

Diplomarbeit

**Prävalenz von Autoimmunphänomenen bei
erwachsenen Patienten mit Typ 1 Diabetes**

eingereicht von

Tina Kienreich, BSc

Geburtsdatum: 11.01.1988

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel

unter der Anleitung von

Ass.Prof. PD Dr. Gerlies Treiber

Ass.Dr. Anja Ribitsch

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 16.01.2014

Kienreich Tina, BSc

Danksagungen

Großer Dank geht an meine Betreuerinnen Frau Ass.Prof. PD Dr. Gerlies Treiber und Frau Ass.Dr. Anja Ribitsch, die es mir ermöglicht haben, an der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel meine Diplomarbeit zu schreiben und mich mit ihrer kompetenten Betreuung sowie ihren nützlichen Anregungen unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinem Freund Andreas Bauernhofer, der mich zu dieser Diplomarbeit inspirierte und mir mit seinen hilfreichen Tipps und aufmunternden Worte immer zur Seite gestanden ist. Danke für die Geduld und die moralische Unterstützung.

Ich möchte mich auch bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich während der Diplomarbeitserstellung unterstützt und in der Freizeit gestärkt haben.

Mein größter Dank gebührt meinen Eltern nicht nur für die finanzielle Unterstützung, vielmehr für das große Vertrauen, das sie zu mir haben, für das Interesse, die Ermutigung und den guten Zuspruch während des gesamten Studiums. Des Weiteren möchte ich mich für die vielen Stunden bedanken, in denen sie sich Zeit für mich genommen haben und ich entspannen und krafttanken konnte. DANKE – ohne euch wäre das nicht möglich gewesen!!!

Zusammenfassung

Einleitung:

Diabetes mellitus Typ 1 ist eine organspezifische Autoimmunerkrankung mit irreversibler Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas, die bis zur absoluten Insulindefizienz fortschreitet. Aus Vergleichsstudien ist ein assoziiertes Auftreten mit anderen Autoimmunerkrankungen, wie Autoimmunthyreoiditis Hashimoto, Zöliakie, perniziöser Anämie, Morbus Addison und Vitiligo, bekannt. Ziel dieser Studie war es, die Prävalenz dieser Erkrankungen innerhalb eines definierten Patientenkollektivs eines tertiären Zentrums zu erheben.

Methodik:

In einer retrospektiven Datenanalyse wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM), welche in der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz in Betreuung sind, untersucht. Dabei wurden allgemeine personenbezogene und diabetesbezogene Daten sowie die Häufigkeit von weiteren Autoimmunerkrankungen erhoben.

Ergebnisse:

Untersucht wurden 615 Patienten mit T1DM im Alter von 19-88 Jahren, 55% davon waren männlich und 45% weiblich. Insgesamt wurden bei 8% zusätzliche Autoimmunantikörper detektiert. Bei 9% konnten zusätzliche Autoimmunerkrankungen nachgewiesen werden, 84% davon waren weiblich und 16% männlich. Der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert dieser Patienten lag bei 64±16 mmol/mol, die durchschnittliche Diabeteslaufdauer betrug 22±12 Jahre.

Schlussfolgerung:

Nur ein geringer Anteil von zusätzlichen Autoimmunerkrankungen konnte in der untersuchten Patientengruppe nachgewiesen werden. Dabei zeigt sich eine Dominanz der Frauen, jedoch keine Unterschiede bezüglich BZ-Einstellung oder Diabeteslaufdauer. Aufgrund des hohen Anteils an nicht durchgeführten Antikörpertestungen ist eine weiterführende Studie mit prospektivem Studiendesign empfehlenswert.

Abstract

Background:

Type 1 diabetes mellitus is an organ specific autoimmune disease with destruction of insulin-producing pancreatic β cells which results in a complete insulin-deficiency. Comparative studies showed an association between type 1 diabetes mellitus and other autoimmune diseases such as Hashimoto thyroiditis, celiac disease, pernicious anaemia, Addison's disease and Vitiligo. The aim of this study was to evaluate the prevalence of those diseases in patients treated at an outpatient clinic.

Methods:

We did a retrospective analysis on clinical data of patients with type 1 diabetes mellitus from the diabetes outpatient clinic at the Medical University Graz. Demographic data as well as diabetes-related data and data regarding the occurrence of associated autoimmune diseases were investigated.

Results:

615 patients aged 19-88 years were enrolled in this study. There were 55% male and 45% female patients. 8% were found positive for additional autoantibodies, 9% were diagnosed with an additional autoimmune disease and a female dominance (84%) was evident. The average HbA_{1c} was 64 ± 16 mmol/mol. The mean duration of diabetes was 22 ± 12 years.

Conclusion:

Only a small number of additional autoimmune diseases were detected in patients with type 1 diabetes. A clear female dominance was evident but no difference in blood glucose control and diabetes duration. However due to a high number of not performed tests for autoantibodies, a further prospective study is recommended in order to assess the prevalence of additional autoimmune diseases in this population.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis.....	xi
Tabellenverzeichnis.....	xii
1 Einleitung.....	1
2 Diabetes mellitus Typ 1	2
2.1 Definition und Ätiopathogenese	2
2.2 Symptome und Diagnostik	3
2.2.1 Symptome	3
2.2.2 Diagnostik	5
2.3 Therapie.....	7
2.3.1 Blutzuckerkontrollen	8
2.4 Akutkomplikationen.....	9
2.4.1 Hypoglykämie.....	9
2.4.2 Ketoazidose und Coma diabeticum.....	10
2.5 Spätkomplikationen	11
2.5.1 Ophthalmologische Komplikationen	11
2.5.2 Renale Komplikationen	12
2.5.3 Kardiale Komplikationen.....	13
2.5.4 Diabetische Neuropathien	13
2.5.6 Diabetisches Fußsyndrom.....	14
2.6 Diabetes und assoziierte Erkrankungen	15
3 Autoimmunthyreoiditis Hashimoto	16
3.1 Definition und Ätiopathogenese	16

3.2 Symptome und Diagnostik.....	16
3.2.1 Symptome	16
3.2.2 Diagnostik	17
3.3 Therapie.....	17
3.4 Diabetes und Autoimmunthyreoiditis Hashimoto	17
4 Zöliakie	20
4.1 Definition und Ätiopathogenese	20
4.2 Symptome und Diagnostik	20
4.2.1 Symptome	20
4.2.2 Diagnostik	21
4.3 Therapie.....	21
4.4 Diabetes und Zöliakie	21
5 Perniziöse Anämie	24
5.1 Definition und Ätiopathogenese	24
5.2 Symptome und Diagnostik	24
5.2.1 Symptome	24
5.2.2 Diagnostik	24
5.3 Therapie.....	25
5.4 Diabetes und perniziöse Anämie	25
6 Morbus Addison	28
6.1 Definition und Ätiopathogenese	28
6.2 Symptome und Diagnostik.....	28
6.2.1 Symptome	28
6.2.2 Diagnostik	28
6.3 Therapie.....	29

6.4 Diabetes und Morbus Addison	29
7 Vitiligo	31
7.1 Definition und Ätiopathogenese	31
7.2 Symptome und Diagnostik	31
7.2.1 Symptome	31
7.2.2 Diagnostik	32
7.3 Therapie.....	32
7.4 Diabetes und Vitiligo	32
8 Methodik der Datenerhebung	34
9 Ergebnisse	36
9.1 Allgemeiner Teil	36
9.2 Spezieller Teil	37
9.2.1 Verteilung der Diabetes-Antikörper	37
9.2.2 Verteilung der zusätzlichen AI-Antikörper	37
9.2.3 Verteilung der HbA _{1c} -Werte	39
9.2.4 Unterschiede in der Diabeteslaufdauer	40
9.2.5 Altersverteilung.....	42
9.2.6 Verteilung der Spätkomplikationen.....	43
9.2.7 Auftreten von schweren Hypoglykämien und Ketoazidosen.....	45
10 Diskussion.....	46
Literaturverzeichnis	49

Glossar und Abkürzungen

AAA	Anti-adrenal antibodies
ADA	American Diabetes Association
AI-Erkrankung	Autoimmun-Erkrankung
AIT	Autoimmunthyreoiditis
Anti-GPC-AK	Antikörper gegen Parietalzellen
CGM	Continuous glucose monitoring
CSII	Continuous subcutaneous insulin infusion
diab. A.	diabetische Augenveränderungen
EmA-IgA	Endomysial antibodies
fT ₄	Freies Thyroxin 4
GAD	Glutamatdecarboxylase-Antikörper
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HbA _{1C}	Hämoglobin A _{1C}
HLA	Humane Leukozytenantigene
IAA	Insulinautoantikörper
IA-2 u. IA-2β	Antikörper gegen Tyrosinphosphatasen
ICA	Inselzellautoantikörper
IF	Intrinsic Factor
IgA-TG-AK	Immunglobulin A-Transglutaminase-Antikörper
LADA	Late-onset Autoimmune Diabetes
männl.	männlich
MDI	Multiple daily injections
n.b.	nicht bekannt
n.d.	nicht durchgeführt
neg.	negativ
NP	Nephropathie
OGTT	Oraler Glukose-Toleranz-Test
Pat.	Patienten/innen
PCA	Parietal cell antibodies
PNP	Periphere Neuropathie
pos.	positiv

RP	Retinopathie
SK	Spätkomplikationen
T1DM	Typ 1 Diabetes Mellitus
T ₄	Thyroxin 4
Tg-AK	Thyreoglobulin-Antikörper
TPO-AK	thyreoidale Peroxidase-Antikörper
TSH	Thyreoidstimulierendes Hormon
weibl.	weiblich
ZnT8	Zink-Transporter 8

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Schilddrüsenperoxidase-Antikörper.....	38
Abbildung 2: Verteilung der IgA-Transglutaminase-Antikörper.....	38
Abbildung 3: HbA _{1C} -Werte der Pat. mit zusätzlichen AI-Erkrankungen.	39
Abbildung 4: HbA _{1C} -Werte der Pat. ohne zusätzliche AI-Erkrankungen.....	40
Abbildung 5: Diabeteslaufdauer der Pat. mit zusätzlichen AI-Erkrankungen.....	41
Abbildung 6: Diabeteslaufdauer der Pat ohne zusätzliche AI-Erkrankungen.	41
Abbildung 7: Alter der Pat. mit zusätzlichen AI-Erkrankungen.	42
Abbildung 8: Alter der Pat. ohne zusätzliche AI-Erkrankungen.	42
Abbildung 9: Häufigkeit von Spätkomplikationen der Gesamtpopulation	43
Abbildung 10: Verteilung der SK bei Pat. mit zusätzlichen AI-Erkrankungen	44
Abbildung 11: Verteilung der SK bei Pat. ohne zusätzliche AI-Erkrankungen.....	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Symptome des Typ-1-Diabetes mellitus	4
Tabelle 2: Übersicht der allgemeinen Daten	36
Tabelle 3: Verteilung der Diabetesantikörper	37
Tabelle 4: Durchschnittliche Diabeteslaufdauer der Patienten mit SK.....	45

1 Einleitung

Diabetes mellitus Typ I ist eine organspezifische Autoimmunerkrankung, bei der es zur irreversiblen Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas kommt. Folge dieser Destruktion ist ein bis zur vollständigen Insulinineffizienz fortschreitender Insulinmangel.

Diese Diplomarbeit beschäftigte sich mit der Prävalenz assoziierter Autoimmunerkrankungen wie Autoimmunthyreoiditis Hashimoto, Zöliakie, perniziöse Anämie, Morbus Addison und Vitiligo.

Aus der aktuellen Fachliteratur geht hervor, dass diese Autoimmunphänomene gehäuft zusammen mit T1DM auftreten können. Genaue epidemiologische Daten sind jedoch nicht bekannt. Daher war es von großem Interesse, die Datenlage der Patienten/innen der Diabetesambulanz der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz zu eruieren.

Ziel dieser Studie war es, die Prävalenz der assoziierten Autoimmunerkrankungen bei Patienten der Diabetesambulanz der Medizinischen Universitätsklinik Graz zu erheben und vorhandene Korrelationen zu Therapieansprechen, Häufigkeit von Spätkomplikationen und Auftreten von Akutkomplikationen aufzuzeigen.

Aufgrund der besseren Lesbarkeit wurde die Diplomarbeit in geschlechtsneutraler Sprache verfasst, wobei beide Geschlechtergruppen eingeschlossen wurden.

2 Diabetes mellitus Typ 1

2.1 Definition und Ätiopathogenese

Unter T1DM versteht man einen immunvermittelten oder idiopathisch hervorgerufenen Insulinmangel, der zumeist bis zur absoluten Insulindefizienz fortschreitet (American Diabetes Association, 2009).

Bei Erstmanifestation des T1DM gibt es zwei Häufigkeitsgipfel, der eine ist in der frühen Kindheit (zwischen fünf und sieben Jahren), der zweite während der Pubertätsphase. Ein Diabetes mellitus kann prinzipiell jedoch in jedem Lebensalter auftreten.

Obwohl bei Autoimmunerkrankungen Frauen in der Regel vermehrt betroffen sind, scheint es bei T1DM ein Gleichgewicht zwischen Männern und Frauen zu geben. Ebenfalls interessant zu erwähnen ist, dass ein epidemiologisches Nord-Süd Gefälle besteht. Offensichtlich liegt ein positiver Zusammenhang zwischen dem Auftreten des T1DM und der nördlichen Entfernung vom Äquator vor. So ist zum Beispiel die Entwicklung eines T1DM in Finnland wahrscheinlicher als in China (Atkinson, 2012).

Man kann den T1DM in zwei Formen einteilen. Die erste Form bezeichnet den immunvermittelten Diabetes. Dieser resultiert aus einer zellvermittelten autoimmunologischen Zerstörung der β -Zellen des Pankreas. Beteiligte Autoantikörper an dieser Immunreaktion sind Inselzellautoantikörper (ICA), Insulinautoantikörper (IAA), Autoantikörper gegen Glutamatdecarboxylase (GAD) und Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatasen IA-2 und IA-2 β . Einer oder mehrere dieser Autoantikörper sind in 85-90% nachzuweisen. Der autoimmunvermittelte T1DM hat auch eine starke HLA-Assoziation mit DQA und DQB und wird auch durch DRB beeinflusst. Die HLA-DR/DQ-Allele können prädisponierend oder schützend wirken. Die dem Insulinmangel zugrundeliegende β -Zellerstörung bei dieser Erkrankung ist sehr variabel (American Diabetes Association, 2009).

