie und eine Trinkschwäche mit einhergehender Gedeihstörung (Cassidy et al., 2012; Goldstone et al., 2008). Diese weicht in der frühen Kindheit einer extremen Hyperphagie mit unstillbarem Hunger, die meist zu starker Adipositas und einer abnormalen Körperzusammensetzung führt (Cassidy et al., 2012; Goldstone et al., 2008). Außerdem ist das PWS durch eine allgemeine Entwicklungsverzögerung und Verhaltensauffälligkeiten gekennzeichnet (Steinhausen et al., 2004; Lo et al., 2013). Im Rahmen der Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Achse (Lukoshe et al., 2017) sind auch zahlreiche endokrinologische Probleme wie Wachstumshormonmangel, Hypogonadismus, Hypothyreose und Nebenniereninsuffizienz beschrieben worden (Muscogiuri et al., 2019; Grugni et al., 2011; Festen et al., 2007). Seit 2001 ist die Wachstumshormontherapie (WHT) in Europa für Kinder mit PWS auch ohne das Vorliegen eines „klassischen“ Wachstumshormonmangels zugelassen (Deal et al., 2013), kausale Therapieansätze existieren jedoch bisher nicht (Goldstone et al., 2008). Seit der Zulassung der WHT wurde in vielen randomisierten und kontrollierten Studien gezeigt, dass sich diese nicht nur positiv auf die Körpergröße auswirkt, sondern darüber hinaus unter anderem einen günstigen Effekt auf die Körperzusammensetzung, den Kopfumfang, die Kognition, die Knochendichte und den Fettstoffwechsel der Betroffenen hat (Colmenares et al., 2011; Festen et al., 2008; van Lind Wijngaarden et al., 2009; Bakker et al., 2017; Carrel et al., 2010; l'Allemand et al., 2000; Bakker et al., 2013; Dykens et al., 2017). Nachdem zunächst im Alter von 4 Jahren mit der WHT bei Kindern mit PWS

begonnen wurde (Deal et al., 2013), haben Studien einen zusätzlichen positiven Effekt bei noch früherem Therapiebeginn nahegelegt (Carrel et al., 2010; Scheermeyer et al., 2017; Grugni und Marzullo, 2016), sodass die aktuellen Empfehlungen lauten, so früh wie möglich, am besten direkt nach der Diagnosestellung, mit der WHT zu beginnen (Muscogiuri et al., 2019). Wie groß jedoch die zusätzlichen Vorteile des früheren Therapiestarts sind und auf welche Bereiche sie sich erstrecken, bleibt in bisherigen Studien weitestgehend ungeklärt. Aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes gibt es bisher kaum Studien, in denen Gruppen von Kindern mit PWS mit unterschiedlichem Alter bei Beginn der WHT miteinander verglichen werden. In der vorgelegten Arbeit, die unter dem Titel „Early start of growth hormone is associated with positive effects on auxology and metabolism in Prader-Willi-syndrome“ (Magill et al., 2020) publiziert wurde, wurde untersucht, ob es Unterschiede bezüglich der auxologischen Parameter und des Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsels zwischen Kindern mit PWS gibt, die vor oder nach ihrem ersten Geburtstag mit der WHT begannen.

## 1.2 Ziele der Arbeit

Hintergrund der vorliegenden Arbeit war eine Studie aus Frankreich von Tauber et al. (Tauber et al., 2008), in der von Fällen des plötzlichen Kindstodes von Betroffenen mit PWS, besonders während der ersten neun Monate nach WHT-Beginn, berichtet wurde. Die Autoren beschrieben zudem bei zwei der drei untersuchten Todesfälle von Kindern unter drei Jahren, die mit WH behandelt wurden, respiratorische Ursachen und postulierten einen Zusammenhang mit der WHT. Eine Studie von Zimmermann et al. (Zimmermann et al., 2020) analysierte dann, ob ein verstärktes Auftreten von Schlafapnoen bei Kindern mit PWS mit einem frühen WHT-Beginn vor Vollendung des ersten Lebensjahres besteht. Die Autoren fanden keine signifikante Differenz im Auftreten zwischen den Gruppen mit früherem und späterem Beginn der WHT. In der vorliegenden Arbeit sollte nach der von Zimmermann et al. durchgeführten Analyse der Sicherheit des frühen WHT-Beginns während des ersten Lebensjahres beim selben Untersuchungskollektiv die Hypothese untersucht werden, dass die Patienten und Patientinnen vom frühen Beginn der Therapie sogar metabolisch profitieren.



## 1.3 Material und Methoden

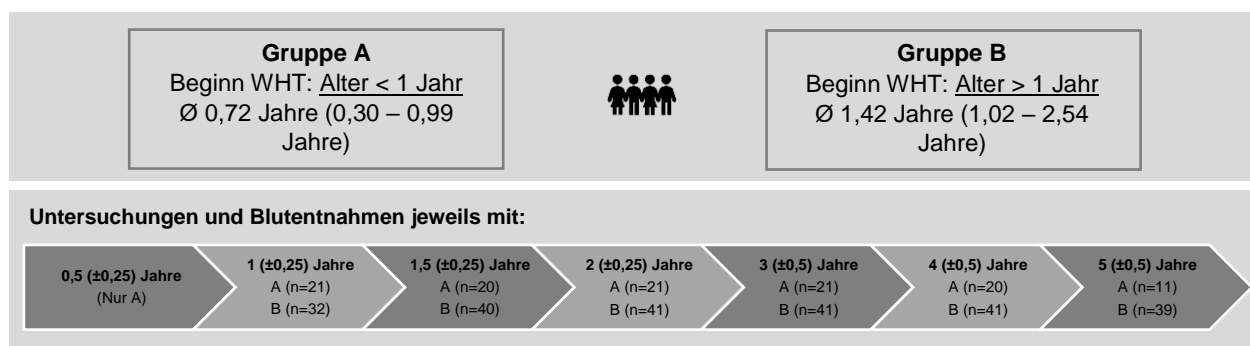
### 1.3.1 Untersuchungskollektiv und Studiendesign

Die in der Publikation „Early start of growth hormone is associated with positive effects on auxology and metabolism in Prader-Willi-syndrome“ (Magill et al., 2020) dargestellte Studie ist eine retrospektive, longitudinale Studie, die an Deutschlands größtem Zentrum für Kinder und Jugendliche mit PWS, dem St. Bernward Krankenhaus in Hildesheim, durchgeführt wurde. Die Datenerhebung aus den Krankendateien fand im August 2018 statt. Eingeschlossen wurden 62 Kinder (31 männlich), überwiegend mitteleuropäischer Herkunft mit PWS, die zwischen Oktober 2007 und Juli 2015 dort erstmals in der kinderendokrinologischen Sprechstunde vorgestellt wurden. Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von allen Eltern eingeholt und die Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Bonn bewilligt (Ethik-Votum Nummer: 31/15). Alle Untersuchungen wurden auf Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt. Wie in Tabelle 1 dargestellt, wurde die Diagnose PWS in allen Fällen genetisch gesichert, es wurde jedoch nicht in allen Fällen der genetische Subtyp bestimmt. Allen Kindern mit PWS wurde der sofortige Beginn der WHT angeboten. Es ergab sich daher retrospektiv - je nach Alter bei Erstvorstellung und Entscheidung der Eltern zum Zeitpunkt des Beginns der WHT - eine Gruppe von 21 Kindern (11 männlich), die vor dem ersten Geburtstag (zwischen 0,3-0,99 Jahren; Mittelwert 0,72 Jahre) mit der Therapie begannen und eine Gruppe mit 41 Kindern (20 männlich), die nach dem ersten Geburtstag (zwischen 1,02-2,54 Jahren; Mittelwert 1,42 Jahre) mit der WHT begannen. Im Rahmen der Behandlung wurden regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt, bei denen Nüchternblutentnahmen erfolgten und auxologische Parameter (Länge/Körperhöhe, Gewicht, Kopfumfang, Taille, Hüfte) erhoben wurden. Diese Untersuchungen wurden mit 0,5 ( $\pm 0,25$ ) Jahren (nur Gruppe A), 1 ( $\pm 0,25$ ) Jahren, 1,5 ( $\pm 0,25$ ) Jahren, 2 ( $\pm 0,5$ ) Jahren, 3 ( $\pm 0,5$ ) Jahren, 4 ( $\pm 0,5$ ) Jahren und 5 ( $\pm 0,5$ ) Jahren durchgeführt. In einigen Fällen erfolgten mehr Kontrolluntersuchungen in kürzeren Intervallen. Dann wurde nur diejenige Untersuchung, die am nächsten zum idealen untersuchten Alter durchgeführt wurde, in die Studie mit einbezogen. Zur graphischen Verdeutlichung des Studiendesigns siehe Abbildung 1. In der Gruppe A wurden im Alter von einem Jahr Daten von 21 von 21

Kindern (100,0 %) und in der Gruppe B Daten von 32 von 41 Kindern (78,0 %) erhoben. Mit fünf Jahren liegen Daten von 11 Kindern (52,4 %) der Gruppe A und von 39 Kindern (95,1 %) der Gruppe B vor. Fünf Behandelte brachen aus unbekanntem Gründen die Therapie am St. Bernward Krankenhaus Hildesheim ab.

**Tab. 1:** Verteilung der genetischen Mutationen in der früher behandelten Gruppe A (vor dem ersten Geburtstag) und in der später behandelten Gruppe B (nach dem ersten Geburtstag). Aus dem Englischen nach (Magill et al., 2020).

	Gruppe A (n=21)	Gruppe B (n=41)
Paternale Deletion	n=10 (47,6%)	n=9 (21,95%)
Maternale Uniparentale Disomie	n=1 (4,8%)	n=18 (43,9%)
Imprinting Defekt	n=1 (4,8%)	n=0 (0%)
Genetisch gesichertes PWS, keine Subtypbestimmung	n=9 (42,8%)	n=14 (34,15%)



**Abb. 1:** Graphische Darstellung des Studiendesigns

### 1.3.2 Methoden

#### 1.3.2.1 Auxologische Parameter und Körperzusammensetzung

Die Körperlänge/Körperhöhe und das Körpergewicht der Kinder wurden mithilfe eines Stadiometers und einer mechanischen Waage bestimmt. Mithilfe der Formel  $\text{Körpergewicht (in kg)} / \text{Körpergröße (in m)}^2$  wurde der Body-Mass-Index (BMI) berechnet. Durch Zuhilfenahme der „growth analyser 3“ Software der „Dutch Growth Research Foundation“, wurden nach Alter und Geschlecht die standard deviation score (SDS) Werte von BMI, Körpergröße und Körpergewicht ermittelt. Es wurde für diese Parameter jeweils ein  $\text{SDS}_{\text{nichtPWS}}$  Wert mit einer gesunden deutschen/niederländischen Referenzpopulation [BMI pro Alter Deutschland (Kromeyer-Hauschild et al., 2001), Körpergröße pro Alter Deutschland (Hermanussen et al., 1999), Gewicht pro Alter Niederlande (Fredriks et al., 2000)] und ein krankheitsspezifischer  $\text{SDS}_{\text{PWS}}$  Wert mit einer deutschen PWS Population als Referenzpopulation (Hauffa et al., 2000) gebildet. Ab dem dritten Geburtstag wurden die Körpermagermasse (kg) und der Körperfettanteil (%) bei den Kindern mit einem Fresenius Medical Care Body Composition Monitor via Bioimpedanzspektroskopie in absoluten Werten gemessen. Vor der Untersuchung legten sich die Kinder circa 5 Minuten lang ruhig hin, um eine optimale Körperwasserverteilung zu gewährleisten. Zur Generierung der Ausgabeparameter bedient sich die Bioimpedanzspektroskopie validierter physiologischer Modelle (Moissl et al., 2006). Wie im Volumenmodell beschrieben, lässt sich mithilfe der elektrischen Leitfähigkeit einer Zellsuspension das Volumen des Gesamtkörperwassers sowie des extra- und intrazellulären Wassers bestimmen (Moissl et al., 2006). Daraus können im nächsten Schritt die Menge der Überhydratation, des fettfreien Gewebes und des Fettgewebes berechnet werden (Chamney et al., 2007). Die Testqualität wurde auf einer Skala von 0 (niedrig) bis 100 (hoch) bewertet und bei Werten unter 80 wurde der Test unter verbesserten Bedingungen wiederholt.

### 1.3.2.2 Endokrinologische Parameter

Mithilfe eines Immunassays (IMMULITE® 2000 systems, Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., Caernarfon, United Kingdom) wurden im Serum die Werte für Insulin-like growth factor I (IGF-I) und Insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) gemessen. Anschließend wurden anhand des Geschlechts (nur IGF-I) und des Alters (IGF-I und IGFBP-3) händisch die SDS Werte der beiden PWS Kohorten im Vergleich zu den vorgegebenen Referenzintervallen des Herstellers ermittelt.

### 1.3.2.3 Fett- und Kohlenhydratstoffwechselfparameter

Die Triglyzeride und das Gesamtcholesterin wurden enzymatisch mit der Dimension Vista® System Flex® Reagenzienpatrone CHOL Siemens Healthcare Diagnostics [Testmessbereich: 50-600 mg/dL (1,29-15,54 mmol/L)] und der Dimension Vista® System Flex® Reagenzienpatrone TRIG Siemens Healthcare Diagnostics [Testmessbereich: 2-1000 mg/dL (0,02-11,30 mmol/L)] bestimmt. Die Dimension Vista® System Flex® Reagenzienpatrone LDLC Siemens Healthcare Diagnostics [Testmessbereich: 1-300 mg/dL (0,03-7,77 mmol/L)] und die Dimension Vista® System Flex® Reagenzienpatrone HDLC Siemens Healthcare Diagnostics [Testmessbereich: 3-150 mg/dL (0,08-3,89 mmol/L)] dienen der Bestimmung der Low-density Lipoprotein (LDL) und High-density Lipoprotein (HDL) Cholesterinwerte. Das Nüchterninsulin wurde mithilfe des festphasigen, enzymmarkierten, chemilumineszierenden immunometrischen Assays IMMULITE® 2000 Insulin (Berichtsbereich 2-300 µIU/mL) gemessen. Mit einer Hochleistungsflüssigchromatographie (LC Variant II Biorad®) wurde der HbA1c Wert erhoben und der UV-Test mit der Hexokinase-Methode (cobas 8000 c702 Roche®) diente der Bestimmung des Nüchternblutzuckerwertes. Die Intra- und Interassay Variationskoeffizienten betragen bei allen Methoden unter 5 %. Der Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) Indexwert dient als Standardparameter der Insulinresistenz und ist durch die Formel  $(G_0 \text{ (mg/dL)} * I_0 \text{ (µU/mL)} / 405)$  definiert (Matthews et al., 1985).  $G_0$  entspricht dabei dem Nüchternblutzucker und  $I_0$  dem Nüchterninsulin (Matthews et al., 1985). Alle Parameter des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels sind in absoluten Werten angegeben.

### 1.3.2.4 Statistische Methoden

Für die Durchführung einer Regressionsanalyse wurden abhängige und unabhängige Variablen definiert. Auxologische, endokrinologische und metabolische Parameter entsprachen den abhängigen Variablen, das Alter (kontinuierliche Variable), die Gruppenzugehörigkeit (kategorische Variable) und die Alter-Gruppen-Interaktion stellten die unabhängigen Variablen dar. Zur Auswertung der Parameter über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg wurde sich des linearen, gemischten Effekt Modells bedient, in dem Patienten und Patientinnen als zufälliger Faktor definiert werden. Darüber hinaus wurde in einigen Fällen zur genaueren Differenzierung der Testergebnisse für alle Altersklassen zusätzlich Gebrauch von t-Tests für unabhängige Stichproben gemacht. Dies geschah, wenn die Richtung des Therapieeffekts signifikant vom beobachteten Alter abhing. Darüber hinaus wurden mittels t-Tests für unabhängige Stichproben die Ausgangswerte der Gruppen A und B in Hinblick auf die signifikanten Variablen analysiert, um Unterschiede vor Therapiebeginn auszuschließen. Die Analyse der WH-Dosen beider Gruppen, sowie der Entwicklung des Körpergröße-SDS<sub>nichtPWS</sub> der Gruppe A und des BMI-SDS<sub>PWS</sub> wurden ebenfalls mittels t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Ein  $p$ -Wert  $<0,05$  wurde als signifikant gewertet. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Statistics 25 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

## 1.4 Ergebnisse

### 1.4.1 Vergleich zu Beginn der Therapie und WH-Dosierung

Um auszuschließen, dass sich die beiden Gruppen schon vor Therapiebeginn in Bezug auf Körpergröße-SDS<sub>nichtPWS</sub>, BMI-SDS<sub>nichtPWS</sub> oder LDL unterschieden, wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben von Gruppe A mit 0,5 Jahren und Gruppe B mit 1 Jahr durchgeführt. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Körpergröße-SDS<sub>nichtPWS</sub>:  $p = 0,310$ ; BMI-SDS<sub>nichtPWS</sub>:  $p = 0,908$ ; LDL:  $p = 0,164$ ). Mit 2 bis 5 Jahren unterschieden sich die WH-Dosen beider Gruppen nicht signifikant [5 Jahre (Mittelwert  $\pm$  SD) A: 0,0289 ( $\pm 0,005$ ) mg/kg/d vs. B 0,0263 ( $\pm 0,006$ ) mg/kg/d;  $p = 0,21$ ]. Im Alter von 1 bis 1,5 Jahren ergab ein t-Test für unabhängige Stichproben signifikante Unterschiede der WH-Dosen beider Gruppen, die sich jedoch durch die langsame Auftitrierung des WH

in der späteren Therapiegruppe B bis zum Erreichen der mittleren Dosis der Gruppe A erklären lassen [1 Jahr: A: 0,0203 ( $\pm 0,012$ ) mg/kg/d vs B: 0,0008 ( $\pm 0,004$ ) mg/kg/d;  $p < 0,001$ ; 1,5 Jahre: A: 0,0291 ( $\pm 0,005$ ) mg/kg/d vs. B: 0,0187 ( $\pm 0,012$ ) mg/kg/d;  $p < 0,001$ ]. Die mittleren WH-Dosen beider Gruppen zu den Beobachtungszeitpunkten sind in Tabelle 2 aufgeführt.

**Tab. 2:** Mittlere WH-Dosen der Gruppen A und B zu den Beobachtungszeitpunkten. Gruppe A begann die WHT vor dem ersten Geburtstag, Gruppe B nach dem ersten Geburtstag. \* markiert Unterschiede zwischen den Gruppen auf dem 5% Signifikanzniveau.

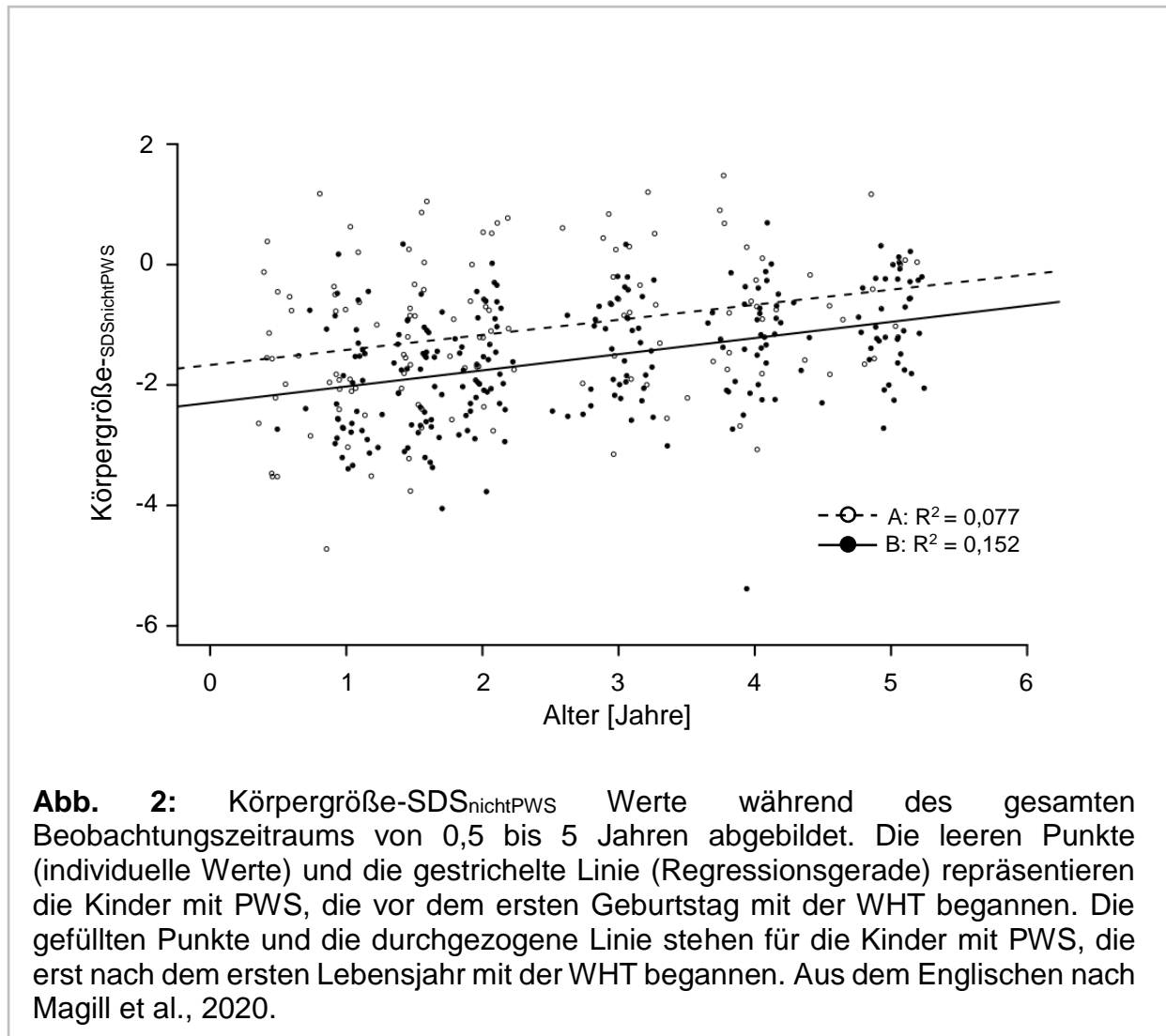
Alter	1 (± 0,25) Jahre		1,5 (± 0,25) Jahre		2 (± 0,25) Jahre		3 (± 0,5) Jahre		4 (± 0,5) Jahre		5 (± 0,5) Jahre	
Gruppe	A (n=21)	B (n=32)	A (n=20)	B (n=40)	A (n=21)	B (n=41)	A (n=21)	B (n=41)	A (n=20)	B (n=41)	A (n=11)	B (n=39)
Mittelwert (± SD) WH-Dosis (mg/kg/d)	0,0203 (±0,013)*	0,0008 (±0,004)*	0,0291 (±0,005)*	0,0187 (±0,012)*	0,0287 (±0,005)	0,0259 (±0,009)	0,0283 (±0,004)	0,0296 (±0,004)	0,0291 (±0,004)	0,0289 (±0,005)	0,0289 (±0,005)	0,0263 (±0,006)

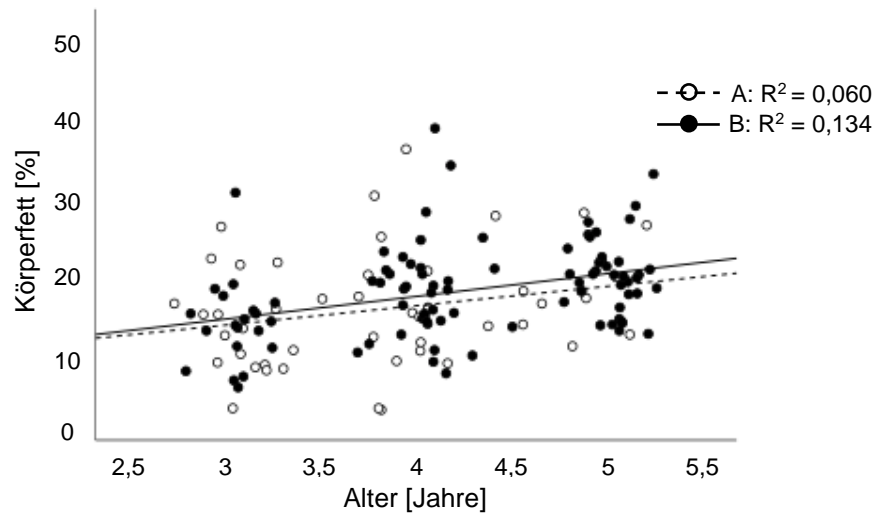


#### 1.4.2 Auxologische Parameter und Körperzusammensetzung

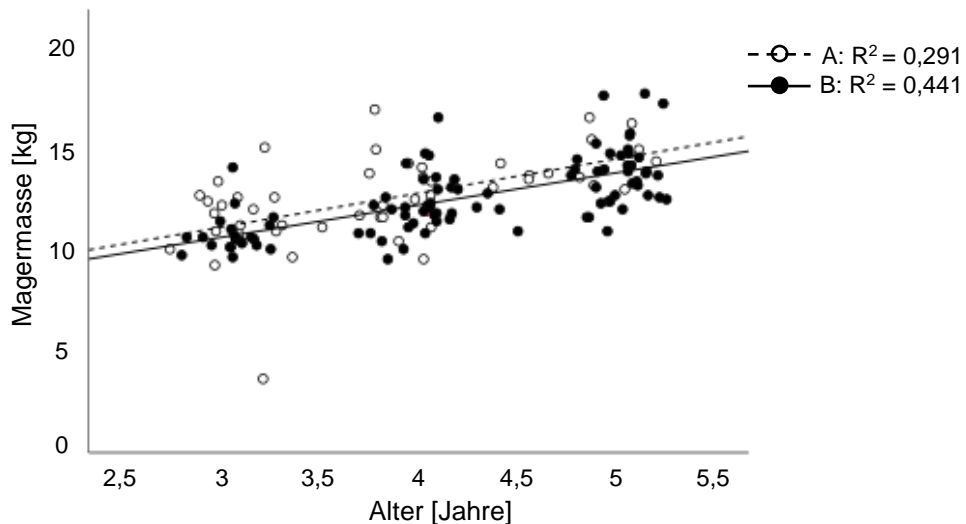
Wie in Abbildung 2 dargestellt, unterschieden sich beide Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum signifikant hinsichtlich ihrer Körpergröße [Körpergröße-SDS<sub>PWS</sub>: 1 Jahr: A: 0,37 ( $\pm 0,83$ ) vs. B: 0,05 ( $\pm 0,56$ ); 5 Jahre: A: 0,81 ( $\pm 0,67$ ) vs. B: 0,54 ( $\pm 0,64$ );  $p = 0,012$ ]. Die Analyse mittels des gemischt linearen Modells zeigte keine altersabhängige Effektänderung ( $p = 0,344$ ) und zeigte einen konstanten Vorsprung der früher behandelten Gruppe A von 0,405 SDS hinsichtlich der Körpergröße über den gesamten Beobachtungszeitraum ( $p = 0,019$ ) hinweg. Nicht nur die krankheitsspezifischen Körpergröße-SDS<sub>PWS</sub> Werte differierten signifikant zwischen den Gruppen, sondern auch bei der Analyse der Körpergröße-SDS<sub>nichtPWS</sub> Werte konnten diese Ergebnisse repliziert werden ( $p = 0,049$ ). Wie oben beschrieben, unterschieden sich beide Gruppen jedoch vor Beginn ihrer jeweiligen WHT nicht hinsichtlich der Körpergröße-SDS<sub>nichtPWS</sub>-Werte. Mithilfe eines t-Tests für unabhängige Stichproben wurde der Körpergröße-SDS<sub>nichtPWS</sub> Wert der Gruppe A mit 0,5 Jahren, als die Kinder noch unbehandelt waren, mit den Werten mit einem Jahr, als die Kinder schon seit einem mittleren Alter von 0,72 Jahren mit WH behandelt wurden, verglichen. Hierbei ergaben sich signifikante Unterschiede ( $p = 0,040$ ). Die erst später behandelte Gruppe B hingegen, glich in ihrer Körpergröße im Alter von einem Jahr stark einer unbehandelten PWS Referenzpopulation. Bezüglich der Gewichts-SDS<sub>PWS</sub> und der Gewichts-SDS<sub>nichtPWS</sub> Werte wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt. Auch hinsichtlich der Magermasse ( $p = 0,261$ ) und des prozentualen Körperfettanteils ( $p = 0,401$ ) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen A und B. Beide Parameter stiegen jedoch im Laufe des Beobachtungszeitraums an. Zur graphischen Darstellung der Entwicklung des prozentualen Körperfettanteils und der Magermasse siehe Abbildungen 3 und 4. Analog dazu entwickelten sich auch die Werte des BMI-SDS<sub>nichtPWS</sub> wie es dem natürlichen Verlauf der Entwicklung der Kinder mit PWS entspricht. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p = 0,360$ ). Der krankheitsspezifische BMI-SDS<sub>PWS</sub> Wert hingegen, nahm im Beobachtungszeitraum in beiden Gruppen kontinuierlich ab. Die Analyse mittels des gemischt linearen Modells deutete ab einem Alter von drei Jahren auf diskret höhere Werte in der früher behandelten Gruppe A hin ( $p = 0,098$ ). Dieser Verdacht konnte im t-Test für unabhängige Stichproben für alle Altersgruppen einzeln nicht bestätigt

werden. Lediglich im Alter von einem Jahr zeigte die Gruppe A einen signifikant niedrigeren mittleren BMI-SDS<sub>PWS</sub>, als die später behandelte Gruppe B ( $p = 0,044$ ).





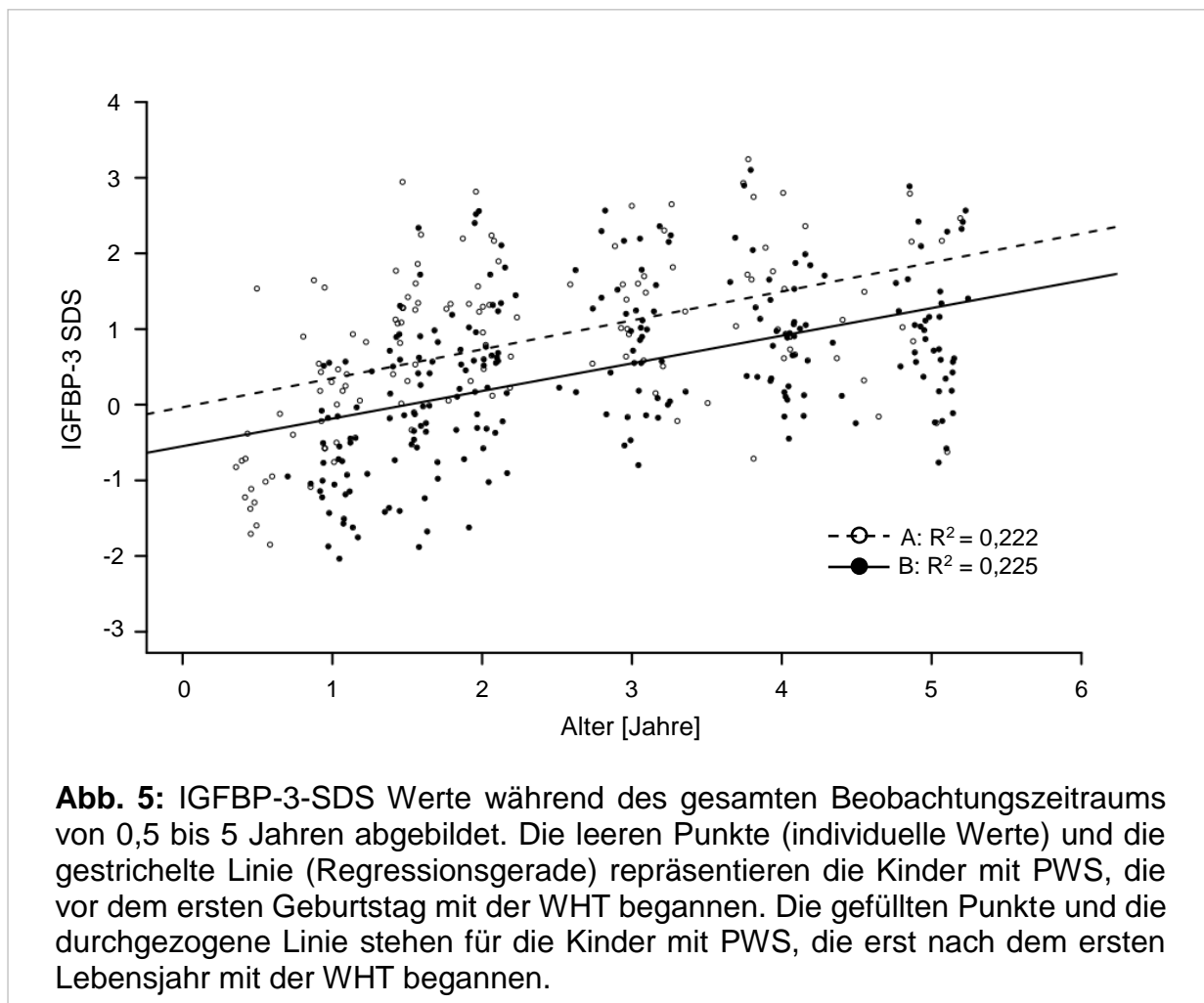
**Abb. 3:** Prozentualer Körperfettanteil während des gesamten Beobachtungszeitraums von 0,5 bis 5 Jahren abgebildet. Die leeren Punkte (individuelle Werte) und die gestrichelte Linie (Regressionsgerade) repräsentieren die Kinder mit PWS, die vor dem ersten Geburtstag mit der WHT begannen. Die gefüllten Punkte und die durchgezogene Linie stehen für die Kinder mit PWS, die erst nach dem ersten Lebensjahr mit der WHT begannen.



**Abb. 4:** Magermasse während des gesamten Beobachtungszeitraums von 0,5 bis 5 Jahren abgebildet. Die leeren Punkte (individuelle Werte) und die gestrichelte Linie (Regressionsgerade) repräsentieren die Kinder mit PWS, die vor dem ersten Geburtstag mit der WHT begannen. Die gefüllten Punkte und die durchgezogene Linie stehen für die Kinder mit PWS, die erst nach dem ersten Lebensjahr mit der WHT begannen.

### 1.4.3 Endokrinologische Parameter

Die endokrinologischen Parameter sind detailliert in Tabelle 3 aufgeführt. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich der mittleren IGF-I-SDS Werte ( $p = 0,179$ ). Die Werte lagen während des gesamten Beobachtungszeitraums überwiegend unter 0 SDS und damit innerhalb des Normbereiches. Im Laufe der Zeit stiegen die mittleren IGFBP-3-SDS Werte beider Gruppen kontinuierlich innerhalb des Normbereiches an, waren jedoch in Gruppe A allzeit signifikant 0,57 SDS höher als in Gruppe B ( $p = 0,001$ ). Der Effekt war nicht vom Alter abhängig ( $p = 0,946$ ). Zur graphischen Darstellung der IGFBP-3-SDS Werte über den gesamten Beobachtungszeitraum siehe Abbildung 5.

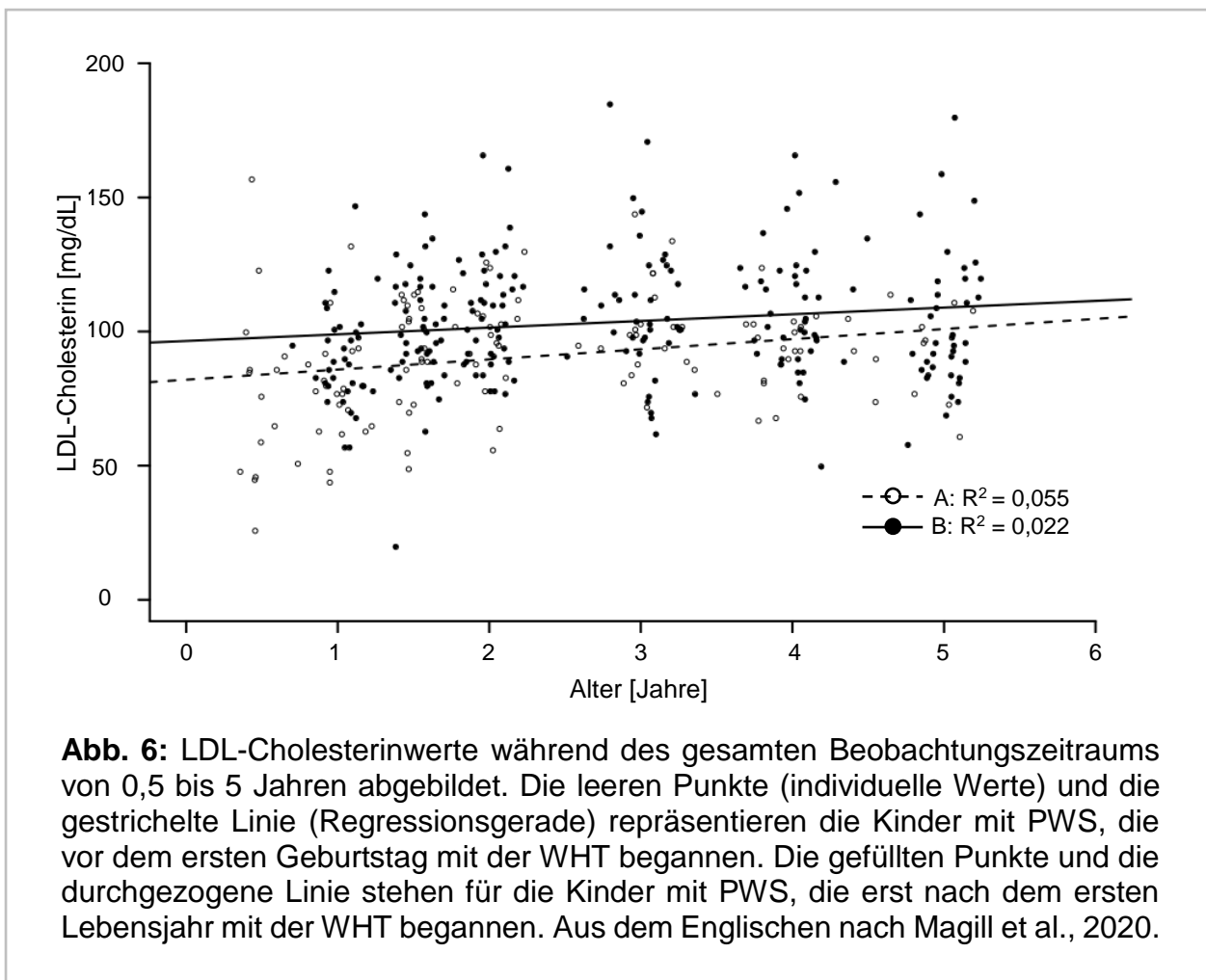


**Tab. 3:** BMI, prozentualer Körperfettanteil und endokrinologische Parameter der früher behandelten Gruppe A (vor dem ersten Geburtstag) und der später behandelten Gruppe B (nach dem ersten Geburtstag) zu einzelnen Beobachtungszeitpunkten. \* markiert Unterschiede zwischen den Gruppen auf dem 5% Signifikanzniveau. Aus dem Englischen nach (Magill et al., 2020).