Bei Kindern ist häufig eine rasche Progression der β -Zellzerstörung zu beobachten, wohingegen diese bei Manifestation im Erwachsenenalter häufig nur langsam voranschreitet.

Neben der autoimmunologischen Genese und mehreren genetischen Prädispositionen stehen auch multiple Umweltfaktoren unter Verdacht, an der Entstehung eines T1DM maßgeblich beteiligt zu sein, eine entsprechende Evidenz ist bis dato jedoch noch nicht vorliegend (American Diabetes Association, 2009). Viren, Bakterien, Vitamin D und Stillen sollen an der Entstehung oder Nicht-Entstehung beteiligt sein. Die genaue Identifizierung dieser und ob sie eine protektive oder prädisponierende Wirkung haben ist allerdings noch in den Anfängen (Knip and Simell, 2012).

Die zweite Subgruppe des T1DM bezeichnet den idiopathischen Diabetes, welcher bis dato mit keiner bekannten Ursache in Verbindung zu bringen ist. Einige dieser Patienten haben einen dauerhaften Insulinmangel mit Neigung zu Ketoazidosen, andere weisen trotz langjähriger Laufdauer eine gute Restfunktion der Beta-Zellen und einen nur geringen Insulinbedarf auf. Die Gefahr der ketoazidotischen Stoffwechsellentgleisung zeigt sich in diesen Fällen nur gering. In beiden Fällen lassen sich die heute bekannten Autoantikörper jedoch nicht nachweisen.

Patienten, die in die erste Kategorie fallen, sind häufig afrikanischer oder asiatischer Abstammung. Neben ketoazidotischen Stoffwechsellentgleisungen finden sich Phasen mit unterschiedlichen Graden des Insulinmangels. Eine ausgeprägte erbliche Komponente wurde bei dieser Form des T1DM ebenfalls beobachtet (American Diabetes Association, 2009).

2.2 Symptome und Diagnostik

2.2.1 Symptome

Aufgrund der β -Zell-Zerstörung kommt es zum klinisch symptomatischen Insulinmangel. Der Mangel an Insulin und die damit verbundene Hyperglykämie

führt in weiterer Folge zur Glukosurie. Klinisch zeigt sich eine Polyurie, Nykturie und Polydipsie. Auch Sehstörungen können durch Ausbildung osmotischer Gradienten entstehen. Da neben dem Kohlenhydratstoffwechsel (hyperglykämisch-osmotische Diurese) auch Fett- und Proteinstoffwechsel (Lipolyse und Proteolyse) gestört sind, kommt es in weiterer Folge zum Gewichtsverlust. Im Fettstoffwechsel überwiegt die Lipolyse gegenüber der Triglyzeridsynthese. Es kommt zur Lipidmobilisation mit einer Hyperlipoproteinämie und zu einer vermehrten Produktion von Ketonkörpern in der Leber, was zur Ketose und Ketoazidose führt.

Erste Symptome der Ketoazidose stellen häufig Übelkeit und Erbrechen dar. Im Proteinstoffwechsel überwiegt die Proteolyse über die Proteinsynthese, was zum Katabolismus führt. Der Patient verspürt Symptome wie zum Beispiel Muskelschwäche, Abgeschlagenheit, Leistungsminderung und Schwäche des Immunsystems. In Tabelle 1 sind die Symptome mit Angabe deren Häufigkeit zu sehen (Berger, 2000).

Von den Patienten angegebene Symptome	Relative Häufigkeit (%)
Muskelschwäche, Leistungsknick, Abgeschlagenheit, Müdigkeit	90
Polyurie	90
Gewichtsabnahme	90
Polydipsie	85
Sehstörungen	45
Infektneigung, Hautinfektionen (Pruritus vaginae, Balanitis)	30
Übelkeit, Brechreiz, Abdominal-Symptomatik	20

Tabelle 1: Symptome des Typ-1-Diabetes mellitus (Berger, 2000)

Durch Infektionen, Operationen, Traumata usw. kann sich durch den dabei erhöhten Insulinbedarf vorzeitig ein T1DM manifestieren, die Ursache dieser Erkrankung lässt sich daraus jedoch nicht ableiten. Eine diabetische Ketoazidose stellt in jedem Fall eine lebensbedrohliche Akutkomplikation des T1DM dar (Berger, 2000).

2.2.2 Diagnostik

Seit Jahrzehnten basiert die Diabetesdiagnostik auf Plasma-Glukose-Kriterien. Bestimmt wird entweder der Nüchtern-Blutzucker oder der 2-Stunden-Wert im oralen Glukose-Toleranz-Test (OGTT), wobei ein einmalig erhöhter Nüchtern-Blutzucker nicht als eindeutiges Diagnosekriterium gilt. 2009 hat ein internationales Expertenkomitee die Diagnose eines T1DM auch ab einem HbA_{1c} von $\geq 6,5\%$ empfohlen. Neben dem HbA_{1c}-Wert gelten folgende Diagnosekriterien: Ein Nüchtern-Blutzucker von ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L), ein 2-Stunden-Wert im OGTT ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) sowie Patienten mit den klassischen Symptomen einer Hyperglykämie oder einer hyperglykämischen Krise mit einem zufälligen Plasma-Glukose-Wert von ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) (American Diabetes Association, 2012).

Zur Beurteilung der endogenen Insulinsekretion eignet sich die Bestimmung des C-Peptids, welches als Spaltprodukt bei der Insulinproduktion entsteht (Greten et al., 2010). Für die Diagnose des Typ-1-Diabetes hat es keinen Nutzen, da, abhängig vom Krankheitsverlauf, eine C-Peptid-Konzentration im Serum noch vorhanden sein kann (Berger, 2000).

Ein wesentlicher Bestandteil zum Ausschluss von Differentialdiagnosen sind genetische und immunologische Analysen. Sowohl beim Vorliegen der HLA-DR/DQ-Regionen als auch beim Nachweis positiver Antikörpertiter ist wichtig, dass sie die Diagnose eines T1DM unterstützen, allerdings ein negatives Ergebnis eine solche Diagnose nicht ausschließt (Berger, 2000).

Die wichtigsten Autoantikörper sind die Inselzellantikörper (ICA, islet cell antibody), die Antikörper gegen Glutamatdecarboxylase (GAD-AK), die Antikörper gegen Tyrosinphosphatasen IA-2 und IA-2 β und die Insulinautoantikörper (IAA). Die Inselzellantikörper bestehen aus einem Gemisch unterschiedlicher Antikörperarten der IgG-Klasse, die an die meisten oder alle Inselzellen binden. GAD-Antikörper in hoher Konzentration sind auch bei neuronalen Erkrankungen zu finden. Insulinautoantikörper kann man schon längere Zeit vor der Manifestation des T1DM detektieren. Ein Nachweis bei Nicht-Diabetikern kann als

Risiko für eine Entwicklung dieser Erkrankung angesehen werden. Vor allem bei Kindern ist der Nachweis der IAA's von Relevanz (Berger, 2000).

Bei insulinpflichtigen Diabetikern mit Ketoseneigung ist eine Autoantikörpertestung nicht zwingend notwendig, da sich für die Therapie keine Konsequenzen ergeben und ca. 10-30% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung negative Autoantikörper aufweisen. Liegt eine diabetische Stoffwechsellage vor, kann durch einen positiven Antikörpernachweis die Diagnose gesichert werden. Bei stoffwechselgesunden Personen mit positivem Antikörperbefund liegt ein erhöhtes Diabetesrisiko vor, ist der Antikörperbefund negativ, zeigt das zwar kein erhöhtes Diabetesrisiko, eine Diabetesentwicklung kann aber natürlich nicht ausgeschlossen werden (Berger, 2000).

Eine spezielle Form des T1DM ist der autoimmun bedingte, verzögert auftretende Diabetes (LADA, Late-onset Autoimmune Diabetes). Der Nachweis von GAD-Autoantikörper kann diese Diagnose bestätigen (Diabetes Australia and Royal Australian College of General Practitioners, 2008).

In den letzten Jahren wurde ein weiterer Autoantikörper im Blut von Patienten mit T1DM entdeckt. In einer tschechischen Studie wurde die dynamische Veränderung der Autoantikörper gegen den Zink-Transporter 8 (ZnT8) untersucht. Die Testung erfolgte bei 227 Kindern mit einer Neudiagnose eines T1DM sowie bei 101 Kindern ohne T1DM. Von den 227 Kindern mit T1DM wurden bei 163 (72%) positive ZnT8-Antikörper detektiert. Bei einem (1%) der 101 Kinder ohne T1DM konnten ebenfalls positive Autoantikörper nachgewiesen werden. Da eine Sensibilität von 72% und eine Spezifität von 99% vorliegt, sollte die zusätzliche ZnT8-Testung in der Antikörpersuche bei T1DM diskutiert werden (Petruzalkova et al., 2013).

2.3 Therapie

Grundlage jeder Typ-1-Diabetes-Therapie ist die Insulinsubstitution. Dazu stehen Humaninsuline und Insulinanaloga zur Verfügung. Appliziert wird das Insulin subkutan entweder mit einer Injektionsspritze, mit Pen oder mit einer Insulinpumpe. Erhältlich sind kurzwirksame, langwirksame und Mischinsuline (Lechleitner et al., 2012), sowie auch ultralangwirksame Insuline (Insulin Administration, 2004).

Für den Typ 1 Diabetiker stehen drei verschiedene Formen der Insulintherapie zur Verfügung. Bei der konventionellen Insulintherapie sind sowohl die Insulindosis als auch der Zeitpunkt und die Menge der Mahlzeit vorgegeben. Eingesetzt werden dabei meist Mischinsuline, die zwei Mal am Tag injiziert werden. Aufgrund der genannten verbindlichen Vorgaben sollte die konventionelle Insulintherapie bei Typ 1 Diabetiker nur übergangsweise verwendet werden.

Die intensivierete Insulintherapie entspricht einer Basis-Bolus-Therapie, bei der die Insulinanpassung je nach Nahrungszufuhr und aktuellem Blutzuckerwert durch den Patienten selbst durchgeführt wird. Diese Form stellt den Gold-Standard in der Behandlung des T1DM dar.

Die dritte Möglichkeit der Insulintherapie ist die Insulinpumpentherapie (CSII = continuous subcutaneous insulin infusion). Bei dieser Therapie wird nur kurzwirksames Insulin bzw. werden nur kurzwirksame Insulinanaloga verwendet. Sie bietet die Möglichkeit einer guten Anpassung der Insulinabgabe an den individuellen Tagesbedarf der Patienten, dabei wird ein kurzwirksames Insulin konstant für die Basalrate appliziert und die Bolusgabe erfolgt zu den Mahlzeiten oder als Korrektur. Während körperlicher Aktivität kann die Basalrate rasch gesenkt werden und es besteht mehr Flexibilität. Dawn-Phänomene, ein stark schwankender Tagesinsulinbedarf, eine Insulintherapie während einer Schwangerschaft sowie eine gestörte Hypoglykämiewahrnehmung sind Indikationen zu einer Insulintherapie mittels Pumpe (Lechleitner et al., 2012).

In einem Review von Pickup wurden die Insulinpumpentherapie mit Multiple daily injections (MDI) anhand mehrerer Studien verglichen. Dabei stellte sich heraus,

dass Reduktion der Hypoglykämien, Senkung der HbA_{1c}-Werte und Besserung der Blutzuckerschwankungen nachweisbare Vorteile der CSII darstellen. Einschränkungen der zitierten Studien sind die unterschiedlichen Ausgangslagen der Patienten bezüglich Blutzuckerkontrolle und HbA_{1c}-Werte. Ein eindeutiger Vorteil der Insulinpumpentherapie gegenüber der MDI-Therapie ist somit nicht eindeutig bewiesen. Für den beträchtlichen Anteil der Patienten, denen es nicht gelingt, ihren HbA_{1c}-Zielwert zu erreichen bzw. ihre Hypoglykämien in den Griff zu bekommen, stellt die Pumpe jedoch eine sehr gute Option dar, da Hinweise zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bestehen (Pickup, 2012).

Cohen et al. untersuchten den finanziellen Unterschied beider Therapiemöglichkeiten und kam zu dem Ergebnis, dass die durchschnittlichen Kosten über den Lebenszeitraum für Jugendliche und Erwachsene bei einer Insulinpumpentherapie höher liegen als jene der MDI-Therapie. Im Vergleich zur MDI-Therapie ergibt sich aber in dieser Untersuchung eine etwas längere Lebenserwartung (Cohen et al., 2007).

2.3.1 Blutzuckerkontrollen

2.3.1.1 Beurteilungen der Blutzuckereinstellung

Eine Möglichkeit zur Überprüfung des Blutzuckers ist die Patientenselbstkontrolle. Empfohlen wird eine Messung vor den Mahlzeiten, gelegentlich auch postprandial, vor dem Schlafengehen, vor Trainingseinheiten, wenn niedrige Blutzuckerwerte vermutet werden, nach der Behandlung niedriger Blutglukosewerte bis sie wieder im Normalbereich sind, und vor verschiedenen Aufgaben wie zum Beispiel Autofahren.

Selbstkontrollen sind unumgänglich um eine Verbesserung der Blutzuckereinstellung zu erreichen. Die Patienten sollten während der ärztlichen Kontrolluntersuchungen Anweisungen, Hilfestellungen und regelmäßige Evaluierungen erhalten, damit sie die Fähigkeit haben, ihre Therapie selbst anzupassen.

Eine kontinuierliche Glukose-Überwachung (CGM = continuous glucose monitoring) kann nützlich sein, um bei ausgewählten Patienten aber auch bei

Patienten mit regelmäßigen hypoglykämischen Episoden ein Blutzucker-Monitoring zu erreichen (American Diabetes Association, 2012).

Es wurden Versuche gestartet, CGM während der Schwangerschaft einzusetzen. Die bisherigen Ergebnisse sind aber enttäuschend, wobei auch eine schlechte Akzeptanz bei den Schwangeren vorlag. Hierzu sind sicher noch mehr Daten erforderlich (Murphy, 2013).