Alter	1 ± 0,25 Jahre		2 ± 0,25 Jahre		3 ± 0,5 Jahre		4 ± 0,5 Jahre		5 ± 0,5 Jahre	
Gruppe	A (n=21)	B (n=32)	A (n=21)	B (n=41)	A (n=21)	B (n=41)	A (n=20)	B (n=41)	A (n=11)	B (n=39)
Mittelwert (± SD)										
BMI <sub>nichtPWS</sub> -SDS	-1,73 (± 1,41)	-0,99 (± 1,32)	-1,04 (± 1,20)	-0,88 (± 1,20)	-0,16 (± 1,10)	-0,62 (± 1,49)	0,15 (± 1,16)	0,02 (± 1,36)	0,22 (± 0,92)	0,18 (± 1,18)
BMI <sub>PWS</sub> -SDS	-0,49 (± 0,74)*	0,11 (± 0,77)*	-0,68 (± 0,69)	-0,61 (± 0,71)	-0,85 (± 0,77)	-1,10 (± 0,86)	-1,01 (± 0,81)	-1,12 (± 0,95)	-1,26 (± 0,64)	-1,30 (± 0,82)
Körperfett %					14,74 (± 6,24)	15,06 (± 5,54)	17,52 (± 8,59)	19,41 (± 6,57)	19,42 (± 5,32)	21,10 (± 4,80)
IGF-I SDS	-0,62 (± 1,62)	-0,57 (± 1,69)	-0,30 (± 2,02)	0,32 (± 2,53)	-0,86 (± 2,21)	-0,57 (± 2,07)	-0,74 (± 1,78)	-0,47 (± 1,97)	-0,35 (± 2,45)	-0,98 (± 1,25)
IGFBP-3 SDS	0,25 (± 0,71)*	-0,79 (± 0,69)*	1,22 (± 0,76)*	0,58 (± 0,96)*	1,31 (± 0,78)*	0,89 (± 0,91)*	1,46 (± 1,03)*	0,99 (± 0,81)*	1,12 (± 1,19)*	0,97 (± 0,91)*

#### 1.4.4 Lipidstoffwechselfparameter

Die Analyse mittels des gemischt linearen Modells über den gesamten Beobachtungszeitraum ergab signifikant niedrigere LDL-Cholesterinwerte in der früher behandelten Gruppe A, gegenüber der Gruppe B [LDL-Cholesterin: 1 Jahr: A: 79 ( $\pm 20$ ) mg/dL vs. B: 90 ( $\pm 19$ ) mg/dL; 5 Jahre: A: 91 ( $\pm 18$ ) mg/dL vs. 104 ( $\pm 26$ ) mg/dL;  $p = 0,024$ ]. Für die graphische Darstellung der Entwicklung der LDL-Cholesterinwerte beider Gruppen siehe Abbildung 6. Im Laufe der Zeit war der Effekt der Gruppenzugehörigkeit auf das LDL-Cholesterin konstant und unterlag keinen signifikanten Schwankungen ( $p = 0,600$ ). Es zeigte sich außerdem im Rahmen der Analyse ein Trend hin zu niedrigeren Gesamtcholesterinwerten in der früher behandelten Gruppe A [Gesamtcholesterin: 1 Jahr: A: 136 ( $\pm 17$ ) mg/dL vs. B: 148 ( $\pm 22$ ) mg/dL; 5 Jahre: A: 159 ( $\pm 30$ ) mg/dL vs. B: 174 ( $\pm 29$ ) mg/dL;  $p = 0,077$ ]. Bezüglich der HDL-Cholesterinwerte und der Triglyzeride unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant (HDL-Cholesterin:  $p = 0,377$ ; Triglyzeride:  $p = 0,548$ ).

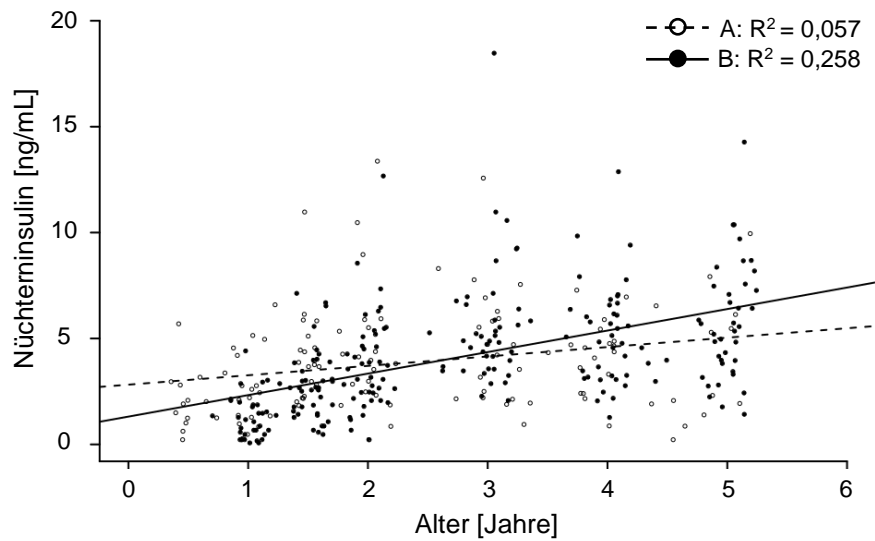


#### 1.4.5 Kohlenhydrat-Stoffwechselfparameter

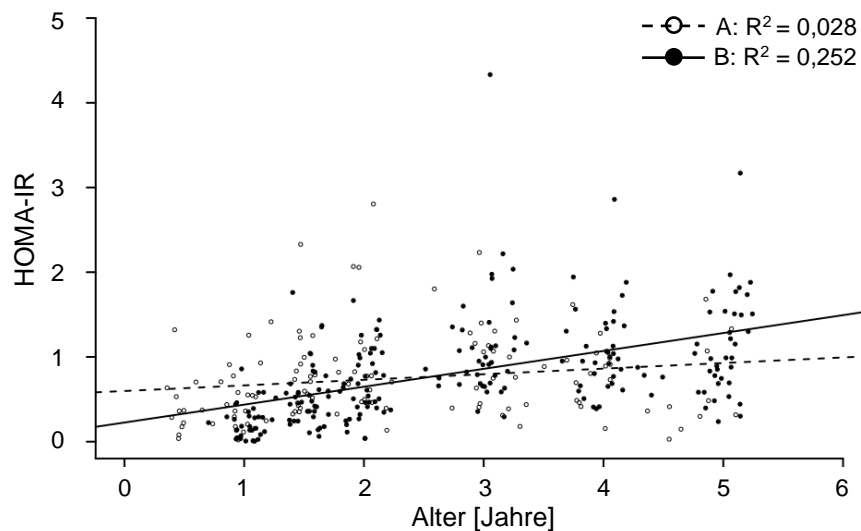
Es wurden signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sowohl hinsichtlich der Entwicklung des Nüchterninsulins ( $p = 0,012$ ), wie auch der HOMA-IR Werte ( $p = 0,006$ ) festgestellt. Die Untersuchung der Alter-Gruppen-Interaktion der Parameter Nüchterninsulin und HOMA-IR ergab ebenfalls signifikante Ergebnisse (Nüchterninsulin:  $p = 0,001$ ; HOMA-IR:  $p = 0,001$ ). Diese Ergebnisse sind in den Abbildungen 7 (Nüchterninsulin) und 8 (HOMA-IR) in Form der Kreuzung der Regressionsgeraden graphisch dargestellt. Da in diesem Fall die Richtung des Gruppeneffektes vom Alter der Kinder abhing, wurden zusätzlich t-Tests für unabhängige Stichproben für alle Altersgruppen durchgeführt. Dabei ergaben sich zunächst im Alter von 1 bis 1,5 Jahren

statistisch signifikant höhere Werte, sowohl für das Nüchterninsulin, wie auch für das HOMA-IR, in der früher behandelten Gruppe A, als in der Gruppe B [Nüchterninsulin: 1 Jahr: A: 2,53 ( $\pm 1,75$ ) ng/mL vs B: 1,27 ( $\pm 1,04$ ) ng/mL ( $p = 0,006$ ); HOMA-IR: 1 Jahr: A: 0,51 ( $\pm 0,38$ ) vs. B: 0,24 ( $\pm 0,20$ );  $p = 0,005$ ]. Im Laufe der Jahre kam es zu einer Inversion des Effekts mit signifikant höheren HOMA-IR Werten ab einem Alter von 4 Jahren und mit signifikant höheren Nüchterninsulinwerten im Alter von 5 Jahren in Gruppe B [Nüchterninsulin: 5 Jahre: A: 3,99 ( $\pm 3,18$ ) ng/mL vs. B: 5,75 ( $\pm 2,75$ ) ng/mL;  $p = 0,076$ ; HOMA-IR: 5 Jahre: A: 0,65 ( $\pm 0,58$ ) vs. B: 1,13 ( $\pm 0,59$ );  $p = 0,034$ ]. Zwischen beiden Gruppen ergaben sich auch signifikante Unterschiede bezüglich des HbA1c Wertes ( $p < 0,001$ ) und des Nüchternblutzuckers ( $p = 0,022$ ). Da auch hier eine signifikante Abhängigkeit der Richtung des Gruppeneffekts vom Alter festzustellen war (HbA1c:  $p < 0,001$ ; Nüchternblutzucker:  $p = 0,094$ ), erfolgten t-Tests für die einzelnen Altersgruppen. Mit 1 bis 1,5 Jahren waren die HbA1c- und Nüchternblutzuckerwerte, wie analog auch oben für Nüchterninsulin und HOMA-IR beschrieben, in der früher behandelten Gruppe A signifikant höher, als in der Gruppe B [HbA1c: 1 Jahr: A: 4,81 ( $\pm 0,70$ ) % vs. B: 3,98 ( $\pm 0,85$ ) %;  $p = 0,001$ ; Nüchternblutzucker: 1 Jahr: A: 78,71 ( $\pm 12,92$ ) mg/dL vs. B: 72,50 ( $\pm 12,30$ ) mg/dL;  $p = 0,084$ ]. Im Laufe der Jahre näherten sich die Regressionsgeraden der Gruppen A und B für beide Parameter an und es wurden in keiner Altersgruppe weitere signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Siehe Abbildungen 9 und 10 zur graphischen Darstellung der Nüchternblutzucker- und HbA1c-Werte beider Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum.

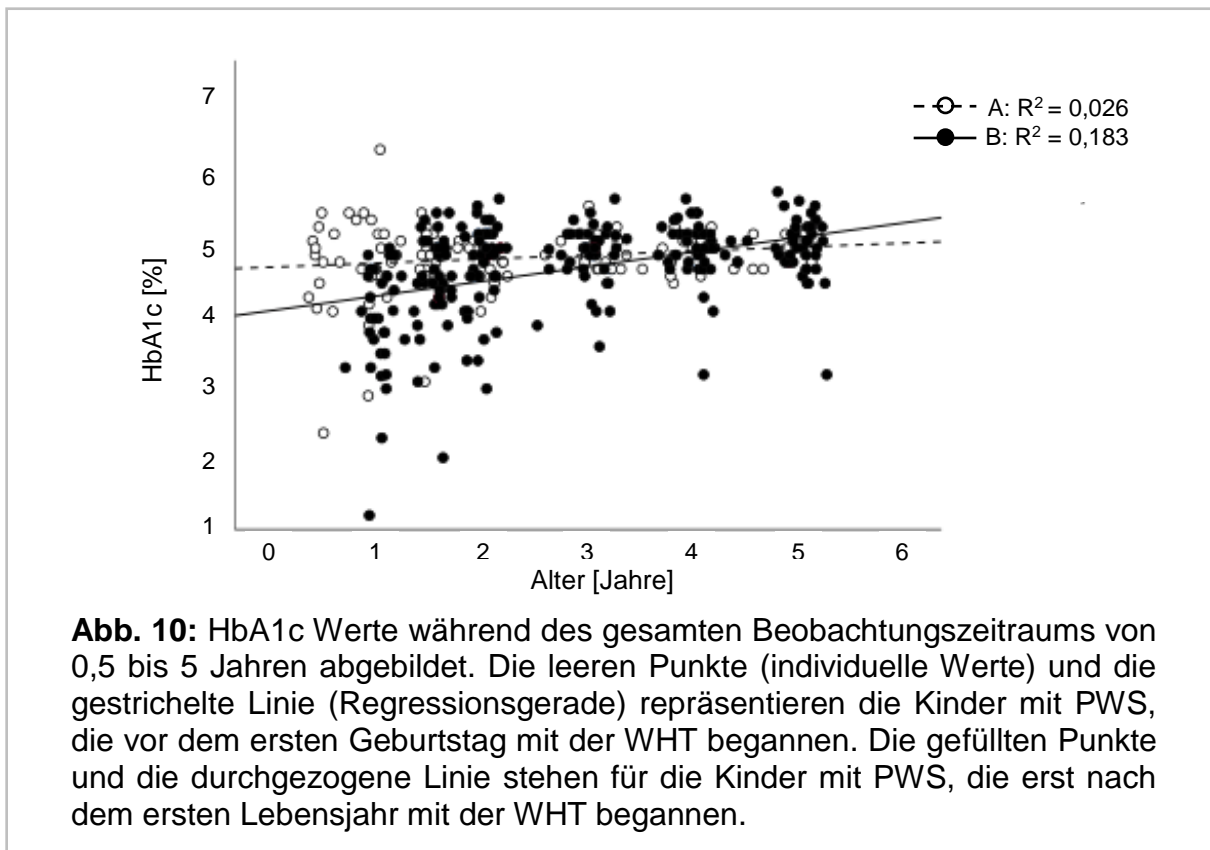
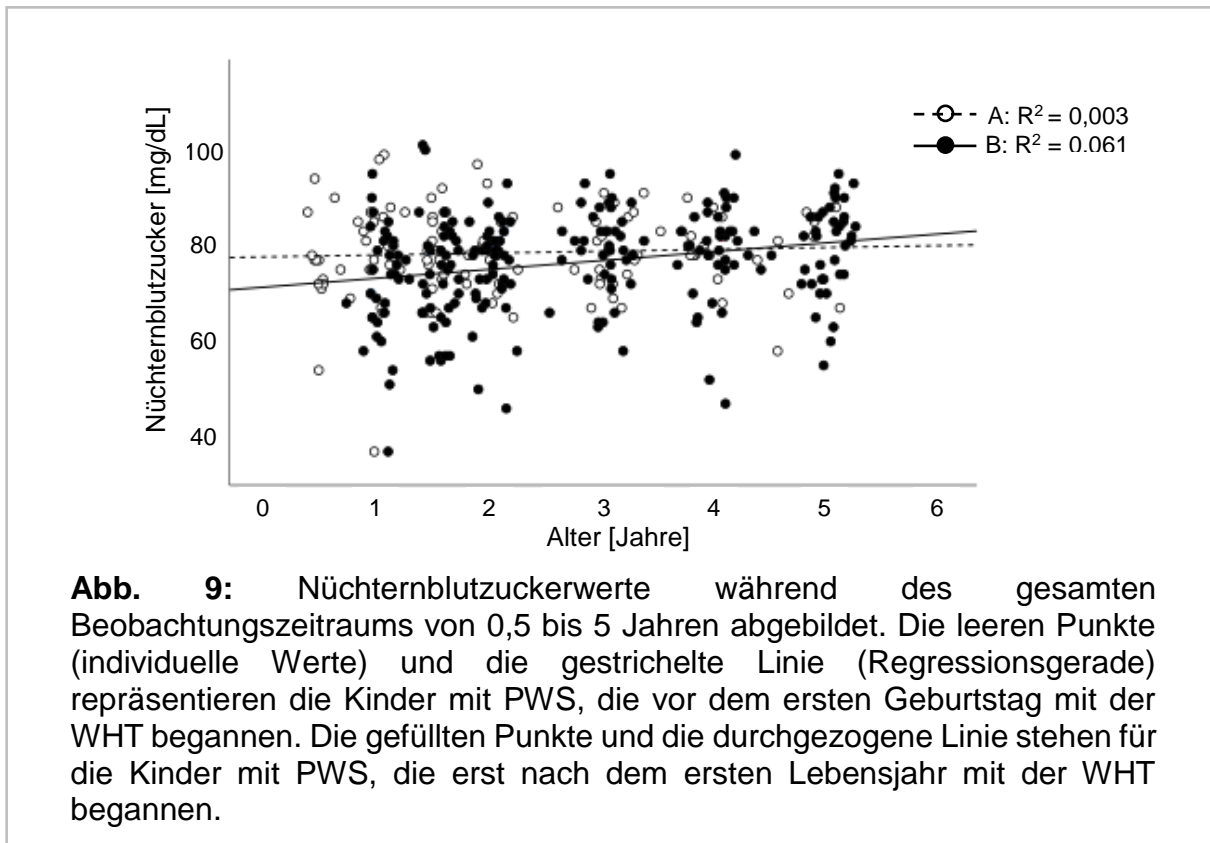




**Abb. 7:** Nüchterninsulinwerte während des gesamten Beobachtungszeitraums von 0,5 bis 5 Jahren abgebildet. Die leeren Punkte (individuelle Werte) und die gestrichelte Linie (Regressionsgerade) repräsentieren die Kinder mit PWS, die vor dem ersten Geburtstag mit der WHT begannen. Die gefüllten Punkte und die durchgezogene Linie stehen für die Kinder mit PWS, die erst nach dem ersten Lebensjahr mit der WHT begannen. Aus dem Englischen nach Magill et al., 2020.



**Abb. 8:** HOMA-IR Werte während des gesamten Beobachtungszeitraums von 0,5 bis 5 Jahren abgebildet. Die leeren Punkte (individuelle Werte) und die gestrichelte Linie (Regressionsgerade) repräsentieren die Kinder mit PWS, die vor dem ersten Geburtstag mit der WHT begannen. Die gefüllten Punkte und die durchgezogene Linie stehen für die Kinder mit PWS, die erst nach dem ersten Lebensjahr mit der WHT begannen. Aus dem Englischen nach Magill et al., 2020.



## 1.5 Diskussion

Das Ziel dieser retrospektiven, longitudinalen Studie war es, den Effekt der aktuellen Empfehlungen (Muscogiuri et al., 2019) eines möglichst frühen Beginns der WHT bei Kindern mit PWS, noch während des ersten Lebensjahres, zu untersuchen. Es sollte dabei konkret festgestellt werden, welche zusätzlichen Vorteile, wenn überhaupt, ein früherer Beginn der WHT in den Bereichen Auxologie und Metabolik bringt. In der hier vorgestellten Studie wurde eine Gruppe von 21 Kindern mit PWS, die noch vor dem ersten Geburtstag mit der WHT begann, mit einer Gruppe von 41 Kindern mit PWS, die erst danach mit der Behandlung anfang, verglichen. Dabei ergaben sich für die früher behandelte Gruppe A signifikante Vorteile hinsichtlich der Werte für den Körpergröße- $SDS_{PWS/nichtPWS}$ , das LDL-Cholesterin, das Nüchterninsulin und den HOMA-IR. Beide Gruppen bewegten sich dabei jedoch mit ihren Werten im Normbereich. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich ihrer  $BMI-SDS_{PWS/nichtPWS}$  Werte, ihrer Körperzusammensetzung oder ihren IGF-I-SDS Werten.

WH wirkt laut Green et al. einerseits über den direkten Einfluss auf das periphere Gewebe und andererseits über die WH-stimulierte IGF-I Produktion mit autokriner, parakriner oder endokriner Ausschüttung (Green et al., 1985). Dieses Modell wird als Duale Effektor Hypothese bezeichnet (Green et al., 1985). IGF-I wird vor allem in der Leber, aber auch in anderen Geweben produziert und wirkt unter anderem am Muskel-, Knochen-, Nerven- und Lebergewebe (Devesa et al., 2016; Kineman et al., 2018). Da Kinder mit PWS sehr sensibel auf die Behandlung mit WH reagieren und in der Literatur erhöhte IGF-I Werte im Rahmen der Therapie beschrieben werden (Feigerlová et al., 2010), wird allen Kindern mit PWS in Behandlung mit WH ein IGF-I Biomonitoring empfohlen (Deal et al., 2013). Dabei sollten die Werte nicht den oberen Normbereich zwischen +1 und +2 SDS überschreiten (Deal et al., 2013). Diese Empfehlungen beruhen auf in der Literatur diskutierten potenziellen Nebenwirkungen von hohen IGF-I Werten außerhalb des Normbereiches (Deal et al., 2013). In einer Metaanalyse ermittelten Renehan et al. einen Zusammenhang zwischen erhöhten IGF-I Werten und Prostatakrebs, sowie prämenopausalem Brustkrebs (Renehan et al., 2004). Außerdem wurde, gerade in der Anfangszeit nach der Zulassung der WHT, immer wieder von Fällen des plötzlichen

Kindstodes von Kindern mit PWS, besonders während der ersten neun Monate nach WHT-Beginn, berichtet (Tauber et al., 2008). Diese Fälle wurden vor allem mit einer IGF-I bedingten Hypertrophie des Gewebes des lymphatischen Rachenrings und Schlafapnoe in Zusammenhang gebracht (Tauber et al., 2008). Grugni et al. zeigten jedoch in ihrer epidemiologischen Studie mit Daten aus der italienischen PWS Datenbank keinen Anstieg der Sterberate von Erkrankten mit PWS, die mit WH behandelt wurden (Grugni et al., 2008). In der hier vorgestellten Studie unterschieden sich die IGF-I-SDS Werte zwischen beiden Gruppen nicht signifikant. Die Mittelwerte lagen bei 0 SDS und damit deutlich unter den maximal empfohlenen Werten von +1 bis +2 SDS. Dies könnte an der eher niedrigen WH-Dosis liegen, die den Kindern mit PWS beider Gruppen verabreicht wurde (5 Jahre A: 0,0289 ( $\pm 0,005$ ) mg/kg/d vs. B 0,0263 ( $\pm 0,006$ ) mg/kg/d) und die damit unter der in der Konsensus-Leitlinie empfohlenen Dosis von 1 mg/m<sup>2</sup>/d ( $\sim 0,035$  mg/kg/d) für die rekombinante WHT bei PWS lag (Deal et al., 2013). In der Literatur wird bei Kindern mit PWS von innerhalb des Referenzbereichs steigenden IGFBP-3 Werten unter WHT berichtet (Colmenares et al., 2011; Festen et al., 2008; Feigerlová et al., 2010). Von den sechs bisher identifizierten IGF Bindeproteinen kommt IGFBP-3 am häufigsten vor und es bildet mit hoher Affinität und Spezifität Dreifachkomplexe mit dem Glykoprotein acid-labile subunit und IGF-I oder IGF-II (Baxter, 1994). IGFBP-3 reguliert die Bioverfügbarkeit des IGF, indem durch die Komplexbildung die Bindung von IGF an den IGF Rezeptor inhibiert wird (Firth und Baxter, 2002; Baxter, 1994). Es wirkt daher in vielen Systemen *in vitro* und *in vivo* wachstumsinhibierend (Firth und Baxter, 2002; Baxter, 2015). Eine weitere Regulation der IGF Aktivität erfolgt durch IGFBP Proteasen, die, durch Proteolyse des IGFBP-3 in Fragmente, die Aktivierung des IGF Rezeptors verstärken können (Collett-Solberg und Cohen, 1996; Bach, 2015). Auch in der hier vorgestellten Studie unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant bezüglich der IGFBP-3-SDS Werte. Die früher behandelte Gruppe A zeigte innerhalb des Normbereiches höhere Werte, als die später behandelte Gruppe B. Es wurden zwischen beiden Gruppen signifikante Unterschiede bezüglich der Körpergröße-SDS<sub>PWS/nichtPWS</sub> Werte und der metabolischen Parameter festgestellt, die von der Gruppenzugehörigkeit und damit vom Alter bei WHT-Beginn abhingen, jedoch lediglich Unterschiede in den IGFBP-3-SDS und nicht in den IGF-I-SDS Werten beider Gruppen ermittelt. Da IGF-I einer der Hauptausführer des Effekts des WH ist (Green et al., 1985), scheint es nicht wahrscheinlich, dass durch die

erhöhten IGFBP-3 Werte die Bioverfügbarkeit des IGF-I in der Gruppe A erniedrigt war. Stattdessen scheint es möglich, dass durch den frühen Beginn der WHT eine Sollwertverschiebung des IGFBP-3 Niveaus in der früher behandelten Gruppe A stattgefunden haben könnte. Auch eine stärkere Aktivität der IGFBP Proteasen wäre in diesem Zusammenhang denkbar. Diese Hypothese wurde nach Kenntnis der Verfassenden bisher in der Literatur noch nicht beschrieben.

Im Rahmen der WHT wurde in beiden Gruppen eine komplette Normalisierung der Körpergröße im Gegensatz zu unbehandelten Kindern mit PWS beobachtet, die im Mittel eine Endkörpergröße unterhalb der dritten Perzentile erreichen (Hauffa et al., 2000). Eine ähnliche Entwicklung wird auch in zahlreichen Publikationen beschrieben (Colmenares et al., 2011; van Lind Wijngaarden et al., 2009; Bakker et al., 2013; Lindgren und Lindberg, 2008). Dabei zeigte die früher behandelte Gruppe A jedoch über den gesamten Beobachtungszeitraum eine Körpergröße signifikant näher an 0  $SDS_{\text{nichtPWS}}$  (einer nicht an PWS erkrankten Population) und profitierte demnach bezüglich ihrer Körpergröße von dem frühen Beginn der WHT. Viele Publikationen stützen diese Ergebnisse (Festen et al., 2008; van Lind Wijngaarden et al., 2009; Carrel et al., 2010; Bakker et al., 2013; van Lind Wijngaarden et al., 2010). Der signifikante Vorsprung, den die Gruppe A bezüglich der Körpergröße innerhalb der ersten Monate nach Beginn der WHT aufbaute, blieb während des gesamten Beobachtungszeitraumes bestehen und wurde durch kein Aufholwachstum der Gruppe B ausgeglichen. Da die Untersuchung allerdings im Alter von 5 Jahren endete, sollten weitere Untersuchungen folgen, um festzustellen, ob dieser Vorsprung auch bis zum Ende des Körperwachstums bestehen bleibt. In der Literatur wird einerseits beschrieben, es bestehe kein Zusammenhang zwischen IGF-I-SDS Werten und Körpergröße-SDS oder BMI-SDS Werten (Festen et al., 2008), andererseits zeigten Feigerlová et al. eine signifikante Korrelation dieser Parameter bis 12 Monate nach Beginn der WHT (Feigerlová et al., 2010). In der hier vorgestellten Untersuchung wurden signifikante Unterschiede beider Gruppen bezüglich der Körpergröße- $SDS_{\text{PWS/nichtPWS}}$  Werte, jedoch nicht bezüglich der IGF-I-SDS Werte beobachtet. Hinsichtlich des BMI- $SDS_{\text{PWS/nichtPWS}}$  unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant. Im Mittel bewegte sich der BMI- $SDS_{\text{nichtPWS}}$  unterhalb von 0,5 SDS und damit im unteren Normbereich. Die

Kinder in dieser Studie waren für Erkrankte mit PWS also ausgesprochen schlank. Es konnte allerdings festgestellt werden, dass der Mittelwert beider Gruppen im Verlauf des Beobachtungszeitraums kontinuierlich anstieg. Auch der prozentuale Körperfettanteil beider Gruppen entwickelte sich im Laufe der Jahre analog dazu. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des prozentualen Körperfettanteils oder der Magermasse. Allgemein wird in der Literatur beschrieben, dass bei Kindern mit PWS der Anteil der Magermasse meist reduziert ist, wodurch sich klinisch eine Muskelhypotonie, sowie ein reduzierter Energieverbrauch und eine verminderte Leistungsfähigkeit zeigen (Burman et al., 2001). Laut Festen et al. führt die WHT dazu, dass auch ohne Besserung oder Normalisierung der prozentualen Magermasse, dem Verlust der Magermasse, wie im natürlichen Verlauf der Erkrankung üblich, entgegengewirkt wird (Festen et al., 2008).

Neben den positiven Effekten auf die Körpergrößenentwicklung profitierten die früher behandelten Kinder mit PWS auch bezüglich einiger metabolischer Parameter. Die mittleren LDL-Cholesterinwerte der früher behandelten Gruppe A waren signifikant niedriger, als in der später behandelten Gruppe B. Auch in der Literatur wurde in zahlreichen Publikationen von einer Verbesserung der LDL-Cholesterinwerte unter WHT berichtet (van Lind Wijngaarden et al., 2009; Carrel et al., 2010; l'Allemand et al., 2000; Bakker et al., 2013) . Van Lind Wijngaarden et al. stellten in ihrer Studie bei Betroffenen mit PWS in Behandlung mit WH jedoch lediglich eine Verbesserung des HDL-LDL Quotienten und keinen positiven Einfluss auf den LDL-Cholesterinwert fest (van Lind Wijngaarden et al., 2010). Es konnten keine signifikanten Unterschiede der HDL-Cholesterinwerte zwischen den Gruppen ermittelt werden, was ebenfalls im Einklang mit verschiedenen Publikationen ist, die keinen Effekt der WHT auf das HDL-Cholesterin feststellten (Colmenares et al., 2011; van Lind Wijngaarden et al., 2009; Bakker et al., 2013; van Lind Wijngaarden et al., 2010). Im Gegensatz dazu wurde in einigen Publikationen von einer Verbesserung der HDL-Cholesterinwerte unter WHT berichtet (Carrel et al., 2010; l'Allemand et al., 2000). Es gibt widersprüchliche Berichte darüber, ob WHT die Gesamtcholesterinwerte verbessert (Colmenares et al., 2011; Carrel et al., 2010; Bakker et al., 2013), oder nicht (van Lind Wijngaarden et al., 2009). In dieser

Untersuchung wurde ein Trend hin zu höheren Gesamtcholesterinwerten in der später behandelten Gruppe B ermittelt. In der Literatur wird von keinem Effekt der WHT auf die Triglyzeridwerte berichtet (Colmenares et al., 2011; Carrel et al., 2010), was auch von den Ergebnissen der hier vorgestellten Studie bestätigt wurde. Dabei wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Triglyzeridwerten beider Gruppen festgestellt. Laut Owens et al. ist bei nicht syndromal bedingter Adipositas die Höhe der Blutfettwerte vom Körperfett und besonders von der Menge des viszeralen Körperfetts abhängig (Owens et al., 1998). Bei Kindern mit PWS stellte man in einer Studie jedoch keinen Zusammenhang zwischen dem Gesamtkörperfett oder der Menge des Körperstammfettes und den LDL-Cholesterinwerten fest (l'Allemand et al., 2000). Sie stellten daher die Hypothese auf, dass die Verbesserung der Cholesterinwerte unter WHT durch direkte Wirkung des WH auf den Lipidstoffwechsel bedingt ist (l'Allemand et al., 2000). Vahl et al. zeigten in ihrer Studie an Erwachsenen mit WH-Mangel, dass die positiven Effekte des WH auf die Blutfettwerte nicht durch eine Reduktion des Übergewichts entstanden waren (Vahl et al., 1998). Diese Erkenntnisse, wie auch die in der hier vorgestellten Studie nachgewiesenen signifikanten Unterschiede beider Gruppen bezüglich der LDL-Cholesterinwerte, aber nicht bezüglich des BMI-SDS<sub>PWS/nichtPWS</sub> oder des prozentualen Körperfettanteils, stützen die Hypothese, dass das WH auch direkt auf den Fettstoffwechsel Einfluss hat und nicht primär indirekt über Veränderungen der Körperzusammensetzung und die Reduktion der Adipositas wirkt. Konkret zeigten Rudling et al., dass das WH Einfluss auf die Menge des zirkulierenden LDL-Cholesterins hat, indem es direkt auf die Expression der hepatischen LDL-Rezeptoren wirkt (Rudling et al., 1992). Laut einer weiteren Publikation wird bei Patientinnen und Patienten in Behandlung mit WH die LDL-Clearance angeregt und dadurch fällt die LDL-Cholesterinkonzentration im Plasma unter der Therapie ab (Lind et al., 2004). Liu et al. wiesen in ihrer Studie an Mäusen mit leberspezifischer WH-Rezeptorablation ebenfalls direkte Effekte des WH auf die *de novo* Lipogenese und auch auf die Lipidaufnahme nach (Liu et al., 2016). Auch in einer weiteren Studie mit Mäusen mit leberspezifischer Deletion des WH-Rezeptors, wurde die wichtige Rolle des WH-Signalings in der Regulation des intrahepatischen Fettstoffwechsels gezeigt (Fan et al., 2009). Angesichts der Tatsache, dass kardiovaskuläre Erkrankungen die Haupttodesursache von Erwachsenen mit PWS darstellen (Grugni et al., 2008), sind also die vorgestellten Ergebnisse, die zeigen, dass

Kinder mit PWS von einem frühen Therapiebeginn mit WH hinsichtlich ihrer LDL-Cholesterinwerte und möglicherweise auch bezüglich der Gesamtcholesterinwerte profitieren, für die Betroffenen und ihre Angehörigen höchst relevant.

Diabetes Mellitus Typ 2 ist bei Erwachsenen mit PWS eine häufige Begleiterkrankung (Butler et al., 2002), obwohl Kinder mit PWS laut Crinò et al. sogar im Verhältnis zu nicht erkrankten Kindern mit Adipositas weniger insulinresistent sind (Crinò et al., 2007). Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür könnte sein, dass Kinder mit PWS, im Gegensatz zu Kindern mit nicht syndromalem Übergewicht, weniger viszerales Körperfett haben (Goldstone et al., 2001). Angesichts dieser hohen Prävalenz von Diabetes Mellitus Typ 2 in der PWS Population und des bekannten diabetogenen Effekts des WH (Kim und Park, 2017) wird immer wieder diskutiert, ob die WHT bei Kindern mit PWS die Insulinresistenz zusätzlich fördert. Das WH wirkt als ein Insulinantagonist in Skelettmuskel-, Leber- und Fettgewebe glukoneogenesefördernd, glukoseaufnahmehemmend und verstärkt die Glykogenolyse (Kim und Park, 2017). In mehreren Studien wurde jedoch bei Kindern mit PWS unter WHT von keiner Änderung des Kohlenhydratstoffwechsels berichtet (van Lind Wijngaarden et al., 2009; Carrel et al., 2010; van Lind Wijngaarden et al., 2010). In einigen Studien wird der positive Einfluss des WH auf die Körperzusammensetzung als ein möglicher Erklärungsansatz hierfür genannt (Deal et al., 2013; Bakker et al., 2013). In der hier vorgestellten Studie zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Nüchterninsulin und HOMA-IR Werten beider Gruppen. Dabei waren die Werte zunächst in der früher behandelten Gruppe A bis zu einem Alter von 1,5 Jahren signifikant höher, als in der später behandelten Gruppe B. Bakker et al. beschrieben in ihrer Studie einen ähnlichen Anstieg der Nüchterninsulin und HOMA-IR Werte während des ersten Jahres nach Beginn der WHT (Bakker et al., 2013). Über die folgenden acht Jahre blieben die Werte jedoch auf diesem Niveau stabil und stiegen nicht weiter an (Bakker et al., 2013). In weiteren Publikationen wurde ein ähnlicher Anstieg der Parameter im ersten Therapiejahr festgestellt (Colmenares et al., 2011; L'Allemand et al., 2003). Im ersten Jahr der WHT zeigte sich - wie in der Literatur beschrieben - in der hier vorgestellten Studie ein Anstieg für das Nüchterninsulin und die HOMA-IR Werte in der schon behandelten Gruppe A und es fand sich ein signifikanter Unterschied zu der noch unbehandelten



Gruppe B. Sobald die WHT auch in der später behandelten Gruppe B begonnen wurde, wurden keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen beiden Gruppen festgestellt, da auch in dieser Gruppe die Nüchterninsulin und HOMA-IR Werte mit Therapiebeginn anstiegen. Ab vier Jahren wurden bezüglich der Nüchterninsulinwerte und ab fünf Jahren hinsichtlich der HOMA-IR Werte wieder signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ermittelt. Gruppe A zeigte ab diesem Zeitpunkt nun signifikant niedrigere Werte, als die später behandelte Gruppe B. In einigen Studien wurde von einer Korrelation der Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels (HOMA-IR und Nüchterninsulin) und dem prozentualen Körperfett berichtet und daraus auf die Bedeutung eines normalen BMIs bei Kindern mit PWS geschlossen (van Lind Wijngaarden et al., 2009; Bakker et al., 2013). In der hier vorgestellten Studie ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des BMI-SDS<sub>PWS/nichtPWS</sub> oder der Körperzusammensetzung. Die vorteilhaften Veränderungen der Kohlenhydratstoffwechselfparameter in der früher behandelten Gruppe A lassen also vermuten, dass bei Kindern mit PWS in Behandlung mit WH, neben dem diabetogenen Effekt des WH, auch entgegengesetzte Wirkungen durch WH auf den Kohlenhydratstoffwechsel im Organismus ausgelöst werden könnten. Kim und Park beschrieben eine Ergänzung des direkten diabetogenen Effekts des WH durch die indirekten Effekte des IGF-I (Kim und Park, 2017). IGF-I wirkt wie Insulin glukosespiegelsenkend (Moses et al., 1996). Die IGF-I- und Insulinrezeptoren ähneln sich strukturell und in ihrer biologischen Funktion sehr stark und sie können auch schwach durch den jeweils anderen Bindungspartner aktiviert werden (Boucher et al., 2010). Yuen und Dunger stellten in ihrer Studie fest, dass niedrigdosiertes WH bei Erwachsenen mit WH-Mangel die Insulinsensitivität steigerte und die periphere Glukoseaufnahme förderte (Yuen und Dunger, 2006). Eine weitere Studie zeigte, dass sich eine Steigerung der WH-Werte bei WH-transgenen Mäusen positiv auf den Kohlenhydratstoffwechsel auswirkte und als Erklärungsansatz wurde eine kompensatorische Erhöhung der Insulinfreisetzung vermutet (Boparai et al., 2010). Cho et al. zeigten in ihrer Studie mit transgenen Mäusen mit einer Überexpression des humanen WH-Gens trotz erhöhter Glykogenolyse eine deutlich vermehrte Glykogenspeicherung in der Leber und auch eine verstärkte Glykogensynthaseaktivität (Cho et al., 2006). Dies sehen sie als möglichen Kompensationsmechanismus für die Störung der Glukoseaufnahme in Fett- und

Muskelgewebe bei starker Erhöhung des WH-Spiegels (Cho et al., 2006). In der hier vorgestellten Studie wurden die in der Literatur immer wieder diskutierten negativen Effekte der WHT auf den Kohlenhydratstoffwechsel bei Kindern mit PWS nicht bestätigt. Darüber hinaus geben die gefundenen Ergebnisse sogar Hinweise darauf, dass Kinder mit PWS von einem frühen Start der WHT, noch während des ersten Lebensjahres, hinsichtlich ihrer Nüchterninsulinwerte und HOMA-IR Werte profitieren. Die genauen Wirkmechanismen von WH auf den Kohlenhydratstoffwechsel bei Kindern mit PWS müssen allerdings in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