Eine Möglichkeit zur Überprüfung der langfristigen Blutzuckerkontrolle ist die Bestimmung des HbA_{1C}-Wertes. Sie sollte bei Patienten mit stabiler Blutzuckereinstellung mindestens zwei Mal im Jahr durchgeführt werden. Nach Therapieadaption kann dieses Intervall auf vierteljährliche Messungen verkürzt werden (American Diabetes Association, 2012).

2.3.1.2 Ziele bei Erwachsenen

Ein HbA_{1C}-Wert unter 7% hat eine Reduktion der mikrovaskulären Komplikationen gezeigt. Für ausgewählte Patienten könnte auch ein HbA_{1C}-Wert von unter 6,5% angestrebt werden, wenn dies ohne nennenswerte Hypoglykämien oder anderen nachteiligen Auswirkungen der Behandlung möglich ist. Werte unter 8% sind angemessen für Patienten mit schweren Hypoglykämien in der Anamnese, mit einer begrenzten Lebenserwartung, fortgeschrittenen mikro- oder makrovaskulären Komplikationen, umfangreichen Komorbiditäten oder bei langjährigen Diabetikern, bei denen das Ziel allgemein schwer zu erreichen ist (American Diabetes Association, 2012).

2.4 Akutkomplikationen

2.4.1 Hypoglykämie

Die häufigste Nebenwirkung der Insulintherapie ist die Hypoglykämie. Symptome wie Schwitzen, Zittern, Unruhe, Sehstörungen, Hungergefühl, Konzentrationsstörungen, Schwächegefühl, Herzklopfen, taubes Gefühl an Mund, Beinen oder Händen entstehen durch die hormonelle und neuronale

Gegenregulation, aber auch durch die verminderte Versorgung des Gehirns mit Glukose (Berger, 2000).

Die Therapie der Hypoglykämie (Plasmaglukosewert < 70 mg/dL) beinhaltet die Aufnahme von Glukose oder kohlenhydrathaltigen Lebensmitteln, wobei im Akutfall die Aufnahme von schnell resorbierbaren Kohlenhydraten bevorzugt werden sollte (American Diabetes Association, 2012).

2.4.2 Ketoazidose und Coma diabeticum

Durch einen Mangel an Insulin kann es zu einer Stoffwechsellage mit einerseits schwerer Exsikkose, andererseits einer diabetischen Ketoazidose (Standard-Bikarbonat $< 8-10$ mmol/l oder Ketonämie > 5 mmol/l bei Blutglukose von > 350 mg/dl) kommen. Bei Auftreten der Ketoazidose und der Hyperosmolarität entwickeln sich die klinischen Symptome wie Polyurie, Durst, Schwäche, Azeton-Foetor-ex-ore, Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen, Kussmaulsche Atmung, Benommenheit und Sehstörungen. In weiterer Folge kann es auch zu neurologischen Ausfällen, zum Praecoma diabeticum und zum Coma diabeticum kommen. Zur Diagnostik können trockenchemische Schnelltests zur Bestimmung der Blutglukose und des Urinazetons herangezogen werden. Die Therapie beinhaltet neben der dringenden Volumensubstitution die Senkung des Blutzuckers mittels kontinuierlicher Insulingaben und engmaschiger Kontrollen der Elektrolytwerte und gegebenenfalls deren Korrektur (Berger, 2000).

2.4.2.1 Insulinpumpentherapie und Hyperglykämie

Bei einer Insulinpumpentherapie kann es sehr rasch zu einer Unterbrechung der Insulinzufuhr und damit zu einer hyperglykämischen Entgleisung kommen. Die Ursache kann ein technisches Problem der Pumpe sein, wie zum Beispiel eine leere Batterie oder die Lockerung des Katheters. Aber auch bei der Insulinzufuhr kann es zu Problemen kommen, da das Risiko einer Katheter-Obstruktion bzw. Dislozierung besteht. Wenn keine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers durchgeführt wird, kann es vor allem bei Defekten des Katheters oder bei Infektionen im Katheterbereich schnell zu einer Ketoazidose kommen (Berger, 2000).

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass bei einer guten Einschulung und bei richtigem Umgang mit der Pumpe die Häufigkeit einer Ketoazidose bei einer Insulinpumpentherapie gleich häufig ist wie bei einer Injektionstherapie (Pickup and Keen, 2002, Stadler et al., 2013).

2.5 Spätkomplikationen

2.5.1 Ophthalmologische Komplikationen

Unter den ophthalmologischen Spätkomplikationen versteht man in erster Linie die diabetische Makulopathie und die diabetische Retinopathie. Bei der Makulopathie kommt es aufgrund verschiedener Pathomechanismen zu einer Schädigung der Gefäße des perifoveolaren Kapillarnetzes. Die Störung der Blut-Retina-Schranke führt zu verschiedenen Veränderungen in der Makula, der Stelle des schärfsten Sehens in der Netzhautmitte. Durch eine zunehmende Visusverschlechterung leidet die Lebensqualität des Patienten, eine Erblindung ist aber nicht zu erwarten. Bei der Retinopathie unterscheidet man eine nicht-proliferative diabetische Retinopathie, bei der die Gefäßveränderungen auf das Netzhautniveau beschränkt sind, von der proliferativen diabetischen Retinopathie, bei welcher die Gefäßneubildungen in den Glaskörperraum reichen, was schwere vitreoretinale Veränderungen hervorrufen kann (Berger, 2000).

Die Prävalenz der diabetischen Retinopathie hängt stark von der Laufdauer des Diabetes ab. Sie ist die häufigste Ursache einer Erblindung und eines Glaukoms. Katarakt und andere Erkrankungen des Auges treten bei Menschen mit Diabetes häufiger und früher auf. Um das Risiko ophthalmologischer Spätkomplikationen zu minimieren bzw. das Fortschreiten zu verlangsamen, wird eine optimale Einstellung von Blutzucker und Blutdruck empfohlen.

Die erste Funduskopie bei Erwachsenen und Kindern ≥ 10 Jahre wird innerhalb der ersten fünf Jahre nach Manifestation eines Diabetes mellitus empfohlen. Danach sollte eine jährliche Kontrolle stattfinden (American Diabetes Association, 2012).

2.5.2 Renale Komplikationen

Die häufigste Ursache der terminalen Niereninsuffizienz, welche mitunter eine lebensbedrohliche und letale Spätkomplikation darstellt, ist die diabetische Nephropathie. Eine Verbreiterung der glomerulären Basalmembran ist der erste pathologische Hinweis. Es kommt zu einer erhöhten Permeabilität der Membran, was zum Übertritt auch größerer und negativ geladener Proteine wie Albumin führt. In weiterer Folge werden neue Gefäße gebildet, die zusammen mit den Proteinen und Fibrin das Lumen der Glomerula ausfüllen bis sie hyalinisieren, schrumpfen und ihre Funktion verlieren (Berger, 2000).

Das früheste Stadium ist eine persistierende Albuminurie im Bereich von 30-299 mg/24 h (früher genannt Mikroalbuminurie). Patienten mit höheren Mengen ≥ 300 mg/24 h (früher genannt Makroalbuminurie) haben ein höheres Risiko zur Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz (American Diabetes Association, 2012).

Zu Beginn der diabetischen Nephropathie ist die GFR (glomeruläre Filtrationsrate) normal oder etwas erhöht und es kommt zum Blutdruckanstieg. Bei Normalisierung des Blutdrucks, des Blutzuckers und bei Verzicht auf Rauchen kann das Fortschreiten meistens aufgehalten werden. Bei Progression einer diabetischen Nephropathie ist eine Reduktion der GFR und ein Anstieg des Serumkreatinins zu beobachten (Berger, 2000).

Um das Risiko zu reduzieren bzw. das Fortschreiten zu verlangsamen wird auch hier eine Optimierung der Blutzucker- und Blutdruckeinstellung empfohlen. Bei Typ 1 Diabetiker mit einer Laufdauer von ≥ 5 Jahren sollte jährlich sowohl die Albuminausscheidung im Urin als auch das Serum-Kreatinin untersucht werden. Die Bestimmung des Serum-Kreatinins erlaubt eine Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate und des Stadiums einer chronischen Niereninsuffizienz (American Diabetes Association, 2012).

2.5.3 Kardiale Komplikationen

Hauptsächlich verantwortlich für die hohe Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus sind kardiovaskuläre Ereignisse. Die diabetische Herzerkrankung setzt sich aus Stenosen und Thrombosen der koronaren Gefäße, Hypertonie und Myokardhypertrophie und aus einer autonomen kardialen Neuropathie zusammen (Berger, 2000).

Ein routinemäßiges Screening für eine Herzerkrankung bei asymptomatischen Patienten, bei denen die kardiovaskulären Risikofaktoren behandelt werden können, wird nicht empfohlen. Allerdings sollte bei allen Diabetespatienten jährlich eine Abschätzung der kardiovaskulären Risikofaktoren stattfinden. Dazu gehören Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck, Rauchen, positive Familienanamnese für eine koronare Herzkrankheit und das Vorliegen einer Mikro- oder Markoalbuminurie (American Diabetes Association, 2012).

2.5.4 Diabetische Neuropathien

Bei der diabetischen Neuropathie unterscheidet man mehrere klinische Manifestationsformen. Einerseits die symmetrische Polyneuropathie, die sich unterteilen lässt in eine sensible, sensomotorische und eine autonome Form. Andererseits die fokale und multifokale Neuropathie, die sich an den Hirnnerven, an Stamm und selten an den Extremitäten sowie proximal motorisch (=diabetische Amyotrophie) manifestieren kann (Berger, 2000).

Die am häufigsten auftretenden Neuropathien sind die chronische sensomotorische und die autonome Neuropathie. Obwohl die distale symmetrische Polyneuropathie auf einer Ausschlussdiagnose beruht, sind selten komplexe Untersuchungen notwendig.

Die frühzeitige Erkennung ist aus vielen Gründen sehr wichtig: Erstens können nichtdiabetische, behandelbare Neuropathien bei Diabetikern auftreten. Zweitens existieren verschiedene Behandlungsmöglichkeiten für eine symptomatische diabetische Neuropathie. Drittens können bis zu 50% der peripheren diabetischen Polyneuropathien asymptomatisch verlaufen und zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines diabetischen Fußsyndroms führen. Viertens ist die autonome

Neuropathie, besonders die kardiale autonome Neuropathie, mit erheblicher Morbidität und sogar Mortalität assoziiert.

Patienten mit Diabetes mellitus sollten jährlich auf das Vorliegen einer peripheren diabetischen Neuropathie gescreent werden. Dazu stehen verschiedene Tests wie Nadelstichempfindungen, Vibrationswahrnehmung (mittels Stimmgabel), Überprüfung der Sensibilität der Großzehen und der Metatarsal-Köpfchen mit definiertem Druck (10 g Monofilament) sowie die Überprüfung der Achillessehnenreflexe zur Verfügung. Die Kombination von mehr als einem Test hat eine Erkennungssensitivität von mehr als 87%. Ein Verlust der 10 g – Monofilamentwahrnehmung sowie eine reduzierte Vibrationswahrnehmung stehen für ein erhöhtes Risiko, ein diabetisches Fußsyndrom zu entwickeln.

Symptome und Anzeichen einer diabetischen autonomen Neuropathie sollten regelmäßig während der Anamnese und klinischen Untersuchung eruiert werden. Wichtige klinische Manifestationen sind Ruhetachykardie, Belastungsintoleranz, orthostatische Hypotonie, Verstopfung, Gastroparese, erektile Dysfunktion, neurovaskuläre Dysfunktion und eine reduzierte Wahrnehmung der Hypoglykämie (American Diabetes Association, 2012).

2.5.6 Diabetisches Fußsyndrom

Amputationen und Fußulzera als Folgen einer diabetischen Neuropathie und/oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit sind mitverantwortlich für die Morbidität bei Patienten mit Diabetes. Das Risiko für Ulzera oder Amputationen ist bei vorausgegangener Amputation, Ulcus-Anamnese, peripherer Neuropathie, Fußdeformität, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Sehbehinderung, diabetischer Nephropathie, schlechter Blutzuckereinstellung und Rauchen erhöht. Jährlich sollte eine umfassende Fuß-Untersuchung mit Inspektion, Beurteilung der Fußpulse und Überprüfung des Empfangungsverhaltens durchgeführt werden (American Diabetes Association, 2012).

2.6 Diabetes und assoziierte Erkrankungen

Diabetes mellitus geht mit vermehrtem Auftreten von Funktionsstörungen endokriner Organe einher. Insbesondere betroffen dabei sind die Hypophyse (Funktionsstörung), die Nebenniere (z.B. Morbus Addison), die Schilddrüse (z.B. Hashimoto-Thyreoiditis) und die Gonaden (Amenorrhoe). Ursache dafür ist einerseits die Beeinflussung der Hormonsekretion, welche über metabolische oder diabetesbedingte Veränderungen geschehen kann. Andererseits kann durch eine spezielle endokrine Erkrankung die Entstehung oder der Verlauf eines Diabetes mellitus beeinflusst werden, da es meist zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz kommt. Außerdem gibt es Erkrankungen, bei denen es gleichzeitig zu einem Diabetes mellitus und zu einer anderen Hormonstörung kommt (Berger, 2000).

3 Autoimmunthyreoiditis Hashimoto

3.1 Definition und Ätiopathogenese

Die Thyreoiditis vom Hashimoto-Typ gehört zu den Autoimmunerkrankungen. Durch T-Lymphozyten und Autoantikörper kommt es zur Destruktion des Schilddrüsengewebes (Greten et al., 2010).

Durch den autoimmunologischen Prozess nimmt die Schilddrüsenfunktion immer mehr ab. Initial kommt es zu einer Kompensationsphase mit gesteigerter Stimulation der Schilddrüse und damit verbundenen erhöhten TSH-Werten (TSH = thyreoidstimulierendes Hormon), um den Hormonspiegel der Schilddrüse aufrecht zu erhalten. Im Laufe der Zeit sinkt der T₄-Spiegel (T₄ = Thyroxin) ab, wobei TSH weiter steigt. Dieses Stadium wird als manifeste Hypothyreose bezeichnet, in diesem Stadium kommt es häufig zum ersten Auftreten klinischer Symptome.