Diese Studie endete im Alter von fünf Jahren, sodass in Zukunft ebenfalls erforscht werden sollte, ob und in welchem Ausmaß die festgestellten positiven Effekte des frühen Beginns der WHT bis in die Pubertät und ins Erwachsenenalter anhalten. In einer Studie wurde berichtet, dass sechs Monate nach Ende der WHT bei Erwachsenen mit PWS bereits die LDL-Cholesterinwerte erneut anstiegen und es auch zu einer Zunahme des viszeralen Körperfetts kam (Koizumi et al., 2018). Auch Kuppens et al. beobachteten einen Anstieg des Körperfetts bei jungen Erwachsenen mit PWS nach Beendigung der WHT und halten es daher für möglich, dass eine fortgeführte WHT nach Abschluss des Körperwachstums für Patienten und Patientinnen mit PWS weitere Vorteile bringen könnte (Kuppens et al., 2017). Die vorgestellte Studie ist die erste Studie, in der untersucht wurde, ob ein Beginn der WHT bei Kindern mit PWS vor dem ersten Geburtstag, im Gegensatz zu nach dem ersten Geburtstag, Vorteile bezüglich der Auxologie, der endokrinologischen Parameter und der Metabolik bringt. Deutliche Stärken der Studie waren einerseits die im Verhältnis zur Seltenheit des Krankheitsbildes große Zahl der Studienteilnehmenden und andererseits das longitudinale Studiendesign mit einem eher langen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren. Außerdem wurde in beiden Gruppen relativ früh mit der WHT begonnen, sodass die später behandelte Gruppe B im Mittel nur 0,7 Jahre später mit der Therapie begann, als die früher behandelte Gruppe A. Dies bedeutet, dass schon die Effekte der Vorverlegung des Therapiestarts mit WH um einige Monate bei Kindern mit PWS untersucht werden konnten. Das retrospektive Studiendesign stellt eine Schwäche der Studie dar. Die daraus folgende ungleiche Anzahl der Studienteilnehmenden in beiden Gruppen, sowie die fehlenden Beobachtungen mit

0,5 Jahren in Gruppe B und in beiden Gruppen mit fünf Jahren sind kritisch zu beurteilen. In zukünftigen Studien sollten diese Aspekte angepasst werden, um insbesondere auch den „Baseline“-Vergleich noch aussagekräftiger zu gestalten. Außerdem bestand das Untersuchungskollektiv überwiegend aus Kindern mitteleuropäischer Herkunft. Angesichts der ethnischen Diversität unserer Gesellschaft sollte in Zukunft unbedingt auch der Effekt eines frühen Beginns der WHT im ersten Lebensjahr bei Kindern mit PWS in weiteren Kohorten untersucht werden. Eine weitere Schwäche ist, dass nicht von allen Kindern mit PWS der genetische Subtyp analysiert wurde. In der Literatur werden vor allem Unterschiede hinsichtlich des äußerlichen Erscheinungsbilds und des Verhaltens zwischen den genetischen Subtypen beschrieben (Butler et al., 2004; Cheon, 2016). Betroffene mit Deletionen weisen häufiger die charakteristische Fazies und Hypopigmentationen der Haare, Haut und Augen auf, als diejenigen mit maternaler uniparentaler Disomie (Butler et al., 2004; Cheon, 2016). Diese zeigen hingegen oft eine höhere verbale Intelligenz und weniger Verhaltensauffälligkeiten (Butler et al., 2004; Cheon, 2016), sind jedoch anfälliger für Psychosen und Autismusspektrumstörungen, als Erkrankte mit Deletionen (Veltman et al., 2004). In weiteren Studien sollte bei allen Teilnehmenden der genetische Subtyp bestimmt werden, um gezielt auch die Genotyp-Phänotyp Korrelation bezogen auf die Auxologie, Metabolik und Reaktion auf die WHT untersuchen zu können. Des Weiteren wurden lediglich die IGF-I Serumwerte bestimmt und in SDS-Werte umgewandelt. Da die IGF-I Werte im Serum laut Bakker et al. aber bei Kindern mit PWS unter Behandlung mit WH nicht mit der eigentlichen Bioaktivität korrelieren (Bakker et al., 2015), sollte stattdessen in zukünftigen Studien das bioaktive IGF-I über einen IGF-I Kinase Rezeptor Aktivations Assay bestimmt werden, indem die Fähigkeit des IGF-I, den IGF-I Rezeptor *in vitro* zu aktivieren gemessen wird (Wegmann et al., 2019). Außerdem wurden die Magermasse, sowie der prozentuale Körperfettanteil, mittels Bioimpedanz-Spektroskopie bestimmt. In zukünftigen Studien sollten für genauere Ergebnisse möglichst Dual-Röntgen-Absorptiometrie Messungen durchgeführt werden und die Werte könnten ebenfalls an die Körpergröße und an das Geschlecht adaptiert werden. Sinnvoll wäre auch der Vergleich mit einer nicht-PWS Kontrollgruppe und die Verwendung von PWS Referenzwerten auch bei der Analyse der metabolischen und endokrinologischen Parameter, sowie bei den Parametern der Körperzusammensetzung.

## 1.6 Zusammenfassung

In der vorgestellten Studie wurde eine Gruppe von Kindern mit PWS mit frühem WHT-Beginn während des ersten Lebensjahres, mit einer erst nach dem ersten Geburtstag mit WH behandelten Gruppe von Kindern mit PWS hinsichtlich ihrer auxologischen, metabolischen und endokrinologischen Daten verglichen. In beiden Gruppen wurden relativ geringe WH-Dosen verabreicht und früh mit der Therapie begonnen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung wurden in der Publikation „Early start of growth hormone is associated with positive effects on auxology and metabolism in Prader-Willi-syndrome“ (Magill et al., 2020) dargestellt und zeigen, dass ein früher Beginn der WHT, vor dem ersten Geburtstag, signifikante positive Auswirkungen auf die Körpergröße-SDS Werte, sowie den Lipid- und den Kohlenhydratstoffwechsel von Kindern mit PWS hat. Den Angehörigen sollte also ein möglichst früher Beginn der WHT ihres Kindes mit PWS empfohlen werden.

## 1.7 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Bach LA. Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins--an Update. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2015. 13: 521–530

Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EPC, van Tummers-de Lind Wijngaarden RFA, Festen DAM, Bindels-de Heus GCB, Bocca G, Haring DAJP, Hoorweg-Nijman JJG, Houdijk ECAM, Jira PE, Lunshof L, Odink RJ, Oostdijk W, Rotteveel J, Schroor EJ, van Alfen AAEM, van Leeuwen M, van Pinxteren-Nagler E, van Wieringen H, Vreuls RCFM, Zwaveling-Soonawala N, Ridder MAJ de, Hokken-Koelega ACS. Eight years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: maintaining the positive effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013. 98: 4013–4022

Bakker NE, Lindberg A, Heissler J, Wollmann HA, Camacho-Hübner C, Hokken-Koelega AC. Growth Hormone Treatment in Children With Prader-Willi Syndrome: Three Years of Longitudinal Data in Prepubertal Children and Adult Height Data From the KIGS Database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017. 102: 1702–1711

Bakker NE, van Doorn J, Renes JS, Donker GH, Hokken-Koelega ACS. IGF-1 Levels, Complex Formation, and IGF Bioactivity in Growth Hormone-Treated Children With Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015. 100: 3041–3049

Baxter RC. Insulin-like growth factor binding proteins in the human circulation: a review. *Horm res.* 1994. 42: 140–144

Baxter RC. Nuclear actions of insulin-like growth factor binding protein-3. *Gene.* 2015. 569: 7–13

Boparai RK, Arum O, Khardori R, Bartke A. Glucose homeostasis and insulin sensitivity in growth hormone-transgenic mice: a cross-sectional analysis. *J Biol Chem.* 2010. 391: 1149–1155

Boucher J, Tseng Y-H, Kahn CR. Insulin and insulin-like growth factor-1 receptors act as ligand-specific amplitude modulators of a common pathway regulating gene transcription. *J Biol Chem.* 2010. 285: 17235–17245

Burman P, Ritzén EM, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr Rev.* 2001. 22: 787–799

Butler JV, Whittington JE, Holland AJ, Boer H, Clarke D, Webb T. Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome: a population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2002. 44: 248–255

Butler MG, Bittel DC, Kibiryeva N, Talebizadeh Z, Thompson T. Behavioral differences among subjects with Prader-Willi syndrome and type I or type II deletion and maternal disomy. *Pediatrics.* 2004. 113: 565–573

Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Eickhoff J, Allen DB. Long-Term Growth Hormone Therapy Changes the Natural History of Body Composition and Motor Function in Children with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010. 95: 1131–1136

Cassidy SB, Schwartz S. Prader-Willi and Angelman syndromes. Disorders of genomic imprinting. *Medicine.* 1998. 77: 140–151

Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med.* 2012. 14: 10–26

Chamney PW, Wabel P, Moissl UM, Müller MJ, Bosy-Westphal A, Korth O, Fuller NJ. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am J Clin Nutr.* 2007. 85: 80–89

Cheon CK. Genetics of Prader-Willi syndrome and Prader-Will-Like syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016. 21: 126–135

Cho Y, Ariga M, Uchijima Y, Kimura K, Rho JY, Furuhashi Y, Hakuno F, Yamanouchi K, Nishihara M, Takahashi S. The novel roles of liver for compensation of insulin resistance in human growth hormone transgenic rats. *Endocrinology.* 2006. 147

Collett-Solberg PF, Cohen P. The role of the insulin-like growth factor binding proteins and the IGFBP proteases in modulating IGF action. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996. 25

Colmenares A, Pinto G, Taupin P, Giuseppe A, Odent T, Trivin C, Laborde K, Souberbielle JC, Polak M. Effects on growth and metabolism of growth hormone treatment for 3 years in 36 children with Prader-Willi syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2011. 75: 123–130

Crinò A, Di Giorgio G, Manco M, Grugni G, Maggioni A. Effects of growth hormone therapy on glucose metabolism and insulin sensitivity indices in prepubertal children with Prader-Willi syndrome. *Horm res.* 2007. 68: 83–90

Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013. 98: E1072-87

Devesa J, Almengló C, Devesa P. Multiple Effects of Growth Hormone in the Body: Is it Really the Hormone for Growth? *Clin Med Insights: Endocrinol Diabetes.* 2016. 9: 47–71

Dykens EM, Roof E, Hunt-Hawkins H. Cognitive and adaptive advantages of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Child Psychol Psychiatry.* 2017. 58: 64–74

Fan Y, Menon RK, Cohen P, Hwang D, Clemens T, DiGirolamo DJ, Kopchick JJ, Le Roith D, Trucco M, Sperling MA. Liver-specific deletion of the growth hormone receptor reveals

essential role of growth hormone signaling in hepatic lipid metabolism. *J Biol Chem.* 2009. 284: 19937–19944

Feigerlová E, Diene G, Oliver I, Gennero I, Salles J-P, Arnaud C, Tauber M. Elevated insulin-like growth factor-I values in children with Prader-Willi syndrome compared with growth hormone (GH) deficiency children over two years of GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010. 95: 4600–4608

Festen DAM, van Lind Wijngaarden R de, van Eekelen M, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega ACS. Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol.* 2008. 69: 443–451

Festen DAM, Visser TJ, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega ACS. Thyroid hormone levels in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment. *Clin Endocrinol.* 2007. 67: 449–456

Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev.* 2002. 23: 824–854

Fredriks AM, van Buuren S, Burgmeijer RJ, Meulmeester JF, Beuker RJ, Brugman E, Roede MJ, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Continuing positive secular growth change in The Netherlands 1955-1997. *Pediatr Res.* 2000. 47: 316–323

Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008. 93: 4183–4197

Goldstone AP, Thomas EL, Brynes AE, Bell JD, Frost G, Saeed N, Hajnal JV, Howard JK, Holland A, Bloom SR. Visceral adipose tissue and metabolic complications of obesity are reduced in Prader-Willi syndrome female adults: evidence for novel influences on body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001. 86: 4330–4338

Green H, Morikawa M, Nixon T. A dual effector theory of growth-hormone action. *Differentiation; research in biological diversity.* 1985. 29: 195–198

Grugni G, Crinò A, Bosio L, Corrias A, Cuttini M, Toni T de, Di Battista E, Franzese A, Gargantini L, Greggio N, Iughetti L, Livieri C, Naselli A, Pagano C, Pozzan G, Ragusa L,

Salvatoni A, Trifirò G, Beccaria L, Bellizzi M, Bellone J, Brunani A, Cappa M, Caselli G, Cerioni V, Delvecchio M, Giardino D, Ianni F, Memo L, Pilotta A, Pomara C, Radetti G, Sacco M, Sanzari A, Sartorio A, Tonini G, Vettor R, Zaglia F, Chiumello G. The Italian National Survey for Prader-Willi syndrome: an epidemiologic study. *Am J Med Genet. Part A*. 2008. 146A: 861–872

Grugni G, Crinò A, Pagani S, Meazza C, Buzi F, Toni T de, Gargantini L, Pilotta A, Pozzan GB, Radetti G, Ragusa L, Salvatoni A, Sartorio A, Bozzola M. Growth hormone secretory pattern in non-obese children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011. 24: 477–481

Grugni G, Marzullo P. Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016. 30: 785–794

Hauffa BP, Schlippe G, Roos M, Gillessen-Kaesbach G, Gasser T. Spontaneous growth in German children and adolescents with genetically confirmed Prader-Willi syndrome. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2000. 89: 1302–1311

Hermanussen M, Thiel C, Tschardt V, Büren E von. Synthetische Referenzwerte für Körpergröße. Deutsche Normalwerte (Basis 1993) für alle Altersstufen zwischen 0 und 20 Jahren. *Kinder-und Jugendarzt*. 1999. 30: 488-493

Horsthemke B, Maat-Kievit A, Slegers E, van den Ouweland A, Buiting K, Lich C, Mollevanger P, Beverstock G, Gillessen-Kaesbach G, Schwanitz G. Familial translocations involving 15q11-q13 can give rise to interstitial deletions causing Prader-Willi or Angelman syndrome. *J Med Genet*. 1996. 33: 848–851

Kim SH, Park MJ. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017. 22

Kineman RD, del Rio-Moreno M, Sarmiento-Cabral A. Understanding the tissue-specific roles of IGF1/IGF1R in regulating metabolism using the Cre/LoxP system. *J Mol Endocrinol*. 2018. 61: T187-98

Koizumi M, Ida S, Shoji Y, Nishimoto Y, Etani Y, Kawai M. Visceral adipose tissue increases shortly after the cessation of GH therapy in adults with Prader-Willi syndrome. *Endocr J*. 2018. 65: 1127–1137



Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, Hippel A von, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen H-U, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2001. 149: 807–818

Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EPC, Donze SH, Stijnen T, Hokken-Koelega ACS. Metabolic health profile in young adults with Prader-Willi syndrome: results of a 2-year randomized, placebo-controlled, crossover GH trial. *Clin Endocrinol*. 2017. 86: 297–304

l'Allemand D, Eiholzer U, Schlumpf M, Steinert H, Riesen W. Cardiovascular risk factors improve during 3 years of growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr*. 2000. 159: 835–842

L'Allemand D, Eiholzer U, Schlumpf M, Torresani T, Girard J. Carbohydrate metabolism is not impaired after 3 years of growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome. *Horm res*. 2003. 59: 239–248

Lind S, Rudling M, Ericsson S, Olivecrona H, Eriksson M, Borgström B, Eggertsen G, Berglund L, Angelin B. Growth hormone induces low-density lipoprotein clearance but not bile acid synthesis in humans. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2004. 24: 349–356

Lindgren AC, Lindberg A. Growth hormone treatment completely normalizes adult height and improves body composition in Prader-Willi syndrome: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). *Horm res*. 2008. 70: 182–187

Liu Z, Cordoba-Chacon J, Kineman RD, Cronstein BN, Muzumdar R, Gong Z, Werner H, Yakar S. Growth Hormone Control of Hepatic Lipid Metabolism. *Diabetes*. 2016. 65: 3598–3609

Lo ST, Siemensma E, Collin P, Hokken-Koelega A. Impaired theory of mind and symptoms of Autism Spectrum Disorder in children with Prader-Willi syndrome. *Res Dev Disabil*. 2013. 34: 2764–2773

Lukoshe A, van Dijk SE, van den Bosch GE, van der Lugt A, White T, Hokken-Koelega AC. Altered functional resting-state hypothalamic connectivity and abnormal pituitary morphology in children with Prader-Willi syndrome. *J Neurodev Disord*. 2017. 9: 12

Magill L, Laemmer C, Woelfle J, Fimmers R, Gohlke B. Early start of growth hormone is associated with positive effects on auxology and metabolism in Prader-Willi-syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2020. 15:283

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985. 28: 412–419

Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bosy-Westphal A, Korth O, Müller MJ, Ellegård L, Malmros V, Kaitwatcharachai C, Kuhlmann MK, Zhu F, Fuller NJ. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas*. 2006. 27: 921–933

Moses AC, Young SC, Morrow LA, O'Brien M, Clemmons DR. Recombinant human insulin-like growth factor I increases insulin sensitivity and improves glycemic control in type II diabetes. *Diabetes*. 1996. 45: 91–100

Muscogiuri G, Formoso G, Pugliese G, Ruggeri RM, Scarano E, Colao A. Prader-Willi syndrome: An update on endocrine and metabolic complications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019. 20: 239–250

Nicholls RD, Knepper JL. Genome organization, function, and imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Annu Rev Genom Hum Genet*. 2001. 2: 153–175

Owens S, Gutin B, Ferguson M, Allison J, Karp W, Le NA. Visceral adipose tissue and cardiovascular risk factors in obese children. *J Pediatr*. 1998. 133: 41–45

Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet (London, England)*. 2004. 363: 1346–1353

Rudling M, Norstedt G, Olivecrona H, Reihner E, Gustafsson JA, Angelin B. Importance of growth hormone for the induction of hepatic low density lipoprotein receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992. 89: 6983–6987

Scheermeyer E, Harris M, Hughes I, Crock PA, Ambler G, Verge CF, Bergman P, Werther G, Craig ME, Choong CS, Davies PSW. Low dose growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome is comparable to higher dosage regimens. *Growth Horm IGF Res.* 2017. 34: 1–7

Steinhausen H-C, Eiholzer U, Hauffa BP, Malin Z. Behavioural and emotional disturbances in people with Prader-Willi Syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2004. 48: 47–52

Tauber M, Diene G, Molinas C, Hébert M. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). *Am J Med Genet. Part A.* 2008. 146A: 881–887

Vahl N, Jørgensen JO, Hansen TB, Klausen IB, Jurik AG, Hagen C, Christiansen JS. The favourable effects of growth hormone (GH) substitution on hypercholesterolaemia in GH-deficient adults are not associated with concomitant reductions in adiposity. A 12 month placebo-controlled study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998. 22: 529–536

van Lind Wijngaarden RFA de, Cianflone K, Gao Y, Leunissen RWJ, Hokken-Koelega ACS. Cardiovascular and metabolic risk profile and acylation-stimulating protein levels in children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010. 95: 1758–1766

van Lind Wijngaarden RFA de, Siemensma EPC, Festen DAM, Otten BJ, van Mil EGAH, Rotteveel J, Odink RJH, Bindels-de Heus GCBK, van Leeuwen M, Haring DAJP, Bocca G, Houdijk ECAM, Hoorweg-Nijman JJG, Vreuls RCFM, Jira PE, van Trotsenburg ASP, Bakker B, Schroor EJ, Pilon JW, Wit JM, Drop SLS, Hokken-Koelega ACS. Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009. 94: 4205–4215

Veltman MWM, Thompson RJ, Roberts SE, Thomas NS, Whittington J, Bolton PF. Prader-Willi syndrome--a study comparing deletion and uniparental disomy cases with reference to autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2004. 13: 42–50

Wegmann MG, Jensen RB, Thankamony A, Frystyk J, Roche E, Hoey H, Kirk J, Shaikh G, Ivarsson S-A, Söder O, Dunger DB, Juul A. Increases in Bioactive IGF do not Parallel

Increases in Total IGF-I During Growth Hormone Treatment of Children Born SGA. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105

Yuen KCJ, Dunger DB. Impact of treatment with recombinant human GH and IGF-I on visceral adipose tissue and glucose homeostasis in adults. *Growth Horm IGF Res.* 2006. 16 Suppl A: S55-61

Zimmermann M, Laemmer C, Woelfle J, Fimmers R, Gohlke B. Sleep-Disordered Breathing in Children with Prader-Willi Syndrome in Relation to Growth Hormone Therapy Onset. *Horm Res Paediatr.* 2020; 93: 85–93

## 2. Veröffentlichung

# Early start of growth hormone is associated with positive effects on auxology and metabolism in Prader-Willi-syndrome

Lucy Magill<sup>1</sup>, Constanze Laemmer<sup>2</sup>, Joachim Woelfle<sup>3</sup>, Rolf Fimmers<sup>4</sup> and Bettina Gohlke<sup>1\*</sup>

### Abstract

**Background:** Prader-Willi-Syndrome (PWS) is characterized by hypothalamic-pituitary dysfunction. Recent research suggests starting growth hormone-treatment (GHT) as soon as possible. The aim of this study is to analyze possible differences in auxological parameters, carbohydrate and lipid metabolism between two groups of children with PWS that started GHT either during or after their first year of life.