Durch genetische Faktoren sowie Umweltfaktoren wird das Erkrankungsrisiko erhöht. Die wichtigsten genetischen Risikofaktoren sind die HLA-DR- und CTLA-4-Polymorphismen, was auch die Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen wie T1DM, der Addison-Krankheit, der perniziösen Anämie und Vitiligo erklärt (Dietel et al., 2012).

3.2 Symptome und Diagnostik

3.2.1 Symptome

Die Erkrankung beginnt eher schleichend. Zu den Symptomen gehören trockene und blasse Haut, vermehrtes Schwitzen, aufgedunsenes Gesicht mit ödematösen Augenlidern, Haarausfall, Obstipation, Gewichtszunahme, Veränderungen der Libido und Fertilität, verminderte Pulsfrequenz, herabgesetztes Schlagvolumen, Bradykardie, Parästhesien und beeinträchtigt Hörvermögen (Dietel et al., 2012).

3.2.2 Diagnostik

Zur Diagnostik kann die TSH-Bestimmung herangezogen werden, wobei ein Wert im Normalbereich eine Hypothyreose nicht ausschließt. Bei einer Erhöhung muss zur Diagnosesicherung der fT_4 -Spiegel (fT_4 = freies Thyroxin) bestimmt werden (Dietel et al., 2012).

Bei der Diagnosefindung ist auch die Bestimmung von Antikörpertitern indiziert. Spezifisch für Hashimoto sind die anti-TPO-Antikörper (Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase) und die Tg-AK (Thyreoglobulin-Antikörper) (Herold, 2012).

Des Weiteren sind bildgebende Verfahren zur Diagnosestellung hilfreich. Mittels Sonografie kann das Volumen bestimmt und das Echomuster beurteilt werden, welches bei der Hashimoto-Thyreoiditis meist echoarm und „tigerfellartig“ ist (Greten et al., 2010).

3.3 Therapie

Eine Autoimmunthyreoiditis mit manifester Hypothyreose wird mit einer LT_4 -Substitution (Levothyroxin) therapiert. Die Dosis ergibt sich aus dem momentanen TSH-Spiegel sowie aus der klinischen Beurteilung. Bei Patienten mit einer Restfunktion der Schilddrüse reichen niedrigere Dosen aus. Ziel ist ein TSH-Wert in der unteren Hälfte des Normalbereiches. Erst nach ca. 3-6 Monaten normalisiert sich der Wert und die Symptome bilden sich zurück (Dietel et al., 2012).

3.4 Diabetes und Autoimmunthyreoiditis Hashimoto

Bei Patienten mit einer manifesten Hypothyreose sind verminderte Glukosewerte im oralen Glukosetoleranztest typisch. Bei Diabetikern führt sie daher zu einer erhöhten Hypoglykämieeigung. Durch eine Substitution von Schilddrüsenhormonen wird die Hypothyreose normalisiert, die Stoffwechsellage

verbessert sich und das Risiko einer Hypoglykämie wird gesenkt. Die Autoimmunthyreoiditis tritt bei Patienten mit T1DM drei bis fünf Mal häufiger auf als bei stoffwechselgesunden Menschen.

Durch die erheblichen Auswirkungen einer Hypothyreose auf den Stoffwechsel sollten mindestens einmal im Jahr die Schilddrüsenfunktion und die für die Autoimmunthyreoiditis spezifischen Antikörper untersucht werden (Schumm-Draeger, 2009).

Die Studie *„Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus – data from a German/Austrian multicentre survey“* zeigte, dass bei 15% der 31.104 Patienten mit T1DM die TPO-Antikörper positiv waren, davon waren 63% weibliche Patienten. Des Weiteren stellte sich heraus, dass die Patienten mit positiven Antikörpern eine signifikant längere Diabetesdauer aufzuweisen hatten. Es wurde kein Unterschied hinsichtlich des Alters, der Insulindosis, des HbA_{1c}-Wertes, des BMIs oder des Auftretens von Hypoglykämien gefunden (Fröhlich-Reiterer et al., 2008).

In der Studie *„Polyendocrinopathy in Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes“* wurde bei 19,6% der 28.671 Patienten positive Thyroid-Antikörper gescreent, auch hier mit weiblicher Dominanz (62%) (Warncke et al., 2010).

In einer weiteren Studie wurden 491 Kinder mit T1DM auf Antikörper für eine Hashimoto-Thyreopathie untersucht. Bei 161 Kindern war mindestens ein organspezifischer Autoantikörper nachzuweisen, davon waren bei 122 Kindern (24,8%) positive TPO-Antikörper zu finden. 15 von diesen 122 Kindern (12,3%) waren an einer Autoimmunthyreoiditis erkrankt (Triolo et al., 2011).

Die Studie *„Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease in Children with Type 1 Diabetes Mellitus: Clinical and HLA-Genotyping Results“* beschäftigte sich mit einer Gruppe von 38 Kindern. In 29% wurden TPO-Antikörper und in 23% Tg-Antikörper nachgewiesen (Ergür et al., 2010).

In Deutschland beschäftigte sich eine Studie mit dem Zusammenhang positiver GAD-Antikörper und dem Risiko einer Autoimmunthyreoidits (AIT). Bezüglich Schilddrüsenantikörper wurden 335 Kinder und Erwachsene zu Beginn der Studie und danach jährlich bis zu 15 Jahre lang untersucht. Zu Beginn lag eine AIT in 15 der 335 Patienten (4,5%) mit weiblicher Dominanz vor. Am Ende der Studie entwickelten 20,9% positive Antikörper, in 9% wurde eine AIT diagnostiziert. 24 der 244 Patienten mit positiven GAD-AK erkrankten an AIT, im Vergleich dazu entwickelten nur 5 der 97 Patienten mit negativen GAD-Antikörpern eine AIT. Aufgrund der Ergebnisse sollte ein besonderes Augenmerk auf die T1DM-Patienten mit positiven GAD-Antikörpern gelegt werden, diese könnten ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Autoimmunthyreoidits haben (Kordonouri et al., 2011).

Es wird empfohlen, bei Kindern kurze Zeit nach der Diagnosestellung des T1DM ein Antikörperscreening bezüglich Schilddrüse durchzuführen. Auch die TSH-Konzentration sollte bestimmt werden. Bei einem Normalbefund sollten Nachkontrollen alle 1-2 Jahre erfolgen (American Diabetes Association, 2012).

4 Zöliakie

4.1 Definition und Ätiopathogenese

Zöliakie, auch glutensensitive Enteropathie genannt, ist häufig die Ursache einer Malabsorption von verschiedenen Nahrungsbestandteilen (Dietel et al., 2012).

Ätiologisch sind Umweltfaktoren, genetische Faktoren und immunologische Faktoren maßgeblich an der Entstehung dieser Erkrankung beteiligt. Gliadin, ein Bestandteil des Glutens, welches in Weizen, Gerste und Roggen vorkommt, bewirkt bei Zöliakiepatienten innerhalb weniger Stunden nach Ingestion morphologische Schleimhautveränderungen im Bereich des Dünndarms. Immunologisch können IgA-Antigliadin-Antikörper, IgA-Antiendomysium-Antikörper und IgA-Antitransglutaminase-Antikörper im Serum detektiert werden. Bei positivem Antikörpertest wird zu einer Biopsie der Dünndarmschleimhaut geraten. Auch genetische Faktoren spielen eine große Rolle bei der Entstehung dieser Erkrankung. Es zeigt sich eine familiäre Häufung, außerdem exprimieren die meisten Zöliakiepatienten HLA-DQ2 und HLA-DQ8. Nur wenige Menschen mit diesen Allelen erkranken an Zöliakie, fehlen diese jedoch, kann die Erkrankung ausgeschlossen werden (Dietel et al., 2012).

4.2 Symptome und Diagnostik

4.2.1 Symptome

Die ersten Symptome können schon im Kindesalter bei der Ergänzung der Nahrung mit Getreideprodukten erscheinen. Die Krankheitszeichen können sich in den darauffolgenden Jahren wieder bessern, oder sie persistieren. Die Erstmanifestation kann aber auch erst im Erwachsenenalter stattfinden (Dietel et al., 2012).

Zu den Symptomen einer Zöliakie gehören Gewichtsabnahme oder Schwierigkeiten bei der Gewichtszunahme, Wachstumsprobleme, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Mangelernährung, gastrointestinale Probleme sowie

ungeklärte Hypoglykämien oder schwankende Blutzuckerwerte (American Diabetes Association, 2012).

4.2.2 Diagnostik

Das Screening einer Zöliakie beinhaltet die Bestimmung der Gewebstransglutaminase- und antiendomysialen Antikörper. Anschließend erfolgt bei positiven Antikörpern eine Dünndarmbiopsie (American Diabetes Association, 2012).

Als gesichert kann die Diagnose jedoch nur angesehen werden, wenn sich unter glutenfreier Diät sowohl die Symptome als auch die morphologischen Veränderungen zurückbilden. Falls anfangs Antikörper nachgewiesen wurden, sollten auch diese bei glutenfreier Diät wieder allmählich verschwinden (Dietel et al., 2012).

4.3 Therapie

Die Therapie ist eine lebenslange strikte glutenfreie Diät, das heißt Gerste, Roggen und Weizen sollten nicht verzehrt werden. Mais, Reis und Hirse sind möglich (Dietel et al., 2012).

4.4 Diabetes und Zöliakie

Die Zöliakie ist assoziiert mit Dermatitis herpetiformis, T1DM, IgA-Mangel, Down-Syndrom und Turner-Syndrom. Klinisch von großer Bedeutung ist der Zusammenhang mit T1DM. Bei Auftreten einer schweren wässrigen Diarrhö und/oder nicht erklärbaren Mangelzuständen sollte beim Diabetiker immer auch an das Vorliegen einer Zöliakie gedacht werden (Dietel et al., 2012). Die Assoziation zwischen Zöliakie und Diabetes mellitus ist auf eine HLA-Klasse-II-Region zurückzuführen (Berger, 2000).

In einer sizilianischen Studie wurden 492 Patienten mit T1DM in Bezug auf Zöliakie untersucht. Die durchschnittliche Diabetesdauer betrug 13 Jahre. Bei 22 Patienten (4,5%) konnte eine Zöliakie diagnostiziert werden. Eine aktive Suche nach dem Vorhandensein von Zöliakie nach Diagnose eines T1DM wird in dieser Untersuchung befürwortet (Greco et al., 2013).

Die Studie *„Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus – data from a German/Austrian multicentre survey“* zeigte neben der Assoziation von T1DM und Hashimoto, dass von den 31.104 Diabetikern 55% mindestens einmal für das Vorliegen einer Zöliakie gecheckt wurden. Bei 11% konnten positive Antikörper detektiert werden, diese Patienten hatten einen frühen Diabetesbeginn (im Durchschnitt mit 7,5 Jahren verglichen mit 8,1 Jahren) sowie eine signifikant längere Laufdauer des Diabetes (durchschnittlich 5,5 Jahre verglichen mit 4,9 Jahren) (Fröhlich-Reiterer et al., 2008).

In der Studie *„Polyendocrinopathy in Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes“* wurden bei 10,7% der 28.671 Patienten positive Antikörper gegen die Gewebstransglutaminase gefunden, verbunden mit einer längeren Erkrankungsdauer des Diabetes (Warncke et al., 2010).

In einer weiteren Studie konnten bei 11,6% der 491 untersuchten Kinder mit T1DM positive Autoantikörper gegen die Gewebstransglutaminase detektiert werden. Von diesen Kindern waren 24,6% an Zöliakie erkrankt (Triolo et al., 2011).

In einer türkischen Studie wurden 38 Kinder im Alter von 1,5 bis 16,8 Jahren mit T1DM untersucht. Drei (7,8%) dieser 38 Kinder waren an Zöliakie erkrankt (Ergür et al., 2010).

„Screening for coeliac disease in type 1 diabetes“ beinhaltet 26 Studien von Kindern mit T1DM in der Zeit von 1984 bis 2002. Die durchschnittliche Häufigkeit des Auftretens einer Zöliakie betrug 4,5%. (Holmes, 2002).

Laut einem Artikel der Zeitschrift *Endocrine*, in dem einige Studien zusammengefasst wurden, könnten potenzielle Zöliakie-Patienten mit einem T1DM und häufigen Hypoglykämien von einer glutenfreien Diät profitieren, da der Insulinbedarf unter einer solchen Diät ansteigen sollte (Marchese et al., 2012).

Bei Kindern sollten kurz nach der Diagnose des T1DM die Gewebstransglutaminase- und antiendomysialen Antikörper bestimmt sowie auch der gesamte Serum-IgA-Spiegel dokumentiert werden. Empfohlen wird eine Testung bei Kindern mit Wachstumsstörungen, verminderter Gewichtszunahme bzw. Gewichtsabnahme, Durchfall, Blähungen, Bauchschmerzen oder Anzeichen einer Malabsorption sowie häufigen Unterzuckerungen und nicht erklärbarer Verschlechterung der Blutzuckereinstellung. Des Weiteren sollte eine Überweisung an einen Gastroenterologen in Betracht gezogen werden (American Diabetes Association, 2012).

5 Perniziöse Anämie

5.1 Definition und Ätiopathogenese

Unter einer perniziösen Anämie, auch Perniziosa oder Morbus Biermer genannt, versteht man eine megaloblastäre Anämie, bei der ein Mangel an Intrinsic Factor zu einem Vitamin-B₁₂-Mangel führt (Greten et al., 2010).

Aufgrund autoimmunologischer Prozesse kommt es zu Veränderungen in der Magenschleimhaut. Nachweisbar sind Autoantikörper gegen Parietalzellen und Intrinsic Factor. Durch den Mangel an Intrinsic Factor kann kein Vitamin B₁₂ mehr aufgenommen werden. Dadurch entstehen DNA-Synthesedefekte der Schleimhäute und Nervenscheiden sowie Synthesedefekte in allen drei Reihen der Hämatopoese und letztendlich kommt es zur Panzytopenie (Greten et al., 2010).

5.2 Symptome und Diagnostik

5.2.1 Symptome

Typisch sind Anämiesymptome mit Schwäche, Schwindel, Tachykardie und Luftnot sowie gastrointestinale Symptome. Hinzu kommt die funikuläre Myelose, welche die Symptome der neurologischen Manifestation zusammenfasst (Greten et al., 2010).

5.2.2 Diagnostik

Die Diagnose erfolgt grundsätzlich anhand des Blutbildes und bei Unklarheiten anhand von Knochenmarkausstrichen. Bei manifestem Vitamin-B₁₂-Mangel ist es notwendig, die Ursache zu finden. Eine Bestimmung des Anti-Intrinsic-Factor-Antikörper-Titers ist spezifisch für eine Perniziosa und sichert die Diagnose. Eine Gastroskopie zur Diagnosesicherung ist nicht notwendig, da Patienten mit einer

perniziösen Anämie aber ein erhöhtes Magenkarzinom- und kolorektales Adenokarzinom-Risiko haben, werden regelmäßige Kontrollen empfohlen (Greten et al., 2010).

Die Anti-GPC-AK (antigastric parietal cell antibodies) sind speziell in den frühen Stadien der Erkrankung erhöht. Sie sind unspezifisch und können auch bei anderen Autoimmunerkrankungen wie bei Diabetes nachgewiesen werden (Andres and Serraj, 2012).

5.3 Therapie

Die therapeutische Intervention erfolgt mit Hydroxycobalamin. Bei adäquater Behandlung besteht eine gute Prognose, wobei aber bereits bestehende fortgeschrittene neurologische Symptome nicht reversibel sind. Bei einem Eisenmangel ist eine zusätzliche Eisensubstitution sinnvoll (Greten et al., 2010).

5.4 Diabetes und perniziöse Anämie

Die Entwicklung einer perniziösen Anämie scheint genetisch determiniert zu sein. Hinweise dafür sind das gleichzeitige Auftreten in der Familie sowie die Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen. Diese treten somit gehäuft bei Patienten mit perniziöser Anämie oder bei Verwandten dieser auf. Die Autoimmunerkrankungen können vor oder nach der Krankheitsmanifestation auftreten. Häufig assoziierte Autoimmunerkrankungen sind T1DM, Hashimoto-Thyreoiditis und Vitiligo. Des Weiteren sind Sjögren-Syndrom, Zöliakie und Morbus Addison häufig beschrieben (Andres and Serraj, 2012).

Die Häufigkeit des Auftretens der perniziösen Anämie aber auch der Autoimmungastritis ist bei Patienten mit T1DM um das 3- bis 5-fache erhöht. Perniziosa kann als Endstadium der autoimmunen Gastritis durch den Vitamin B12-Mangel betrachtet werden. 10% der Patienten mit Autoimmungastritis sind prädisponiert zur Entwicklung eines Magenkarzinoids oder eines Adenokarzinoms.

Aufgrund der hohen Prävalenz bei Patienten mit T1DM und dieser möglichen negativen Auswirkungen kann man das Screening, die frühe Diagnosestellung, eine regelmäßige Überwachung durch eine Gastroskopie sowie die Behandlung gut begründen (De Block et al., 2008).

In einer belgischen Studie wurden die Sera von 399 Patienten mit T1DM auf ICA, IA-2-AK, GAD-AK, PCA (parietal cell antibodies), AAA (anti-adrenal antibodies), EmA-IgA (endomysial antibodies), und TPO-AK getestet. Bei 18% der Patienten waren PCA's nachweisbar, ohne Tendenz zum weiblichen Geschlecht. 2,5% der Patienten wurden gegen perniziöse Anämie behandelt. Die Untersuchung ergab auch eine Assoziation zwischen positivem PCA-Nachweis und GAD-AK sowie TPO-AK (De Block et al., 2001).

In einer weiteren Studie wurden 63 Patienten, die sowohl an T1DM als auch an einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung leiden, auf perniziöse Anämie untersucht. Bei einem Patienten wurde schon zuvor eine perniziöse Anämie diagnostiziert. Drei Patienten wiesen einen niedrigen B12-Gehalt sowie positive IF-Antikörper auf, was die Diagnose der Perniziosa bestätigte. Die Prävalenz von perniziöser Anämie dieser Patientengruppe war 6,3%. Patienten mit T1DM und gleichzeitigem Vorliegen einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer perniziösen Anämie (Perros et al., 2000).

De Block et al. beschäftigten sich mit der hohen Prävalenz des Auftretens von autoimmunen Magenerkrankungen bei PCA-positiven Patienten mit T1DM. Die Untersuchung ergab, dass die Parietalzell-Antikörper bei 104 (20,9%) der 497 Patienten positiv waren. In der PCA-positiven Patientengruppe wurde bei 10,5% eine perniziöse Anämie nachgewiesen (De Block et al., 1999).

In der Studie *„Gastric Autoimmunity in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: A Prospective Study“* wurden 97 Kinder und Jugendliche mit T1DM auf das Vorhandensein von PCA-Antikörpern, Tg-Antikörper, TPO-Antikörper und GAD-Antikörper untersucht. Bei 7,22% konnten positive PCA-Antikörper nachgewiesen werden. Vier Jahre später wurden 84,5% der Kinder und Jugendlichen ein weiteres Mal überprüft, was zu einem positiven Ergebnis der

PCA-Antikörper in 7,21% führte. Auffällig war bei diesen Patienten eine Erhöhung der Schilddrüsen-Autoantikörper (Kakleas et al., 2012).

Meine Literaturrecherche zu dieser Assoziation ergab auch einen Fallbericht einer Dame mit einem T1DM, die gleichzeitig eine chronische Schilddrüsenerkrankung, Vitiligo und eine perniziöse Anämie entwickelte und daraufhin die Diagnose eines polyglandulären Autoimmunsyndroms Typ 3 gestellt wurde (Suzuki et al., 2004).

6 Morbus Addison

6.1 Definition und Ätiopathogenese

Beim Morbus Addison, auch primäre Nebennierenrindeninsuffizienz oder Hypokortisolismus bezeichnet, kommt es zu einer unzureichenden Produktion an Steroidhormonen. Es besteht ein Glukokortikoidmangel. Dieser entsteht entweder infolge einer Erkrankung der Nebenniere, durch eine verminderte hypophysäre ACTH-Sekretion oder er ist hypothalamischer Ursache.

Der Mangel an Gluko- und Mineralkortikoiden ist zu 75% autoimmunologisch bedingt (Nachweis von Autoantikörpern) und zu 20% ist die Ursache eine stattgehabte Tuberkulose. Weitere Ursachen stellen Pilzinfektionen, Hämorrhagien, Sarkoidose oder Metastasen dar (Greten et al., 2010).

6.2 Symptome und Diagnostik

6.2.1 Symptome

Das klinische Bild kommt meist erst sehr spät zum Vorschein. Zu den Symptomen des Morbus Addison gehören Frieren, Schwäche, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Muskel- und Gelenksschmerzen, arterielle Hypotonie und eine Hyperpigmentierung der Haut und Schleimhäute. Bei Belastung kann es zu einer akuten Dekompensation mit Hypoglykämie, Exsikkose, Fieber, Bewusstseinsstörungen, Somnolenz und Koma kommen (Addisonkrise) (Greten et al., 2010).

6.2.2 Diagnostik

Die Diagnosestellung kann anhand von Blutbild, ACTH-Kurztest oder mittels bildgebender Verfahren erfolgen. Der ACTH-Test wird zur Diagnosesicherung herangezogen. Sind keine spezifischen Antikörper der Nebennierenrinde

nachweisbar, sollte eine Computertomografie der Nebennierenregion durchgeführt werden (Greten et al., 2010).

Spezifische Antikörper für einen Morbus Addison sind Antikörper gegen die Nebennierenrinde und CYP21A2-Antikörper (Böhm et al., 2009).

6.3 Therapie

Die Therapie besteht aus einer dauerhaften Glukokortikoidsubstitution. Im Falle einer Addisonkrise sollte der Glukokortikoidspiegel erhöht und Natrium sowie Flüssigkeit substituiert werden (Greten et al., 2010).

6.4 Diabetes und Morbus Addison

Beim Großteil der Patienten mit Morbus Addison ist die Ursache autoimmunologisch bedingt und daher auch häufig mit anderen Autoimmunerkrankungen wie Gonadeninsuffizienz, Hyperthyreose, Hypothyreose, Hashimoto-Thyreoiditis, Diabetes mellitus, Vitiligo, Hypoparathyreoidismus, Anazidität des Magens und perniziöser Anämie assoziiert. Das Auftreten des Morbus Addison zusammen mit autoimmunologisch bedingten endokrinen Erkrankungen nennt man auch Schmidt-Syndrom.

Ein Kennzeichen der Patienten mit Diabetes mellitus und Morbus Addison ist die Erhöhung der Insulinsensitivität. Die Patienten benötigen wenig Insulin und neigen eher zu Hypoglykämien. Nach Substitution von Glukokortikoiden steigt der Bedarf an Insulin wieder an und das Hypoglykämierisiko nimmt ab (Berger, 2000).

In einer amerikanischen Studie wurden 491 Kinder mit T1DM bezüglich assoziierter Autoimmunerkrankungen untersucht. Bei fünf Kindern (1%) konnten positive Antikörper gegen die 21-Hydroxylase nachgewiesen werden. Ein Kind davon war an Morbus Addison erkrankt (Triolo et al., 2011).

Eine weitere Studie beschäftigte sich mit der Frage, ob Kinder mit T1DM auf Morbus Addison gescreent werden sollen. Von den 150 Kindern, bei denen eine Testung der Antikörper durchgeführt wurde, konnte bei drei Kindern (2%) ein positiver Nachweis festgestellt werden. Ein Routinescreening wurde in dieser Studie nicht empfohlen, eine Untersuchung sollte nur bei klinischem Verdacht in Betracht gezogen werden (Babiker et al., 2011).

Mit einer ähnlichen Fragestellung beschäftigte sich eine Studie mit einem Umfang von 95 T1DM-Patienten, die unter rezidivierenden unerklärbaren Hypoglykämien litten. Bei einem Patienten konnte ein Morbus Addison diagnostiziert werden. Da bei Patienten mit T1DM rezidivierende Hypoglykämien oft den einzigen Hinweis auf einen Morbus Addison geben, wird in solchen Fällen durchaus zu einer Untersuchung geraten (Likhari et al., 2007).

7 Vitiligo

7.1 Definition und Ätiopathogenese

Vitiligo, auch Weißfleckenkrankheit genannt, zählt zu den erworbenen Erkrankungen. Vitiligo ist eine systemische Erkrankung, bei der aufgrund des apoptotischen Zelltods der Melanozyten Pigmentstörungen entstehen, welche sich als weiße Flecken auf der Haut zeigen und die Tendenz zur herdförmigen Ausbreitung besitzen (Rassner, 2009).

Die Ätiopathogenese ist noch weitgehend ungeklärt. Es besteht eine genetische Disposition, die Krankheit tritt daher familiär gehäuft auf. Auffällig sind eine HLA-Assoziation sowie eine Erstmanifestation nach einer starken UV-Belastung bzw. mechanischer Schädigung der Haut (Rassner, 2009).

Autoimmunmechanismen wie Pigmentzell-Autoantigene und Antipigmentzell-Antikörper, neurogene Faktoren, Selbstzerstörung wie Enzymdefekte oder Wachstumsfaktorenmangel kommen als denkbare Ursachen in Frage (Rassner, 2009).

7.2 Symptome und Diagnostik

7.2.1 Symptome

An der Haut sind linsengroße, runde bis ovale weiße Flecken mit scharfer Begrenzung erkennbar. Aufgrund von Größenwachstum und Konfluenz können großflächige Herde entstehen. Prädilektionsstellen sind Hände, Gesicht und die Genitoanalregion. Der Befall kann lokalisiert mit wenigen Herden, generalisiert mit dem Befall mehrerer Regionen oder universell mit dem Befall der gesamten Haut auftreten (Rassner, 2009).

7.2.2 Diagnostik

Die Diagnose setzt sich aus der Anamnese, dem klinischen und dem histologischen Bild mit dem Fehlen von Melanozyten mit einer geringen Entzündungsreaktion zusammen (Rassner, 2009).

7.3 Therapie

Eine ursächliche Therapiemöglichkeit ist bislang noch nicht bekannt. Zur Verfügung stehen eine antiphlogistisch-immunsuppressive Therapie, Lokalkortikoide, Re- oder Depigmentierung oder eine Abdeckung mit hautfarbenem wasserfestem Make-up. Prinzipiell wird ein prophylaktischer intensiver Lichtschutz empfohlen (Rassner, 2009).

7.4 Diabetes und Vitiligo

Zu den bereits bekannten assoziierten Erkrankungen von Vitiligo zählen Autoimmunerkrankungen wie z.B. Lupus erythematoses und systemische Sklerodermie, Erkrankungen mit Autoimmunphänomenen wie Alopezia areata, Atopie, Schilddrüsenerkrankungen, T1DM, perniziöse Anämie und Morbus Addison sowie maligne Erkrankungen wie das maligne Melanom und maligne Lymphome (Rassner, 2009).

Eine japanische Studie konnte zeigen, dass bei 27 der 133 Patienten (20,3%) mit Vitiligo gehäuft andere Autoimmunerkrankungen auftraten, vor allem die autoimmunologisch bedingte Schilddrüsenerkrankungen (Hashimoto und Morbus Basedow) und Alopezia areata (Narita et al., 2011).

Wie in Kapitel 5.4 schon erwähnt liegt ein Fallbereich vor, bei dem eine Dame mit T1DM gleichzeitig Vitiligo, eine chronische Thyreoiditis und eine perniziöse Anämie entwickelte (Suzuki et al., 2004).

Größere Studien zum gleichzeitigen Auftreten von Vitiligo und Diabetes mellitus liegen nicht vor, ein Zusammenhang dieser beiden Erkrankungen wird jedoch vermutet, weshalb die Häufigkeit der Assoziation mit einem Diabetes mellitus in der Diabetesambulanz Graz von Interesse war.

8 Methodik der Datenerhebung

Für diese Studie wurde die Methode einer retrospektiven Datenanalyse mit anschließender deskriptiver Statistik anhand von Routinedaten aus den bestehenden Patientenkarteen der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz gewählt.