**Study design:** Retrospective longitudinal study of 62 children (31 males) with genetically confirmed PWS. Upon diagnosis all children were offered GHT, some started immediately, others commenced later. Cohort A ( $n = 21$ ; 11 males) started GHT at 0.3–0.99 yrs. (mean 0.72 yrs) and Cohort B ( $n = 41$ ; 20 males) commenced GHT at 1.02–2.54 yrs. (mean 1.42 yrs) of age. Fasting morning blood samples and auxological parameters were obtained before the start of therapy and semi-annually thereafter. Differences between the two cohorts were estimated with a linear mixed-effect model.

**Results:** Mean length/height-SDS<sub>PWS</sub> differed significantly between the groups [1 yr: A: 0.37 ( $\pm 0.83$ ) vs B: 0.05 ( $\pm 0.56$ ); 5 yrs.: A: 0.81 ( $\pm 0.67$ ) vs B: 0.54 ( $\pm 0.64$ );  $p = 0.012$ ]. No significant differences were found in BMI, lean body mass or body fat. Low-density cholesterol was significantly lower in A than in B [LDL: 1 yr: A: 79 ( $\pm 20$ ) mg/dl vs B: 90 ( $\pm 19$ ) mg/dl; 5 yrs.: A: 91 ( $\pm 18$ ) mg/dl vs 104 ( $\pm 26$ ) mg/dl;  $p = 0.024$ ].

We found significant differences in the glucose homeostasis between the groups [fasting insulin:  $p = 0.012$ ; HOMA-IR:  $p = 0.006$ ; HbA1c:  $p < 0.001$ ; blood glucose:  $p = 0.022$ ].

**Conclusions:** An early start of GHT during the first year of life seems to have a favorable effect on height-SDS and metabolic parameters.

**Keywords:** Prader-Willi-syndrome, Growth hormone therapy, Carbohydrate and lipid metabolism, Insulin-like growth factor-I

### Background

Prader-Willi-Syndrome (PWS), first described by Prader, Willi, and Labhart in 1956 [1], is a rare multisystem genetic disorder characterized by hypothalamic-pituitary dysfunction [2]. The population prevalence of this disorder has been estimated between 1/10,000–1/30,000

[3]. Characteristic features in children with PWS are severe neonatal hypotonia and feeding difficulties with failure to thrive, an early onset of hyperphagia with food seeking behavior and, accordingly, with a progressive development of severe obesity, an abnormal body composition and a short stature, a delayed overall development with cognitive deficiency and behavioral abnormalities [3–6]. Several endocrine problems such as hypogonadism, hypothyroidism, growth hormone (GH) and adrenal deficiency have been described [7–10]. PWS is caused by

\* Correspondence: [Bettina-gohlke@t-online.de](mailto:Bettina-gohlke@t-online.de)

<sup>1</sup>Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology, Children's Hospital, University of Bonn, Venusberg-Campus, Building 30, 53127 Bonn, Germany  
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

a lack of expression of paternal genes from chromosome 15q11.2-q13 [11]. There are four main mechanisms causing this absence of expression: paternal deletion (65–75%), maternal uniparental disomy (20–30%), and imprinting defects or balanced chromosome 15 translocations (1–3%) [11–13]. Since growth hormone treatment (GHT) was approved in Europe for PWS in 2001, the physical benefits of the treatment have been investigated in many randomized and controlled studies [14]. Findings from these studies show that GHT may improve bone mineral density, body composition, growth, head circumference and lipid profiles in patients with PWS [15–21]. Studies have also shown cognitive benefits and an improvement in long-term health-related quality of life [22, 23]. In the past, a start of GHT during early childhood, especially before the onset of obesity at around 2 years of age, was widely recognized as beneficial [14]. More recent findings demonstrate that additional benefits can be obtained when treatment is started from as early as 2 to 6 months of life age [19, 24, 25]. Thus, starting GHT earlier during the first year of life and/or immediately after the diagnosis of PWS has become increasingly popular [14]. It is now recommended to start treatment as soon as possible [7], yet studies testing these recommendations are still scarce. The aim of this study is to analyze whether there are differences in auxological parameters, carbohydrate and lipid metabolism between children with PWS who started GHT either during or after their first year of life.

## Methods and patients

### Methods

#### *Anthropometry and body composition*

Length and height were measured with a rigid stadiometer and the children's weight was measured while unclothed to the nearest 0.1 kg on a mechanical scale. Body mass index (BMI) was determined using the formula kilograms/height<sup>2</sup>. Standard deviation scores (SDS) for BMI, height and weight were calculated according to age and gender using the "growth analyser 3" developed by the Dutch growth foundation. We determined two SDS, one SDS<sub>nonPWS</sub> using a healthy Dutch/German population as reference (2001 BMI for age Germany [26], 1998 height for age Germany [27], 1997 weight for age Netherlands [28]) and one disease specific SDS<sub>PWS</sub> using a PWS population 2000 as reference [29]. Lean body mass (kg) and body fat content (%) were measured in all patients by body composition measurement from the age of 3 yrs. onwards and were given as absolute values. We used a Fresenius Medical Care Body Composition Monitor to study body composition. First, blood pressure, height, and weight were measured and then each subject was asked to lie down for a minimum of 5 min before the test in order to ensure optimum body

water distribution. During the test, the monitor analyzed the body composition via bioimpedance spectroscopy. The relevant output parameters were obtained by means of validated physiological models. The electric conductance of a cell suspension, as described in the volume model, makes it possible to determine the volume of total body water as well as that of extracellular and intracellular water [30]. Therefore, overhydration, lean tissue, and adipose tissue mass can be calculated in a second step by using the information obtained beforehand about the extra- and intracellular water volume [31]. At the end of each test a quality between 0 (low quality) and 100 (optimum quality) was assigned. Only a test quality higher than 80 was accepted. Tests with lower quality were repeated under optimized test conditions.

#### *Endocrine parameters*

Quantitative serum IGF-I and IGFBP-3 values were determined with an immunometric assay (IMMULITE® 2000 systems, Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., Caernarfon, United Kingdom). SDS was calculated manually according to age (IGF-I and IGFBP-3) and gender (IGF-I only) by employing reference intervals supplied by the manufacturer.

#### *Lipid and carbohydrate metabolism*

Triglycerides, high-density lipoprotein (HDL)-, low-density lipoprotein (LDL)-, total cholesterol, and insulin concentrations were measured by using commercially available kits from Siemens Healthcare Diagnostics. In order to measure Triglycerides and total cholesterol levels enzymatically, the Dimension Vista® System Flex® reagent cartridge CHOL (AMR: 50–600 mg/dL [1.29–15.54 mmol/L]) and Dimension Vista® System Flex® reagent cartridge TRIG (AMR: 2–1000 mg/dL [0.02–11.30 mmol/L]) were employed. The Dimension Vista® System Flex® reagent cartridge LDLC (AMR: 1–300 mg/dL [0.03–7.77 mmol/L]) was used to determine LDL levels and the Dimension Vista® System Flex® reagent cartridge HDLC (AMR: 3–150 mg/dL [0.08–3.89 mmol/L]) was used to measure HDL directly by using a two reagent format. The IMMULITE® 2000 Insulin (Reportable Range: 2–300 µIU/mL) is a solid-phase, enzyme-labelled chemiluminescent immunometric assay and was employed to determine fasting insulin levels. HbA1c was determined immunochemically with high-performance liquid chromatography (LC Variant II Biorad®). Fasting glucose was measured with a UV-test (hexokinase-method with cobas 8000 c702 Roche®). Intra- and inter-assay coefficients of variation were below 5% with all methods. We employed the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index to estimate insulin resistance in our patients. HOMA-IR is defined

as  $(G_0 \text{ (mg/dl)} * I_0 \text{ (}\mu\text{U/ml)} / 405)$  whereby  $G_0$  is fasting glucose and  $I_0$  is fasting insulin [32]. All lipid and carbohydrate parameters were given as absolute values.

### Statistical methods

Differences between the early treatment Group A and the later treatment Group B in auxological, endocrine and metabolic parameters throughout the observation period were estimated with a linear mixed-effect model (MIXED), which defined patient as a random factor. In the regression framework, auxological, endocrine and metabolic parameters act as dependent variables determined by the independent variables age (continuous variable), group (categorical variable) and age by group interaction. In some cases, when the direction of the effect of the treatment group varied significantly depending on the observed age, an additional t-Test for independent samples was performed for all ages. A t-Test for independent samples was also employed to determine height-SDS<sub>nonPWS</sub> development in group A and differences in GH dosages, BMI-SDS<sub>PWS</sub> and baseline values between the groups. A  $p$ -value  $< 0.05$  was considered significant. Statistical analyses were performed with SPSS Statistics 25 (SPSS Inc., Chicago, IL).

### Patients

This retrospective, longitudinal study included 62 children (31 males) with genetically confirmed PWS who started treatment with GH at the Endocrinology Department of the St. Bernward Hospital in Hildesheim, Germany between October 2007 and July 2015. Upon diagnosis, all children were offered GHT. Then, parents and physicians made a shared decision as to whether GHT should be started immediately or at a later time. In the course of GHT-monitoring, control examinations were performed regularly (August 2007 to August 2018). These included taking fasting morning blood samples and auxological parameters. Written informed consent was obtained from all parents and the study was approved by the ethics committee of the University Hospital of Bonn.

### Results

#### Sample description

The early treatment cohort A consisted of 21 (11 males) infants with PWS who were recruited at the ages of 0.3–0.99 yrs. (mean 0.72 yrs) for initiation of GHT. The later treatment cohort B entailed 41 individuals (20 males) which started GHT at the ages of 1.02–2.54 yrs. (mean 1.42 yr). Fasting morning blood samples and auxological parameters were obtained at the ages of 0.5 ( $\pm 0.25$ ) yrs. (only Group A), 1 ( $\pm 0.25$ ) yr, 1.5 ( $\pm 0.25$ ) yrs., 2 ( $\pm 0.25$ ) yrs., 3 ( $\pm 0.5$ ) yrs., 4 ( $\pm 0.5$ ) yrs. and 5 ( $\pm 0.5$ ) yrs. In some patients, multiple observations were made in a short

period of time. In those cases, only the sample taken closest in time to requested age was evaluated and the others were excluded from the study. At the age of 1 yr data were collected from 21 out of 21 children (100%) from Group A and from 32 out of 41 children (78%) from Group B. At the age of 5 yrs., fasting morning blood samples and auxological parameters were obtained from 11 children (52.4%) from Group A and from 39 children (95.1%) from Group B. Five patients dropped out for unknown reasons. The patients included in this study were primarily of German Caucasian descent and there were no significant numbers of patients with differing ethnic backgrounds represented in the sample. Although all participating children had genetically confirmed PWS (Table 1), the genetic subtypes were not determined in all cases. GH dosages did not vary significantly between the groups from 2 to 5 yrs. of age [5 yrs.: mean ( $\pm$  SD) A: 0.0289 ( $\pm 0.005$ ) mg/kg/d vs. B: 0.0263 ( $\pm 0.006$ ) mg/kg/d;  $p = 0.21$ ]. From 1 to 1.5 yrs. of age significant differences between the two groups were determined [1 yr: A: 0.0203 ( $\pm 0.012$ ) mg/kg/d vs. B: 0.0008 ( $\pm 0.004$ ) mg/kg/d;  $p < 0.001$ ; 1.5 yrs.: A: 0.0291 ( $\pm 0.005$ ) mg/kg/d vs. B: 0.0187 ( $\pm 0.012$ ) mg/kg/d;  $p < 0.001$ ]. These differences are explained by slow titration of GH, especially in the later treatment Group B, until the mean dosages were reached for both groups. GHT was discontinued in one case because of the development of obesity hypoventilation syndrome.

We performed a t-Test comparing height-SDS<sub>nonPWS</sub>, BMI-SDS<sub>nonPWS</sub> and LDL in group A at the age of 0.5 yrs. with group B at the age of 1 yr. The results showed no significant differences between the groups (height-SDS<sub>nonPWS</sub>:  $p = 0.310$ ; BMI-SDS<sub>nonPWS</sub>:  $p = 0.908$ ; LDL:  $p = 0.164$ ).

#### Anthropometry and body composition

Mean length/height-SDS<sub>PWS</sub> differed significantly throughout the entire observation period between the two groups (Fig. 1; mean length/height-SDS<sub>PWS</sub> 1 yr: A: 0.37 ( $\pm 0.83$ ) vs B: 0.05 ( $\pm 0.56$ ); 5 yrs.: A: 0.81 ( $\pm 0.67$ ) vs. B: 0.54 ( $\pm 0.64$ );  $p = 0.012$ ). Mixed model analysis showed no evidence for an interaction between group and age ( $p = 0.344$ ) with a parallel gain of 0.077 SDS per year of age ( $p < 0.001$ ) and an advantage of 0.405 SDS for group A ( $p = 0.019$ ). When height was measured at the age of 1 yr the early treatment Group A had already been treated from the mean age of 0.72 yrs. onwards. We performed a t-Test comparing height-SDS<sub>nonPWS</sub> in group A between the ages of 0.5 yrs. and 1 yr and found a significant difference ( $p = 0.040$ ). The later treated Group B showed similar characteristics to an untreated PWS reference population in height at the age of 1 yr. Not only did the disease specific height SDS show that the earlier treated group was taller than the later treated group



**Table 1** Genetic mutations of early treated (before 1st birthday; group A) and later treated (after 1st birthday; group B) patients

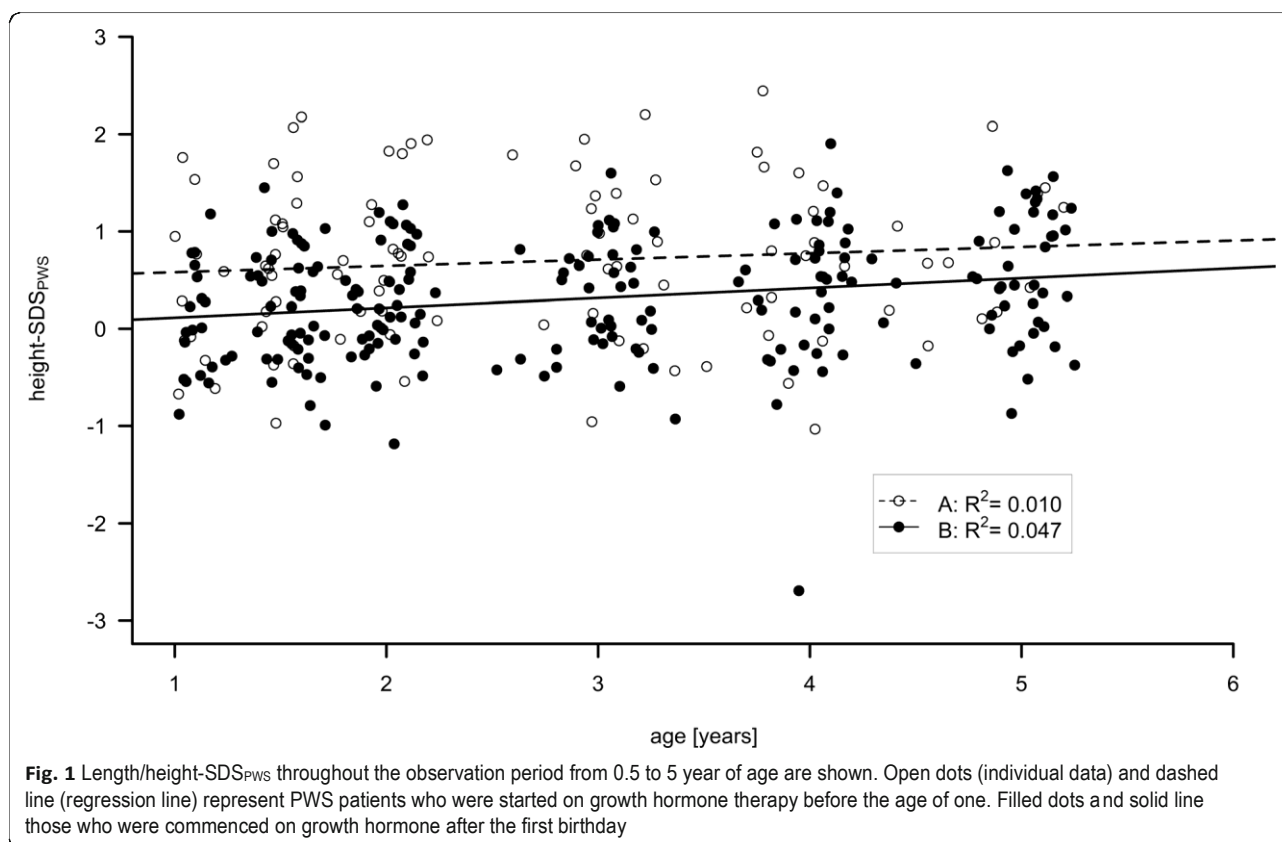
	Group A (n = 21)	Group B (n = 41)
Paternal deletion	n = 10 (47.6%)	n = 9 (21.95%)
Maternal uniparental disomy	n = 1 (4.8%)	n = 18 (43.9%)
Imprinting defect	n = 1 (4.8%)	n = 0 (0%)
Genetically confirmed PWS, no subtype	n = 9 (42.8%)	n = 14 (34.15%)

throughout the observation period, but the length/height-SDS<sub>nonPWS</sub> values confirmed that as well ( $p = 0.049$ ). We observed no significant differences in mean weight-SDS<sub>PWS</sub> or in mean weight-SDS<sub>nonPWS</sub> between the two groups throughout the study. Mean BMI-SDS<sub>nonPWS</sub> increased throughout the observation period. This increase is, however, a natural part of the development of children with PWS and when looking at mean BMI-SDS<sub>PWS</sub> during the course of the study a decrease can be observed in both groups. Whilst mean BMI-SDS<sub>nonPWS</sub> did not show significant differences between the two groups ( $p = 0.360$ ), mean BMI-SDS<sub>PWS</sub> suggested slightly higher values in Group A from the age of 3 yrs. ( $p = 0.098$ ). Yet, when tested individually for each age group, a t-Test demonstrated no significant differences between the two groups in mean BMI-SDS<sub>PWS</sub> from the age of 1.5 yrs. Solely at the age of 1 y, Group A showed a lower mean BMI-SDS<sub>PWS</sub> than Group B ( $p = 0.044$ ).

Our analysis presented no significant differences between the two groups in lean body mass ( $p = 0.261$ ) or body fat content ( $p = 0.401$ ). Both lean body mass and body fat values increased in both groups during the course of time.

#### Endocrine parameters

Data are shown in Table 2. Mean IGFBP-3 SDS increased continuously (within the normal range) with 0.38 SDS per year in both groups but was 0.57 SDS higher ( $p = 0.001$ ) in Group A compared to Group B throughout the observation period. This effect was steady and did not vary depending on age ( $p = 0.946$ ). Mean IGF-I SDS in the early treatment Group A did not differ significantly from the later treatment Group B ( $p = 0.179$ ) and mean IGF-I SDS were mostly below 0 SDS (within the normal range) in both groups during the course of the study.





**Table 2** BMI, percentage of body fat, and endocrine data of early treated (before 1st birthday; group A) and later treated (after 1st birthday; group B) patients at all observational time points are shown. <sup>a</sup>indicates a difference between the groups at the significance level of 0.05

Age	1 ± 0.25 yrs		2 ± 0.25 yrs		3 ± 0.5 yrs		4 ± 0.5 yrs		5 ± 0.5 yrs	
Group	A (n = 21)	B (n = 32)	A (n = 21)	B (n = 41)	A (n = 21)	B (n = 41)	A (n = 20)	B (n = 41)	A (n = 11)	B (n = 39)
mean ± SD										
BMI <sub>nonPWS</sub> -SDS	-1.73 ± 1.41	-0.99 ± 1.32	-1.04 ± 1.20	-0.88 ± 1.20	-0.16 ± 1.10	-0.16 ± 1.10	0.15 ± 1.16	0.02 ± 1.36	0.22 ± 0.92	0.18 ± 1.18
BMI <sub>PWS</sub> -SDS	-0.49 ± 0.74	0.11 ± 0.77	-0.68 ± 0.69	-0.61 ± 0.71	-0.85 ± 0.77	-0.85 ± 0.77	-1.01 ± 0.81	-1.12 ± 0.95	-1.26 ± 0.64	-1.30 ± 0.82
% body fat					14.74 ± 6.24	14.74 ± 6.24	17.52 ± 8.59	19.41 ± 6.57	19.42 ± 5.32	21.10 ± 4.80
IGF-I SDS	-0.62 ± 1.62	-0.57 ± 1.69	-0.30 ± 2.02	0.32 ± 2.53	-0.86 ± 2.21	-0.86 ± 2.21	-0.74 ± 1.78	-0.47 ± 1.97	-0.35 ± 2.45	-0.98 ± 1.25
IGFBP-3 SDS	0.25 ± 0.71 <sup>a</sup>	-0.79 ± 0.69 <sup>a</sup>	1.22 ± 0.76 <sup>a</sup>	0.58 ± 0.96 <sup>a</sup>	1.31 ± 0.78 <sup>a</sup>	1.31 ± 0.78 <sup>a</sup>	1.46 ± 1.03 <sup>a</sup>	0.99 ± 0.81 <sup>a</sup>	1.12 ± 1.19 <sup>a</sup>	0.97 ± 0.91 <sup>a</sup>

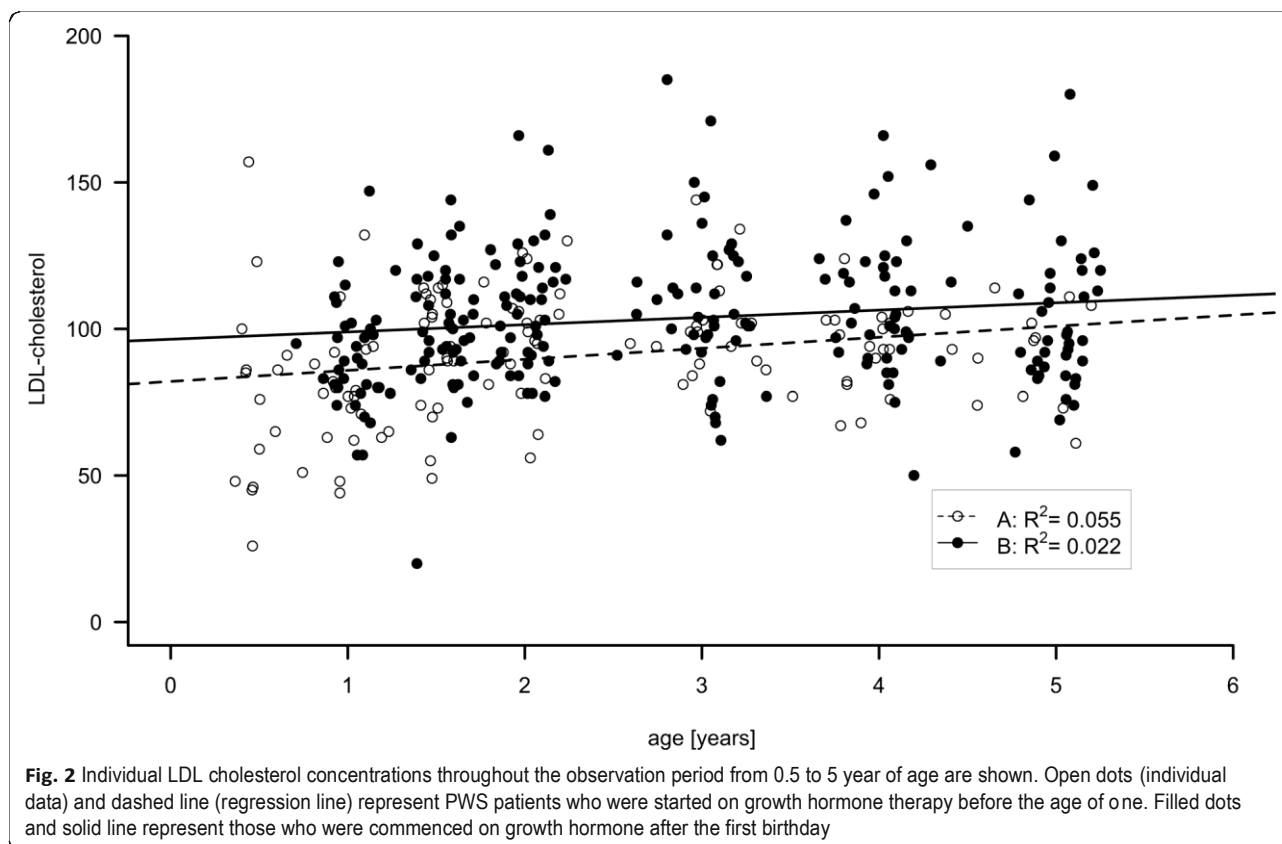
### Lipid metabolism

Low-density cholesterol (LDL) was statistically significantly lower in Group A than in Group B during the entire course of the study (Fig. 2; LDL: 1 yr: A: 79 ( $\pm$ 20) mg/dl vs. B: 90 ( $\pm$ 19) mg/dl; 5 yrs.: A: 91 ( $\pm$ 18) mg/dl vs. 104 ( $\pm$ 26) mg/dl;  $p=0.024$ ). Furthermore, we observed a trend towards lower total cholesterol (TC) values in Group A as against those in Group B throughout the observation period [TC: 1 yr: A: 136 ( $\pm$ 17) mg/dl vs. B: 148 ( $\pm$ 22) mg/dl; 5 yrs.: A: 159 ( $\pm$ 30) mg/dl vs. B: 174 ( $\pm$ 29) mg/dl;  $p=0.077$ ]. Our analysis showed that the effect of the treatment group on LDL levels was steady and did not vary significantly in the course of the observation period ( $p=0.600$ ). We observed no significant differences in high-density cholesterol (HDL) levels between the two groups ( $p=0.377$ ). Triglycerides were not significantly different between the early treatment Group A and the later treatment Group B [1 yr: A: 74 ( $\pm$ 26) mg/dl vs. B: 84 ( $\pm$ 35) mg/dl; 5 yrs.: A: 59 ( $\pm$ 15) mg/dl vs. B: 72 ( $\pm$ 25) mg/dl;  $p=0.548$ ].

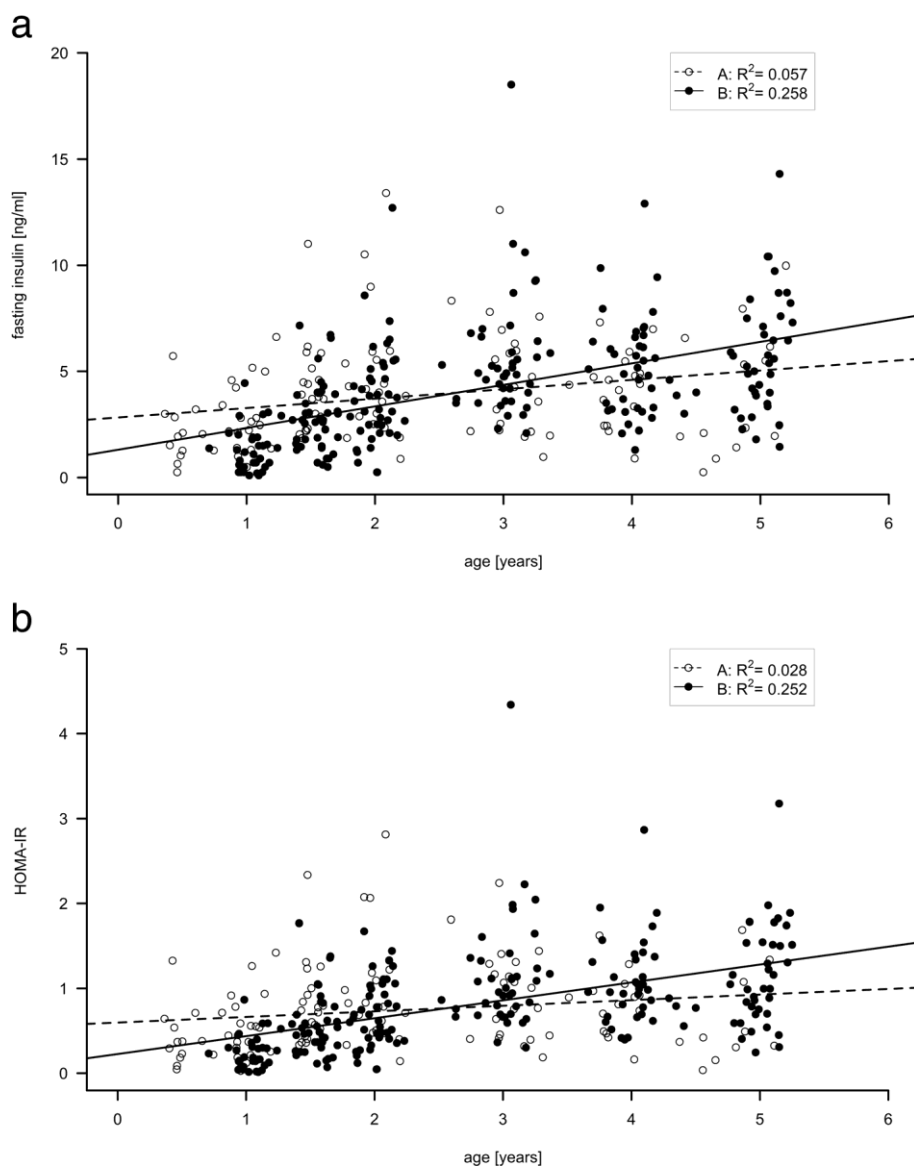
### Carbohydrate metabolism

Data are shown in Fig. 3a (fasting insulin) and 3b (HOMA-IR). Differences in the development of mean fasting insulin levels and HOMA-IR between the two groups were found (group by age interaction fasting

insulin  $p=0.001$ ; HOMA-IR  $p=0.001$ ). We performed an additional t-Test to analyze the differences between the two groups for all ages. At the age of 1 to 1.5 yrs. statistically significantly higher mean fasting insulin levels and HOMA-IR were measured in Group A [1 yr: fasting insulin: A: 2.53 ( $\pm$ 1.75) ng/ml vs B: 1.27 ( $\pm$ 1.04) ng/ml ( $p=0.006$ ); HOMA-IR: 1 yr: A: 0.51 ( $\pm$ 0.38) vs. B: 0.24 ( $\pm$ 0.20);  $p=0.005$ ]. During the course of the study, the effect reversed leading to significantly higher HOMA-IR levels in Group B from the age of 4 yrs. onwards and to significantly higher fasting insulin levels at the age of 5 yrs. [5 yrs.: fasting insulin A: 3.99 ( $\pm$ 3.18) ng/ml vs. B: 5.75 ( $\pm$ 2.75) ng/ml;  $p=0.076$ ; 5 yrs.: HOMA-IR A: 0.65 ( $\pm$ 0.58) vs. B: 1.13 ( $\pm$ 0.59);  $p=0.034$ ]. Significant differences in HbA1c and blood glucose levels were also determined between the two groups (HbA1c:  $p<0.001$ ; blood glucose:  $p=0.022$ ). The treatment effect varied significantly depending on the observed age (HbA1c:  $p<0.001$ ; blood glucose:  $p=0.094$ ) which again led us to perform a t-Test. In line with our results displaying the development of fasting insulin levels and HOMA-IR, the t-Test showed that significantly higher mean HbA1c and blood glucose values were measured from 1 to 1.5 yrs. of age in Group A [1 yr: HbA1c: A: 4.81 ( $\pm$ 0.70) % vs. B: 3.98 ( $\pm$ 0.85) %;  $p=0.001$ ; 1 yr: blood glucose: A: 78.71 ( $\pm$ 12.92) mg/dl vs. B: 72.50 ( $\pm$



**Fig. 2** Individual LDL cholesterol concentrations throughout the observation period from 0.5 to 5 year of age are shown. Open dots (individual data) and dashed line (regression line) represent PWS patients who were started on growth hormone therapy before the age of one. Filled dots and solid line represent those who were commenced on growth hormone after the first birthday



**Fig. 3 a** Individual Insulin concentrations throughout the observation period from 0.5 to 5 year of age are shown. Open dots (individual data) and dashed line (regression line) represent PWS patients who were started on growth hormone therapy before the age of one. Filled dots and solid line those who were commenced on growth hormone after the first birthday. **b** HOMA Index throughout the observation period from 0.5 to 5 year of age is shown. Open dots (individual data) and dashed line (regression line) represent PWS patients who were started on growth hormone therapy before the age of one. Filled dots and solid line those who were commenced on growth hormone after the first birthday

12.30) mg/dl;  $p=0.084$ ]. During the course of the study, HbA1c and blood glucose values measured in both groups converged and no more significant differences were determined from the age of 1.5 yrs. and older.

## Discussion

This longitudinal, retrospective study of GHT in 62 children with PWS compared one group with very early GHT onset during their first year of life to a second group of patients which commenced GH-therapy after their first birthday. Remaining within the normal

reference ranges throughout the observation period, our analysis showed that early onset of GHT had a statistically significant favorable effect on height-SDS, LDL cholesterol, HOMA-IR and fasting insulin. The two groups did not differ in BMI-SDS, body composition or IGF-I SDS.

Children with PWS have impaired growth and, consequently, only attain an adult height below the 3rd centile [29]. In accordance with the literature [15, 17, 21, 33] we found a complete normalization of mean height-SDS in both groups when compared to a non-PWS reference

population. Mean height-SDS in the earlier treatment Group A was, however, significantly closer to 0 SDS<sub>nonPWS</sub> than in Group B throughout the observation period. As mentioned in van Lind Wijngaarden et al. mean height-SDS, although normalized, did not rise above 0 SDS<sub>nonPWS</sub> [15, 17]. Nevertheless, higher values were seen in individual patients in both groups. Thus, our results indicate that very early treatment onset with GH results in mean height-SDS more similar to those of a non-PWS reference population than onset after the first year of life. This finding is in line with most publications [16, 17, 19, 21, 34]. Seeing as our patient group was only observed until the maximum age of 5 yrs., it has yet to be shown whether this effect remains until they reach their final height. BMI-SDS<sub>PWS</sub> decreased in both groups throughout the observation period but no significant differences were determined between the early treatment Group A and Group B. Mean BMI-SDS<sub>nonPWS</sub> remained within the lower part of the normal range (<0,5 SDS) throughout the years in both groups but increased continuously within the lower part of the normal range with time. This trend could also be observed in the increase of body fat content in both groups during the course of the study. Our analysis showed no differences between the groups in body fat or lean body mass. According to Festen et al. [16] GHT prevents the loss of lean body mass normally seen in non-GH treated children with PWS during the course of time, even if lean body mass adjusted to height does not normalize or increase. Low lean body mass in PWS probably represents reduced muscle mass and may therefore be linked to clinical hypotonia, reduced physical performance and, consequently, reduced energy expenditure [35].

Children with PWS are highly sensitive to GHT [36]. Given that high IGF-I levels have potentially been linked to adverse events [37, 38], biomonitoring is recommended in order to keep IGF-I levels within the upper part of the normal range (+1 to +2 SDS) [14]. In our study, mean IGF-I SDS were in the normal range, mostly below 0 SDS in both groups. This may be due to the use of relatively low GH dosages. The dosage of 1 mg/m<sup>2</sup>/d (~0.035 mg/kg/d) is recommended by the consensus guidelines for rhGH therapy in PWS [14]. In a cross-sectional study, Bakker et al. found no correlation between serum IGF-I levels and IGF bioactivity in GH treated PWS-children and therefore suggested that IGF-I levels are an inappropriate method for GH dosing [39]. Instead, a recent study proposed the use of bioactive IGF-I as a more effective monitoring parameter [40]. This should be kept in mind for future studies. According to the dual effector hypothesis [41], growth promoting effects of GH have been explained by direct effects of GH on peripheral tissues not mediated by IGF-I on the one hand, and by GH-stimulated IGF-I production

for autocrine/paracrine (A/P) action as well as endocrine acting circulating IGF-I (mostly due to stimulation of IGF-I production by the liver and other tissues [42]) on the other hand. Festen et al. found that neither height-SDS nor BMI-SDS were correlated to IGF-I SDS [16]. Feigerlová et al., however, determined significant relationships between these parameters up until the completion of 12 months of treatment but not at 24 months after GHT onset [36]. In our study, height-SDS differed significantly between the groups whereas IGF-I SDS did not.

IGFBP-3 SDS values were within the normal range in both groups, but significantly higher (within the upper part of the normal range) in the earlier treatment Group A. This is in accordance with other studies [15, 16, 36] describing rising IGFBP-3 levels within the normal range in response to GHT.

Our analysis showed that patients treated with GH before their first birthday had more favorable mean LDL cholesterol levels than later treated children with PWS. Positive effects of GHT on LDL in children with PWS in general have been reported by various authors [17, 19–21]. In contrast, van Lind Wijngaarden [34] found no effect of GHT on LDL but described an improved HDL-LDL ratio in agreement with findings by l'Allemand et al. [20]. There are conflicting results as to whether HDL-cholesterol levels are improved [19, 20] or not [15, 17, 21, 34] by GHT. In our study, there was no significant difference in HDL values between the two groups. However, our analysis demonstrated a trend that an early treatment onset decreases the total cholesterol values. A positive effect of GHT on total cholesterol was described by various authors [15, 19, 21], in contrast, no effect on total cholesterol was observed by van Lind Wijngaarden et al. [17]. Triglyceride levels did not differ significantly between both groups in our study. This is in line with other publications reporting unchanged triglyceride levels during GHT [15, 19]. In non-syndromal obesity, fat mass and especially visceral fat mass determine serum lipid levels [43]. Yet, l'Allemand et al. [20] found no correlation between total body fat or trunk fat mass with LDL in children with PWS and suggested that changes in cholesterol levels during treatment depend on the effects of GH on the lipid metabolism itself. This is in agreement with observations made in a study with GH-deficient adults in which favorable effects of GHT on cholesterol levels were not associated with adiposity [44]. Rudling et al. found that GH has a direct effect on the expression of hepatic LDL-receptors regulating the amount of circulating LDL-C [45]. Liu et al. also reported direct effects of GH on lipid uptake and de novo lipogenesis [46]. In accordance with the publications mentioned above, our analysis showed no differences in BMI-SDS or body fat content between the two groups

but a significant difference in LDL levels. In line with publications describing an altered lipid metabolism during the course of GHT in children with PWS, our analysis shows that even earlier treatment onset can further influence LDL and, possibly, total cholesterol levels. Considering cardiovascular diseases as one of the main causes of death in adults with PWS [47], these findings are highly relevant for patients.