Nach positivem Ethikantrag wurden die Krankengeschichten von 615 Patienten mit T1DM, welche in der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz in Betreuung sind, gesichtet. Anhand der in der Ambulanz angelegten Patientenkarteen und elektronischen Krankenakten wurden relevante Daten erhoben.

Erfasst wurden allgemeine personenbezogene und diabetesbezogene Daten und Daten hinsichtlich weiterer Autoimmunerkrankungen.

Personenbezogene Daten waren Geburtsdatum bzw. Alter in Jahren, Geschlecht (männlich, weiblich), Größe, Gewicht und Body-Mass-Index.

Diabetesbezogene Daten waren Zeitpunkt der Erstdiagnose des T1DM bzw. Diabeteslaufdauer in Jahren, vorhandene diabetesspezifische Antikörper, die Form der Insulintherapie, diabetische Spätschäden, der letzte dokumentierte HbA_{1C}-Wert in mmol/mol sowie die Familienanamnese. Bei den Spätschäden wurden diabetische Augenveränderungen (Retinopathie, Makulopathie), periphere Neuropathien mit diabetischem Fußsyndrom und diabetische Nephropathien erhoben. Auch schwere Hypoglykämien (Unterzuckerungen mit notwendiger Fremdhilfe) bzw. Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen sowie Ketoazidosen wurden erfasst.

Hinsichtlich potentiell vorhandener Autoimmunphänomene wurden das Vorhandensein einer Autoimmunthyreoditis Hashimoto und die dazu spezifischen TPO-Antikörper, die Diagnose einer Zöliakie mit den dazu spezifischen Gewebstransglutaminase-Antikörpern, das Vorhandensein eines Morbus Addison, einer perniziösen Anämie sowie eines Vitiligo überprüft. Auch das Vorliegen anderer Autoimmunerkrankungen wurde erfasst.

Anschließend wurden die Daten anonymisiert und mittels Excel-Funktionen ausgewertet. Es wurde erhoben, wie viele Patienten zusätzliche Autoantikörper

aufwiesen und verschiedene Parameter wie Diabeteslaufdauer oder HbA_{1c}-Wert mit der gesamten Kohorte verglichen.

Die erhobenen Daten wurden einer Überprüfung auf Normalverteilung unterzogen und anschließend auf ihre Signifikanz hin überprüft.

Zur Signifikanzprüfung wurde ein T-Test durchgeführt, wobei ein p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant angesehen wurde.

9 Ergebnisse

9.1 Allgemeiner Teil

Es wurden 615 Patienten untersucht, davon waren 55% (n=339) männlich und 45% (n=276) weiblich. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über das durchschnittliche Alter, das Geschlecht, die durchschnittliche Diabeteslaufdauer, die Familienanamnese, den HbA_{1C}-Wert und über die Therapie der Gesamtteilnehmer im Vergleich zu den Patienten mit und ohne zusätzlichen AI-Erkrankungen.

		Gesamt	Pat. ohne zusätzl. AI-Erkrankung	Pat. mit zusätzl. AI-Erkrankung
Alter in Jahren		43±14	44±14	41±15
Geschlecht	männl.	55%	59%	16%
	weibl.	45%	41%	84%
Laufdauer		21±14	21±14	22±12
Familienanamnese	pos.	24%	25%	16%
	neg.	76%	75%	84%
HbA_{1C}-Wert		64±17 mmol/mol	64±17 mmol/mol	64±16 mmol/mol
Therapie	CSII	22%	21%	31%
	MDI	76%	77%	69%
	Andere Therapie oder n.b.	2%	2%	0%

Tabelle 2: Übersicht der allgemeinen Daten der Gesamtteilnehmer im Vergleich zu den Patienten mit und ohne zusätzlichen AI-Erkrankungen. Das Alter, die Laufdauer und der HbA_{1C}-Wert sind Durchschnittswerte.

Das mittlere Patientenalter der Gesamtteilnehmer betrug 43±14 Jahre (19-88 Jahre). Beim Geschlecht ist eine deutliche weibliche Dominanz (84%) bei den Patienten mit zusätzlichen AI-Erkrankungen zu sehen. Die längste Diabeteslaufdauer betrug 74 Jahre bei einem Patientenalter von 79 Jahren. Bezüglich Familienanamnese und HbA_{1C}-Wert sind alle drei Gruppen ähnlich verteilt.

Des Weiteren ist die prozentuelle Verteilung der antidiabetischen Therapie ersichtlich. In die Gruppe „Andere Therapie oder n.b.“ fallen Patienten mit keiner oder nicht bekannten Insulintherapie. In einem Fall lag eine Nieren-Pankreas-Transplantation vor.

9.2 Spezieller Teil

9.2.1 Verteilung der Diabetes-Antikörper

In Tabelle 3 ist die prozentuelle Verteilung der Diabetes-Antikörper ersichtlich.

		Gesamt	Pat. ohne zusätzl. AI-Erkrankung	Pat. mit zusätzl. AI-Erkrankung
Diabetes-AK	pos.	17%	16%	24%
	neg.	8%	8%	9%
	n.b.	75%	76%	67%

Tabelle 3: Verteilung der Diabetesantikörper

9.2.2 Verteilung der zusätzlichen AI-Antikörper

Insgesamt konnten bei 8% AI-Antikörper (TPO-AK und IgA-TG-AK) nachgewiesen werden. Bezogen auf die Gesamtpopulation leiden 9% an einer zusätzlichen AI-Erkrankung (Hashimoto, Zöliakie und/oder Vitiligo).

Die genaue Verteilung der Schilddrüsenperoxidase-Antikörper und der IgA-Transglutaminase-Antikörper ist in den Abbildungen 1 und 2 ersichtlich.

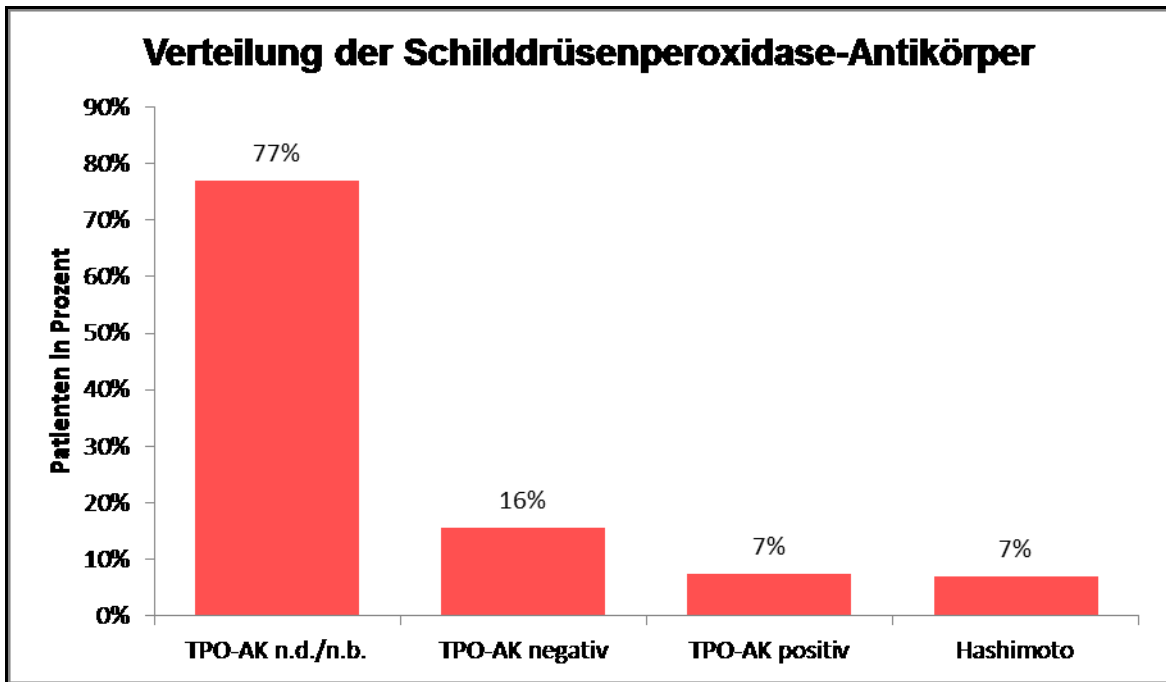


Abbildung 1: Prozentuelle Aufteilung der Patienten mit n.d. (nicht durchgeführten) / n.b. (nicht bekannten) TPO-AK, negativen und positiven TPO-AK bzw. den Anteil der an Hashimoto erkrankten Patienten jeweils bezogen auf die Gesamteilnehmer.

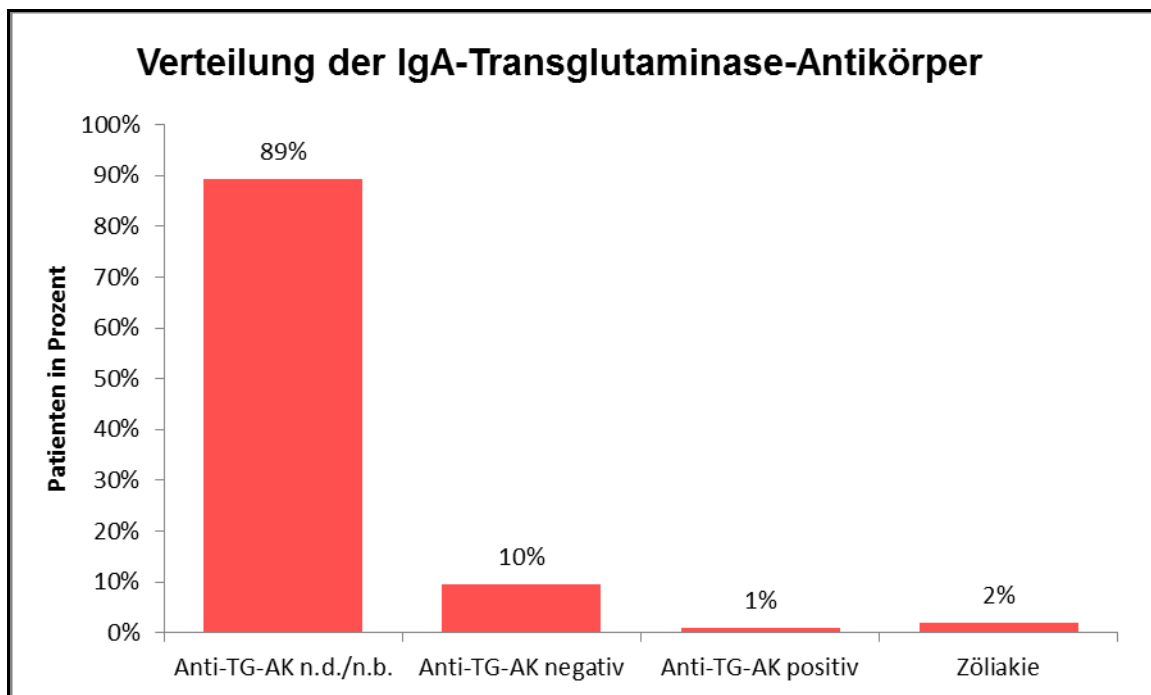


Abbildung 2: Prozentuelle Aufteilung der Patienten mit n.d. (nicht durchgeführten) / n.b. (nicht bekannten) Anti-TG-AK, negativen und positiven Anti-TG-AK bzw. den Anteil der an Zöliakie erkrankten Patienten jeweils bezogen auf die Gesamteilnehmer.

9.2.3 Verteilung der HbA_{1c}-Werte

Zur besseren Darstellung der Verteilung der HbA_{1c}-Werte wurden Gruppen gebildet. Die genaue Aufteilung in Prozent ist in den Abbildungen 3 und 4 zu sehen.

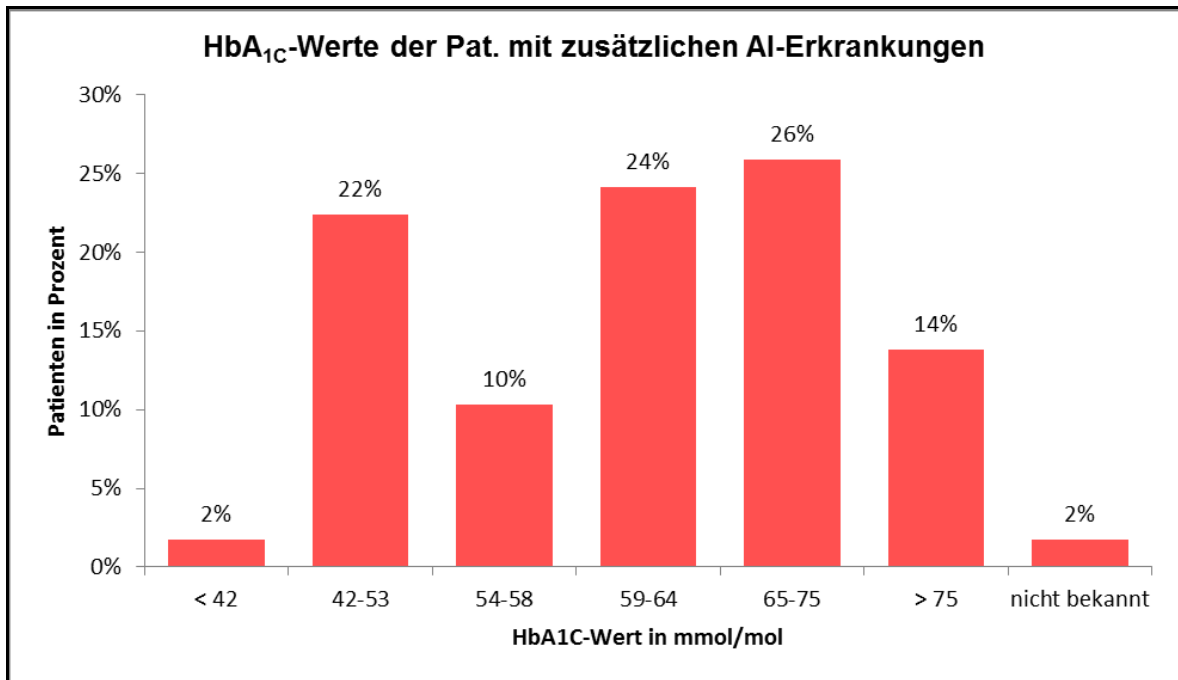


Abbildung 3: Verteilung der HbA_{1c}-Werte der Patienten mit zusätzlichen Autoimmunerkrankungen.