Children with PWS are more insulin sensitive and less insulin resistant than children with non-syndromal obesity [48]. This may be due to the fact that PWS patients have relatively low visceral adiposity compared to simple obese patients [49]. Still, adults with PWS exhibit a high incidence of T2DM [50]. Thus, the question arises, whether the diabetogenic effect of GHT further impairs the glucose homeostasis in patients already prone to develop diabetes. Various authors have reported no effect of GHT in children with PWS on the carbohydrate metabolism [17, 19, 34]; one possible explanation is that the long-term beneficial effects of GHT on body composition outweigh the GH-induced reduction of insulin sensitivity [14, 21]. Yet, our analysis showed that HOMA-IR and fasting insulin values were significantly higher in the early treatment Group A than in Group B until the age of 1.5 yrs. Bakker et al. [21] also reported rising fasting insulin levels and HOMA-IR during the first year of GHT. Levels then remained stable in the following years and at 8 yrs. were not significantly different from those 1 yr after GHT onset. Other publications describe a similar effect during the first year of GHT [15, 51]. In our study, Group A was treated earlier and, in accordance with the literature, fasting insulin and HOMA-IR rose to higher levels in Group A's first treatment year than in the mostly untreated Group B. Once GHT was started in Group B values no longer differed between the groups. Yet, from the age of 4 yrs. onwards HOMA-IR was significantly lower in Group A than in Group B and at the age of 5 yrs. fasting insulin levels were significantly lower in Group A. Several authors [17, 21] found that body fat content is associated with fasting insulin and HOMA-IR, underlining the importance of maintaining a normal BMI in children with PWS. Our analysis, however, showed no differences between Group A and B in body fat or BMI-SDS, suggesting further GH-induced mechanisms are involved in the glucose metabolism. Our findings are in line with Yuen et al., who showed that low doses of GH treatment enhanced insulin sensitivity in GH deficient adults and improved peripheral glucose uptake [52]. Boparai et al. reported beneficial effects on the glucose metabolism in GH-transgenic mice with increased systemic GH levels and suggested a compensation through an increase in insulin release as the cause [53]. Our study does not only affirm the lack of GH-induced adverse effects on glucose metabolism but

shows substantial beneficial effects of GHT on HOMA-IR and fasting insulin levels. Thus, our results indicate that children with PWS might benefit from early GHT initiation during their first year of life in terms of the glucose metabolism.

Further research is necessary to investigate the exact effects GH has on the carbohydrate metabolism in children with PWS. Our analysis was concluded when the children reached the age of 5 yrs. Therefore, it is imperative that future studies determine whether the observed effects persist into puberty and adulthood and whether the cessation at this point leads to a deterioration of metabolic parameters and body composition. Koizumi et al. reported an increase in LDL and visceral body fat 6 months after cessation of GHT in adults with PWS [54]. Kuppens et al. [55] also described increases in fat mass when GHT was discontinued in young adults and therefore suggested there were potential benefits in continuing GHT even after adult height is reached.

One major strength of this study was its longitudinal evaluation between 1 and 5 yrs. of age. Another strength was the large study cohort compared to those of previous publications.

To our knowledge, this was the first study evaluating whether an age above or below 1 year at GHT start influences auxological, endocrine and metabolic parameters. Mean treatment onset in Group B was 0.7 yrs. later than in Group A, thus, GHT was also commenced relatively early in our later treatment cohort.

One limitation was the study's retrospective design and an incongruent number of patients per group, in particular a drop in participants from the fourth to the fifth year analysis timepoint; which should be adjusted in future studies. The patients participating in this study were primarily of German Caucasian descent; accordingly, future studies should investigate the effects in different cohorts. Although the literature reports that PWS genetic subtypes are mainly linked to characteristic physical appearances and behavioral differences [56, 57], future studies should analyze possible metabolic differences between the genetic subtypes and their response to GHT.

Lean body mass and body fat were not measured with DEXA and may, therefore, be imprecise. In future studies, these parameters could also be adjusted to height and sex. Further possible improvements may also be include the use of PWS reference values in more parameters than height, weight and BMI and the comparison with a non-PWS control group.

## Conclusion

This study compared auxological, endocrine and metabolic parameters in children with PWS treated with GH before and after their first birthday. Both groups were



treated from an early age onwards and were given relatively low GH dosages. Our results show that early GH onset during the first year of life has statistically significant favorable effects on height-SDS, lipid profile and glucose metabolism. Therefore, earlier GHT onset should be recommended to families with children with PWS.

#### Acknowledgements

Our special thanks go to the patients and their parents for their willingness to participate in this study.

#### Authors' contributions

LM analyzed and interpreted data and wrote the manuscript. CL analyzed data, contributed to the discussion, and reviewed the manuscript. JW performed statistical analysis, contributed to the discussion, and reviewed the manuscript. RF performed statistical analysis and reviewed the manuscript. BG supervised the study, interpreted data reviewed and edited the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

#### Funding

There was no funding for this study.

#### Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

#### Ethics approval and consent to participate

Written informed consent was obtained from all parents and the study was approved by the ethics committee of the University Hospital of Bonn.

#### Consent for publication

Not applicable.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Author details

<sup>1</sup>Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology, Children's Hospital, University of Bonn, Venusberg-Campus, Building 30, 53127 Bonn, Germany.

<sup>2</sup>Pediatric Endocrinology and Diabetology, St. Bernward Hospital,

Treibestraße 9, 31134 Hildesheim, Germany. <sup>3</sup>Children's University Hospital Erlangen, Loschgestrasse 15, 91054 Erlangen, Germany. <sup>4</sup>University Hospital of Bonn, Institute for Medical Biometry, University of Bonn, Venusberg-Campus, 53127 Bonn, Germany.

Received: 16 May 2020 Accepted: 7 September 2020

Published online: 12 October 2020

#### References

- Prader A, Labhart A, Willi H. Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myotonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr.* 1956;86:1260–1.
- Lukoshe A, van Dijk SE, van den Bosch GE, van der Lugt A, White T, Hokken-Koelega AC. Altered functional resting-state hypothalamic connectivity and abnormal pituitary morphology in children with Prader-Willi syndrome. *J Neurodev Disord.* 2017;9:12. <https://doi.org/10.1186/s11689-017-9188-7>.
- Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med.* 2012;14(1):10–26. <https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822bead0>.
- Steinhausen H-C, Eiholzer U, Hauffa BP, Malin Z. Behavioural and emotional disturbances in people with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2004;48(1):47–52.
- Lo ST, Siemensma E, Collin P, Hokken-Koelega A. Impaired theory of mind and symptoms of autism spectrum disorder in children with Prader-Willi syndrome. *Res Dev Disabil.* 2013;34(9):2764–73. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.05.024>.
- Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4183–97. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0649>.
- Muscogiuri G, Formoso G, Pugliese G, Ruggeri RM, Scarano E, Colao A. Prader-Willi syndrome: an update on endocrine and metabolic complications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019;20(2):239–50. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09502-2>.
- Grugni G, Crinò A, Pagani S, Meazza C, Buzi F, de Toni T, Gargantini L, Pilotta A, Pozzan GB, Radetti G, Ragusa L, Salvatori A, Sartorio A, Bozzola M. Growth hormone secretory pattern in non-obese children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(7–8):477–81.
- Festen DAM, Visser TJ, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega ACS. Thyroid hormone levels in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment. *Clin Endocrinol.* 2007;67(3):449–56. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02910.x>.
- Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Investig.* 2015;38(12):1249–63. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0312-9>.
- Nicholls RD, Knepper JL. Genome organization, function, and imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2001;2:153–75. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.2.1.153>.
- Cassidy SB, Schwartz S. Prader-Willi and Angelman syndromes. Disorders of genomic imprinting. *Medicine (Baltimore).* 1998;77(2):140–51. <https://doi.org/10.1097/00005792-199803000-00005>.
- Horsthemke B, Maat-Kievit A, Slegers E, van den Ouweland A, Buiting K, Lich C, Mollevanger P, Beverstock G, Gillissen-Kaesbach G, Schwanz G. Familial translocations involving 15q11-q13 can give rise to interstitial deletions causing Prader-Willi or Angelman syndrome. *J Med Genet.* 1996;33(10):848–51. <https://doi.org/10.1136/jmg.33.10.848>.
- Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):E1072–87. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3888>.
- Colmenares A, Pinto G, Taupin P, Giuseppe A, Odent T, Trivin C, Laborde K, Souberbielle JC, Polak M. Effects on growth and metabolism of growth hormone treatment for 3 years in 36 children with Prader-Willi syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(2):123–30. <https://doi.org/10.1159/000319709>.
- Festen DAM, de Lind van Wijngaarden R, van Eekelen M, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega ACS. Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol.* 2008;69(3):443–51. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03228.x>.
- de Lind van Wijngaarden RF, Siemensma EPC, Festen DAM, Otten BJ, van Mil EG, Rotteveel J, Odink RJ, Bindels-de Heus GCBK, van Leeuwen M, Haring DAJP, Bocca G, Houdijk ECAM, Hoorweg-Nijman JJG, Vreuls RCFM, Jira PE, van Trotsenburg ASP, Bakker B, Schroor EJ, Pilon JW, Wit JM, Drop SLS, Hokken-Koelega ACS. Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4205–15. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0454>.
- Bakker NE, Lindberg A, Heissler J, Wollmann HA, Camacho-Hübner C, Hokken-Koelega AC. Growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: three years of longitudinal data in prepubertal children and adult height data from the KIGS database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1702–11. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2962>.
- Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Eickhoff J, Allen DB. Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1131–6. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1389>.
- l'Allemand D, Eiholzer U, Schlumpf M, Steinert H, Riesen W. Cardiovascular risk factors improve during 3 years of growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr.* 2000;159(11):835–42. <https://doi.org/10.1007/pl00008349>.
- Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EPC, van Tummies-de Lind Wijngaarden RFA, Festen DAM, Bindels-de Heus GCB, Bocca G, Haring DAJP, Hoorweg-Nijman JJG, Houdijk ECAM, Jira PE, Lunshof L, Odink RJ, Oostdijk W, Rotteveel J, Schroor EJ, van Alfen AAEM, van Leeuwen M, van Pinxteren-Nagler E, van Wieringen H, Vreuls RCFM, Zwaveling-Soonawala N, de Ridder MAJ, Hokken-Koelega ACS. Eight years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: maintaining the positive effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):4013–22. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2012>.

22. Dykens EM, Roof E, Hunt-Hawkins H. Cognitive and adaptive advantages of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*. 2017;58(1):64–74. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12601>.
23. Bakker NE, Siemensma EPC, van Rijn M, Festen DAM, Hokken-Koelega ACS. Beneficial effect of growth hormone treatment on health-related quality of life in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study. *Horm Res Paediatr*. 2015;84(4):231–9. <https://doi.org/10.1159/000437141>.
24. Scheermeyer E, Harris M, Hughes I, Crock PA, Ambler G, Verge CF, Bergman P, Werther G, Craig ME, Choong CS, Davies PSW. Low dose growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome is comparable to higher dosage regimens. *Growth Hormon IGF Res*. 2017;34: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2017.03.001>.
25. Grugni G, Marzullo P. Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(6):785–94. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2016.11.003>.
26. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen H-U, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2001;149(8):807–18. <https://doi.org/10.1007/s001120170107>.
27. Hermanussen M, Thiel C, Tschamtké V, von Büren E. Synthetische Referenzwerte für Körpergröße. Deutsche Normalwerte (Basis 1993) für alle Altersstufen zwischen 0 und 20 Jahren. *Kinder-und Jugendarzt*. 1999;30:488–93.
28. Fredriks AM, van Buuren S, Burgmeijer RJ, Meulmeester JF, Beuker RJ, Brugman E, Roede MJ, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Continuing positive secular growth change in The Netherlands 1955–1997. *Pediatr Res*. 2000; 47(3):316–23. <https://doi.org/10.1203/00006450-200003000-00006>.
29. Hauffa BP, Schlippe G, Roos M, Gillessen-Kaesbach G, Gasser T. Spontaneous growth in German children and adolescents with genetically confirmed Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr*. 2000;89(11):1302–11. <https://doi.org/10.1080/080352500300002471>.
30. Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bosity-Westphal A, Korth O, Müller MJ, Ellegård L, Malmros V, Kaitwatcharachai C, Kuhlmann MK, Zhu F, Fuller NJ. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas*. 2006;27(9): 921–33. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/27/9/012>.
31. Chamney PW, Wabel P, Moissl UM, Müller MJ, Bosity-Westphal A, Korth O, Fuller NJ. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(1):80–9. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.1.80>.
32. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–9. <https://doi.org/10.1007/bf00280883>.
33. Lindgren AC, Lindberg A. Growth hormone treatment completely normalizes adult height and improves body composition in Prader-Willi syndrome: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). *Horm Res*. 2008;70(3):182–7. <https://doi.org/10.1159/000145019>.
34. de Lind van Wijngaarden RF, Cianflone K, Gao Y, Leunissen RWJ, Hokken-Koelega ACS. Cardiovascular and metabolic risk profile and acylation-stimulating protein levels in children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1758–66. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0656>.
35. Burman P, Ritzén EM, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr Rev*. 2001;22(6): 787–99. <https://doi.org/10.1210/edrv.22.6.0447>.
36. Feigerlová E, Diene G, Oliver I, Gennaro I, Salles J-P, Arnaud C, Tauber M. Elevated insulin-like growth factor-I values in children with Prader-Willi syndrome compared with growth hormone (GH) deficiency children over two years of GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4600–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1831>.
37. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet*. 2004;363(9418): 1346–53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16044-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16044-3).
38. Williams K, Scheimann A, Sutton V, Hayslett E, Glaze DG. Sleepiness and sleep disordered breathing in Prader-Willi syndrome: relationship to genotype, growth hormone therapy, and body composition. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(2):111–8.
39. Bakker NE, van Doorn J, Renes JS, Donker GH, Hokken-Koelega ACS. IGF-1 levels, complex formation, and IGF bioactivity in growth hormone-treated children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8): 3041–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1410>.
40. Wegmann MG, Jensen RB, Thankamony A, Frystyk J, Roche E, Hoey H, Kirk J, Shaikh G, Ivarsson S-A, Söder O, Dunger DB, Juul A. Increases in bioactive IGF do not parallel increases in total IGF-I during growth hormone treatment of children born SGA. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz118>.
41. Green H, Morikawa M, Nixon T. A dual effector theory of growth-hormone action. *Differentiation*. 1985;29(3):195–8. <https://doi.org/10.1111/j.1432-0436.1985.tb00316.x>.
42. Lupu F, Terwilliger JD, Lee K, Segre GV, Efstratiadis A. Roles of growth hormone and insulin-like growth factor 1 in mouse postnatal growth. *Dev Biol*. 2001;229(1):141–62. <https://doi.org/10.1006/dbio.2000.9975>.
43. Owens S, Gutin B, Ferguson M, Allison J, Karp W, Le NA. Visceral adipose tissue and cardiovascular risk factors in obese children. *J Pediatr*. 1998; 133(1):41–5. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70175-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70175-1).
44. Vahl N, Jørgensen JO, Hansen TB, Klausen IB, Jurik AG, Hagen C, Christiansen JS. The favourable effects of growth hormone (GH) substitution on hypercholesterolaemia in GH-deficient adults are not associated with concomitant reductions in adiposity. A 12 month placebo-controlled study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22(6):529–36.
45. Rudling M, Norstedt G, Olivecrona H, Reihner E, Gustafsson JA, Angelin B. Importance of growth hormone for the induction of hepatic low density lipoprotein receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(15):6983–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.15.6983>.
46. Liu Z, Cordoba-Chacon J, Kineman RD, Cronstein BN, Muzumdar R, Gong Z, Werner H, Yakar S. Growth hormone control of hepatic lipid metabolism. *Diabetes*. 2016;65(12):3598–609. <https://doi.org/10.2337/db16-0649>.
47. Fragni G, Crinò A, Bosio L, Corrias A, Cuttini M, de Toni T, Di Battista E, Franzese A, Gargantini L, Greggio N, Iughetti L, Livieri C, Naselli A, Pagano C, Pozzan G, Ragusa L, Salvatori A, Trifirò G, Beccaria L, Bellizzi M, Bellone J, Brunani A, Cappa M, Caselli G, Cerioni V, Delvecchio M, Giardino D, Ianni F, Memo L, Pilotto A, et al. The Italian National Survey for Prader-Willi syndrome: an epidemiologic study. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(7):861–72. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32133>.
48. Crinò A, Di Giorgio G, Manco M, Grugni G, Maggioni A. Effects of growth hormone therapy on glucose metabolism and insulin sensitivity indices in prepubertal children with Prader-Willi syndrome. *Horm Res*. 2007;68(2):83–90. <https://doi.org/10.1159/000100371>.
49. Goldstone AP, Thomas EL, Brynes AE, Bell JD, Frost G, Saeed N, Hajnal JV, Howard JK, Holland A, Bloom SR. Visceral adipose tissue and metabolic complications of obesity are reduced in Prader-Willi syndrome female adults: evidence for novel influences on body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4330–8. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7814>.
50. Butler JV, Whittington JE, Holland AJ, Boer H, Clarke D, Webb T. Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome: a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(4): 248–55. <https://doi.org/10.1017/s001216220100202x>.
51. L'Allemand D, Eiholzer U, Schlumpf M, Torresani T, Girard J. Carbohydrate metabolism is not impaired after 3 years of growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome. *Horm Res*. 2003;59(5):239–48. <https://doi.org/10.1159/000070224>.
52. Yuen KCJ, Dunger DB. Impact of treatment with recombinant human GH and IGF-I on visceral adipose tissue and glucose homeostasis in adults. *Growth Horm IGF Res*. 2006;16(Suppl A):S55–61. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2006.03.001>.
53. Boparai RK, Arum O, Khardori R, Bartke A. Glucose homeostasis and insulin sensitivity in growth hormone-transgenic mice: a cross-sectional analysis. *Biol Chem*. 2010;391(10):1149–55. <https://doi.org/10.1515/BC.2010.124>.
54. Koizumi M, Ida S, Shoji Y, Nishimoto Y, Etani Y, Kawai M. Visceral adipose tissue increases shortly after the cessation of GH therapy in adults with Prader-Willi syndrome. *Endocr J*. 2018;65(11):1127–37. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0107>.
55. Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EPC, Donze SH, Stijnen T, Hokken-Koelega ACS. Metabolic health profile in young adults with Prader-Willi syndrome: results of a 2-year randomized, placebo-controlled, crossover GH trial. *Clin Endocrinol*. 2017;86(2):297–304. <https://doi.org/10.1111/cen.13247>.

56. Butler MG, Bittel DC, Kibiryeve N, Talebizadeh Z, Thompson T. Behavioral differences among subjects with Prader-Willi syndrome and type I or type II deletion and maternal disomy. *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 1):565–73. <https://doi.org/10.1542/peds.113.3.565>.
57. Cheon CK. Genetics of Prader-Willi syndrome and Prader-Will-like syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21(3):126–35. <https://doi.org/10.6065/apem.2016.21.3.126>.

### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)





### **3. Danksagung**

Zunächst bedanke ich mich ganz herzlich bei meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Bettina Gohlke, für die Überlassung des spannenden Promotionsthemas, sowie für die hervorragende und motivierende Betreuung und Unterstützung in den letzten Jahren. Die gesamte Zeit über stand sie mir stets mit ihrem fachlichen Rat und wertvollen Anregungen zur Seite. Ich danke auch Herrn Prof. Dr. med. Joachim Wölfle für die freundliche Zusammenarbeit und die konstruktiven Ratschläge.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Dr. med. Constanze Lämmer für die freundliche Begrüßung im St. Bernward Krankenhaus in Hildesheim, die Einführung in das Krankenhausinformationssystem und die klinischen Einblicke in die Behandlung von Kindern mit Prader-Willi-Syndrom. Ich danke auch allen Patientinnen und Patienten, sowie ihren Eltern für die Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie. Sehr gerne denke ich an die Zeit in Hildesheim zurück.

Außerdem danke ich Jonas Malecki für seine kritischen Hinweise, die hilfreichen Impulse, seine Geduld und seinen unermüdlichen Zuspruch. Von ganzem Herzen danke ich auch meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mich während der Erarbeitung meiner Dissertation und während meines ganzen Studiums stets unterstützt haben und mit einem offenen Ohr und lieben Worten für mich da waren.