Der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert der Patienten mit zusätzlichen AI-Erkrankungen betrug 64 ± 16 mmol/mol (40-108 mmol/mol).

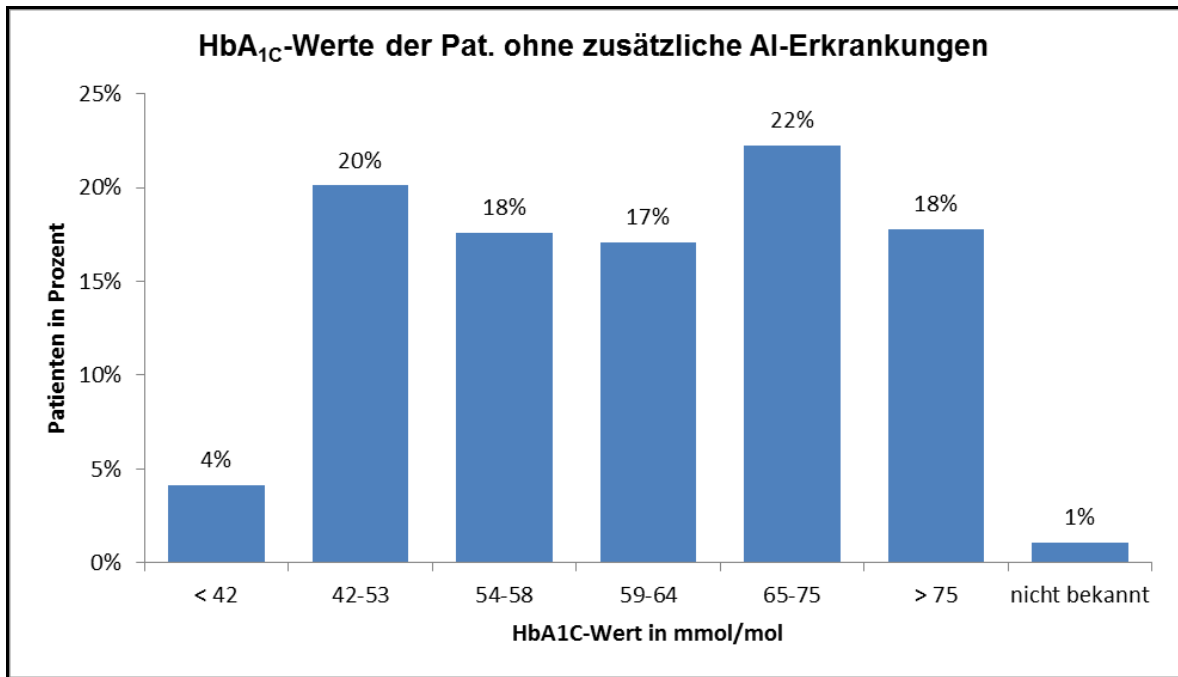


Abbildung 4: Verteilung der HbA_{1C}-Werte der Patienten ohne zusätzliche AI-Erkrankungen.

Der mittlere HbA_{1C}-Wert der Patienten ohne zusätzliche AI-Erkrankungen war 64 ± 17 mmol/mol (28-159 mmol/mol).

9.2.4 Unterschiede in der Diabeteslaufdauer

Zur Darstellung der Laufdauer wurden die Werte ebenfalls in Gruppen eingeteilt. Zum Vergleich der Patienten mit und ohne zusätzliche AI-Erkrankungen siehe Abbildungen 5 und 6.

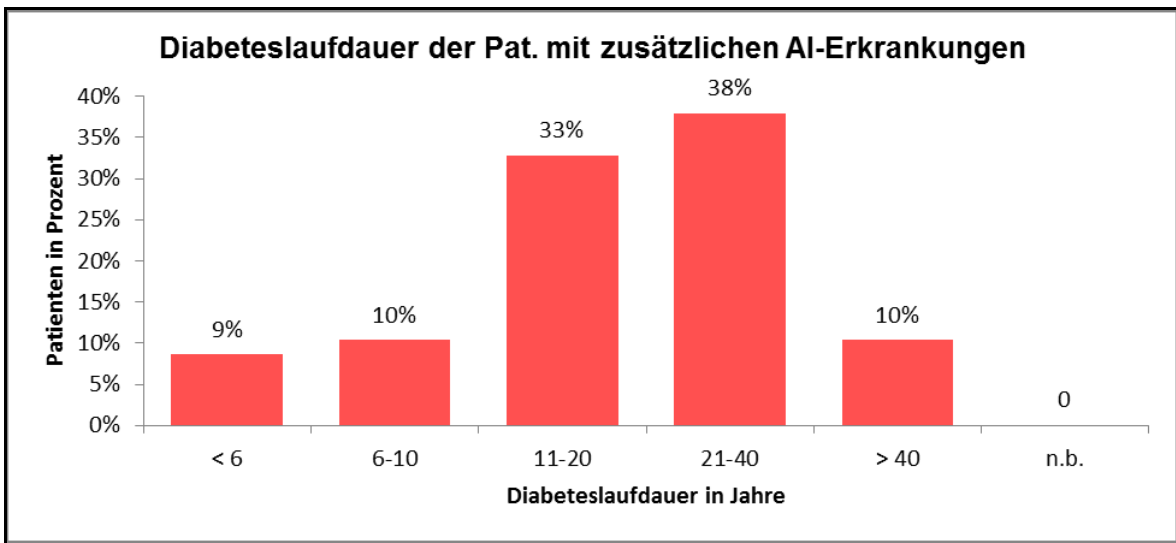


Abbildung 5: Diabeteslaufdauer der Patienten mit zusätzlichen Autoimmunerkrankungen.

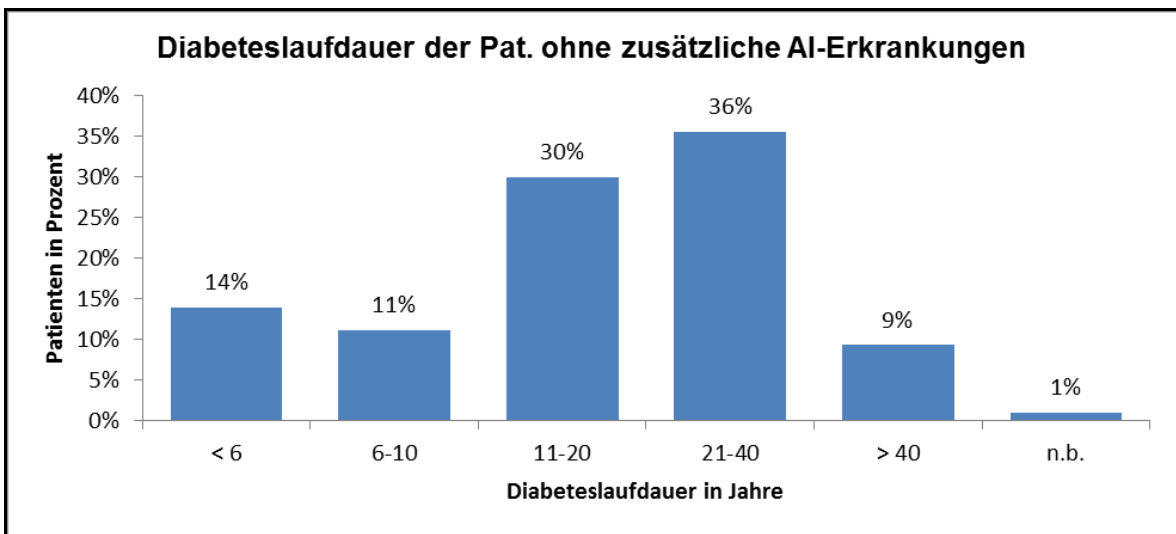


Abbildung 6: Diabeteslaufdauer der Patienten ohne zusätzliche Autoimmunerkrankungen.

Die durchschnittliche Diabeteslaufdauer der Patienten mit zusätzlichen AI-Erkrankungen betrug 22 ± 12 Jahre (1-50 Jahre). Bei den Patienten ohne zusätzliche AI-Erkrankungen betrug die mittlere Laufdauer 21 ± 14 Jahre (0-74 Jahre). Der T-Test ergab einen Wert von $p=0,89$.

9.2.5 Altersverteilung

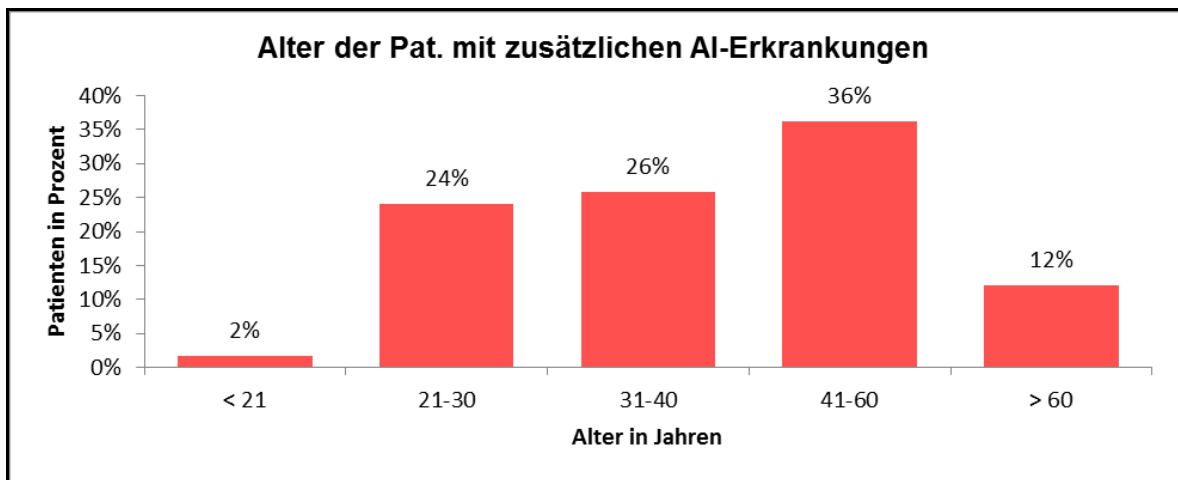


Abbildung 7: Verteilung des Alters der Patienten mit zusätzlichen Autoimmunerkrankungen.

Der Mittelwert des Alters aller Patienten mit zusätzlichen AI-Erkrankungen betrug 41 ± 14 Jahre (20-82 Jahre).

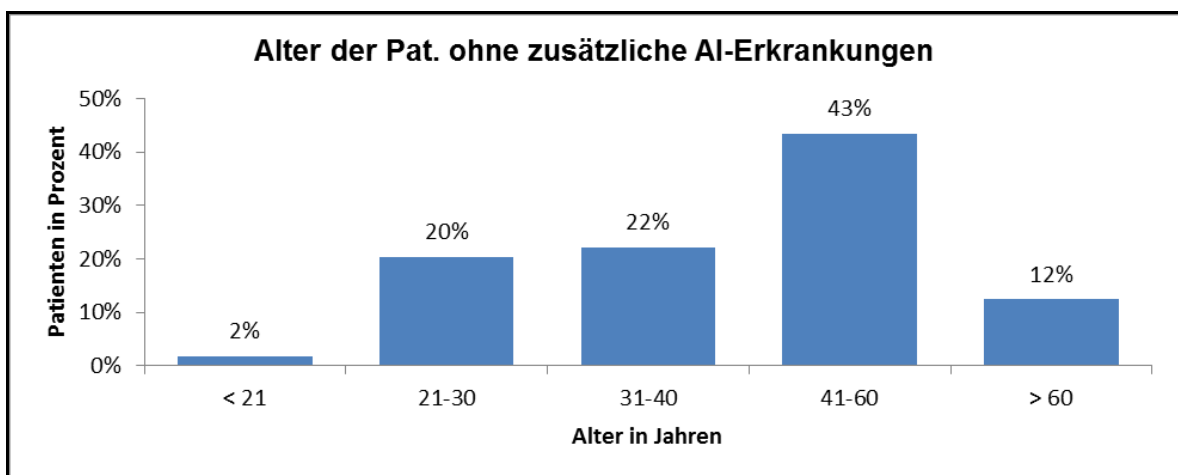


Abbildung 8: Verteilung des Alters der Patienten ohne zusätzliche Autoimmunerkrankungen.

Das durchschnittliche Alter der Patienten ohne zusätzliche AI-Erkrankungen war 44 ± 14 Jahre (19-88 Jahre).

9.2.6 Verteilung der Spät komplikationen

In Abbildung 9 ist die Häufigkeit des Auftretens von Spät komplikationen der Gesamtpopulation ersichtlich. Zur genauen Verteilung der Patienten mit und ohne zusätzliche AI-Erkrankungen wurde in den Abbildungen 10 und 11 die prozentuelle Verteilung der verschiedenen SK grafisch dargestellt.



Abbildung 9: Häufigkeit von Spät komplikationen der Gesamtpopulation

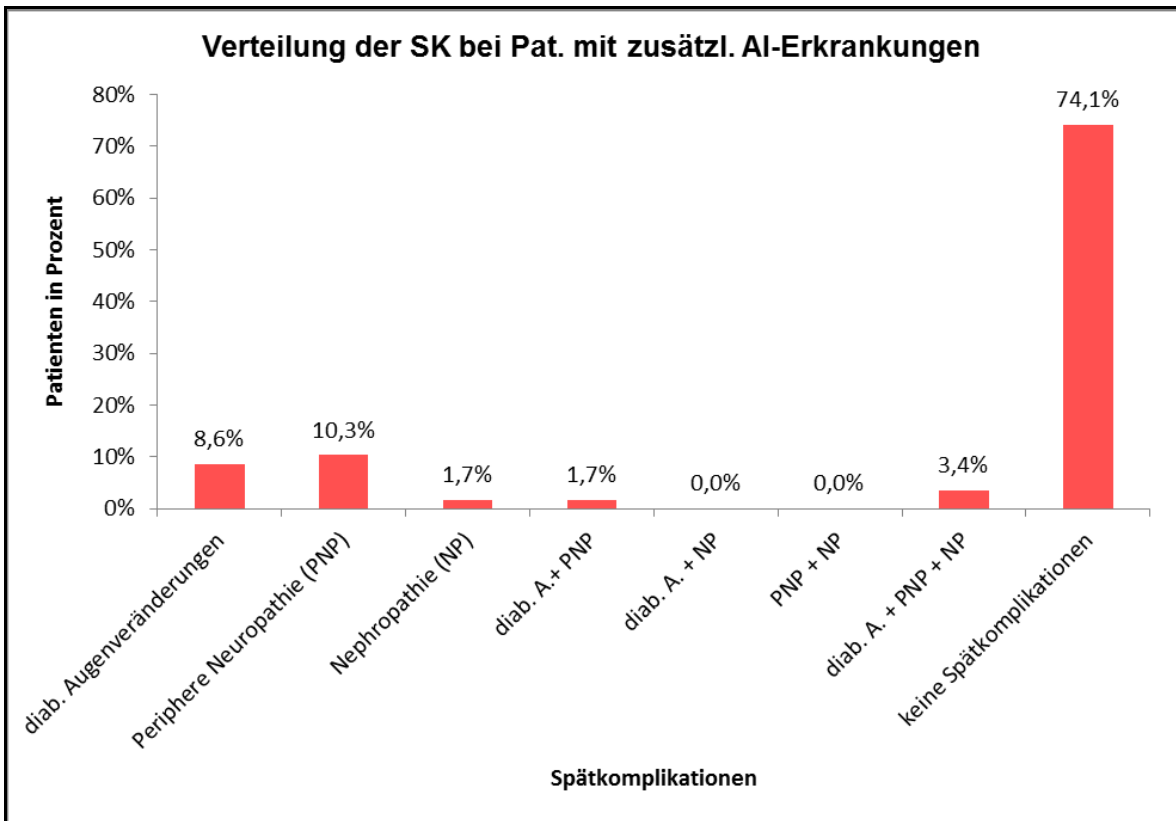


Abbildung 10: Prozentuelle Verteilung der SK bei Patienten mit zusätzlichen AI-Erkrankungen

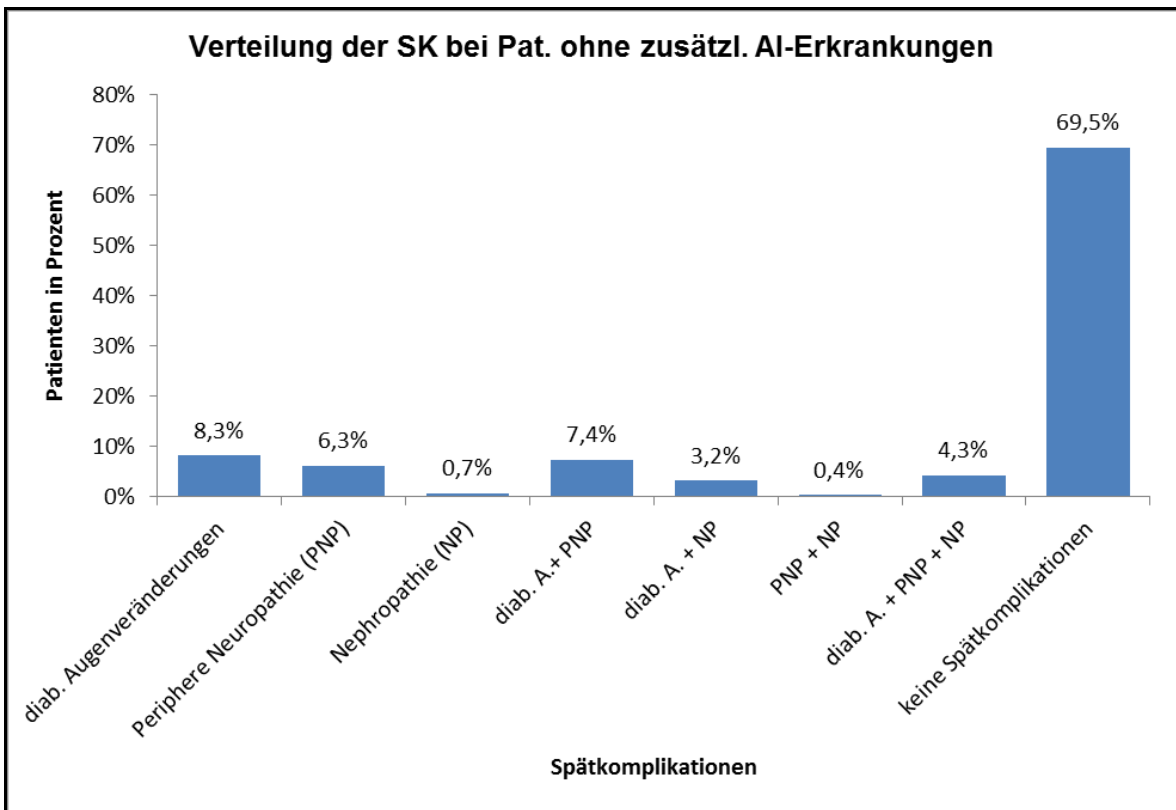


Abbildung 11: Prozentuelle Verteilung der SK bei Patienten ohne zusätzliche AI-Erkrankungen

9.2.6.1 Diabeteslaufdauer bei Patienten mit Spät komplikationen

In Tabelle 4 ist die durchschnittliche Diabeteslaufdauer der Patienten mit Spät komplikationen (SK) ersichtlich. Verglichen wurden die Patienten mit und ohne zusätzlichen AI-Erkrankungen.

	Durchschnittl. Laufdauer in Jahren
Patienten mit zusätzlichen AI-Erkrankungen	33 ±11
Patienten ohne zusätzlichen AI-Erkrankungen	31±14

Tabelle 4: Durchschnittliche Diabeteslaufdauer der Patienten mit Spät komplikationen.

9.2.7 Auftreten von schweren Hypoglykämien und Ketoazidosen

Bei 1,6% (n=10) aller Patienten wurden schwere Hypoglykämien bzw. Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen dokumentiert, davon leiden 3 Patienten an zusätzlichen AI-Erkrankungen. Ebenfalls 1,6% (n=10) des gesamten Patientenkollektivs erlitten mind. eine Ketoazidose, davon leidet ein Patient an einer zusätzlichen AI-Erkrankung.

10 Diskussion

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, bei Patienten mit T1DM die Prävalenz assoziierter Autoimmunerkrankungen zu erheben und eventuelle Auswirkungen auf die Grunderkrankung festzustellen. Verglichen wurden dabei allgemeine Daten, diabetesspezifische Daten sowie Daten hinsichtlich weiterer Autoimmunerkrankungen.

Die Studie umfasste ein Studienkollektiv von 615 Patienten. In Bezug auf Alter und die Diabeteslaufdauer zeigte sich in unserer Kohorte eine heterogene Gruppe (Alter: 19-88 Jahre, Laufdauer: 0-74 Jahre), wie es in einer retrospektiven Datenanalyse zu erwarten ist.

In Bezug auf das Geschlecht zeigte das Studienkollektiv ein ausgeglichenes Verhältnis. Der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert lag mit 64 ± 17 mmol/mol in einem ähnlichen Bereich zu bereits vorliegenden Studienergebnissen bei vergleichbarer Studienpopulation (De Block et al., 2001; De Block et al., 1999; Fröhlich-Reiterer et al., 2008).

Insgesamt wurden bei 8% unserer Patienten AI-Antikörper detektiert sowie bei 9% eine zusätzliche AI-Erkrankung nachgewiesen. Somit ließen sich insbesondere im Vergleich zu ähnlichen Studien nur in einem geringen Prozentsatz Autoimmunerkrankungen nachweisen (Ergür et al., 2010; Fröhlich-Reiterer et al., 2008; 2011; Triolo et al., 2011; Warncke et al., 2010).

TPO-AK wurden bei uns in nur 7% nachgewiesen, an Hashimoto leiden ebenfalls 7%. Ergür et al. konnten in 29% TPO-AK sowie in 23% Tg-AK nachweisen. Fröhlich-Reiterer et al. konnten in 15% und Triolo et al. in 24,8% TPO-AK detektieren, bei Letzteren leiden 12,3% an einer AIT. Warncke et al. wiesen in 19,6% Thyroid-AK nach. Anti-TG-AK waren bei unseren Patienten in 1% positiv, 2% leiden an einer Zöliakie. Ergür et al. konnten bei 7,8% und Fröhlich-Reiterer et al. in 11% ihrer Patienten eine Zöliakie nachweisen. Triolo et al. detektierten in 11,6% anti-TG-AK, davon sind 24,6% an einer Zöliakie erkrankt. Bei den Patienten von Warncke et al. konnten 10,7% Antikörper gegen die Gewebstransglutaminase aufweisen.

Dies spiegelt zum einen die Tatsache wider, dass assoziierte AI-Erkrankungen bei T1DM insgesamt selten auftreten, auf der anderen Seite jedoch könnten unsere Ergebnisse auf versteckte assoziierte AI-Erkrankungen in unserer Kohorte hindeuten.

Die ADA empfiehlt bei Kindern kurz nach der Diagnosestellung ein Antikörperscreening zumindest bezüglich Immunthyreopathien und Zöliakie mit Bestimmung der TSH-Konzentration sowie eine Bestimmung der Gewebstransglutaminase- und antiendomysialen Antikörper mit Dokumentation des gesamten Serum-IgA-Spiegels (American Diabetes Association, 2012). Da bei Erwachsenen routinemäßig kein Screening erfolgt, basiert eine Diagnosestellung häufig auf einem Zufallsbefund.

Vor allem da sich die bestehende Literatur vermehrt auf Kinder und junge Erwachsene bezieht (Babiker et al., 2011; Ergür et al., 2010; Fröhlich-Reiterer et al., 2008; Holmes, 2002; Kakleas et al., 2012; Triolo et al., 2011; Warncke et al., 2010), ist der Prozentsatz an assoziierten AI-Erkrankungen bei erwachsenen Patienten mit T1DM weitgehend unbekannt.

Vor allem die Diskrepanz zwischen den vorhandenen epidemiologischen Daten zu assoziierten AI-Erkrankungen im Kindesalter in den von mir zitierten Studien zu unseren Untersuchungsergebnissen lassen einen gewissen Prozentsatz an klinisch stummen AI-Erkrankungen bei unserer Kohorte vermuten.

Diesbezüglich ist ein Screening auf häufige assoziierte AI-Erkrankungen wie Hashimoto und Zöliakie auch im Erwachsenenalter eventuell anzudenken.

Der Vergleich hinsichtlich der Geschlechterverteilung ergab bei den Patienten mit zusätzlichen AI-Erkrankungen eine eindeutige Tendenz zum weiblichen Geschlecht mit 84% gegenüber den Patienten ohne zusätzliche AI-Erkrankungen mit 41%. Diese Ergebnisse decken sich auch mit Ergebnissen anderer Untersuchungen mit ähnlichen Endpunkten (Fröhlich-Reiterer et al., 2008; Warncke et al., 2010).

Bezüglich Laufdauer, Familienanamnese, HbA_{1c}-Wert und Insulintherapie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der assoziierten AI-

Erkrankungen und der Kontrollgruppe. Ähnliche Ergebnisse lieferten Fröhlich-Reiterer et al. in ihrer Studie ‚*Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus – data from a German/Austrian multicentre survey*‘ (Fröhlich-Reiterer et al., 2008).

Obwohl bei einer zusätzlich vorhandenen Hypothyreose oder einer Zöliakie vermehrte Schwankungen in der diabetischen Stoffwechsellage zu erwarten wären (Schumm-Draeger, 2009; American Diabetes Association, 2012), deuten sowohl unsere Studienergebnisse als auch bereits vorhandene Daten darauf hin, dass hinsichtlich der diabetischen Stoffwechseleinstellung, gemessen am HbA_{1c}, keine wesentlichen Unterschiede zwischen Patienten mit und jenen ohne assoziierten AI-Erkrankungen bestehen dürften. Der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert der Patienten mit zusätzlichen AI-Erkrankungen betrug 64±16 mmol/mol, der mittlere Wert der Patienten ohne zusätzliche AI-Erkrankungen war 64±17 mmol/mol.

Auch ein vermehrtes Auftreten von Hypoglykämien bzw. Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen und Ketoazidosen konnte nicht gezeigt werden. 3 von 10 Patienten mit schweren Hypoglykämien bzw. Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen sowie 1 von ebenfalls 10 Patienten mit mindestens einer Ketoazidose leiden an einer zusätzlichen AI-Erkrankung.

Auch die prozentuelle Verteilung der Diabetes-Autoantikörper ergab keinen Unterschied zwischen den verglichenen Gruppen. Der hohe Anteil an nicht durchgeführten Diabetesautoantikörpern kann dadurch begründet werden, dass die Diagnose T1DM oft aus einem klinisch sehr eindeutigen Bild resultiert bzw. dass eine Bestimmung der Autoantikörper bereits extern erfolgte und zum Zeitpunkt unserer Erhebung nicht vorliegend war. Dass in insgesamt 8% unseres Studienkollektivs keine Autoantikörper für das Vorliegen eines T1DM bestimmt werden konnte, resultiert aus der Tatsache, dass es durchaus möglich ist, dass initial positive Diabetesantikörper nach jahrelangem Diabetesverlauf nicht mehr nachweisbar sind, bzw. vor allem bei früheren Bestimmungen nicht nach allen bekannten Autoantikörper routinemäßig gescreent wurde.

Dies dürfte vor allem auf ältere Typ 1 Diabetiker zutreffen. Ein strukturiertes Screening nach Autoantikörpern bei jungen Typ 1 Diabetikern ist erst seit einigen

Jahren etabliert, so auch das Screening nach eventuell vorhandenen AI-Erkrankungen. Dies könnte ein weiterer Hinweis auf einen hohen Anteil an klinisch stummen AI-Erkrankungen hindeuten. Diese Annahme wird dadurch unterstützt, dass der Prozentsatz an nicht durchgeführten Antikörperbestimmungen für T1DM bei jenen Patienten ohne AI-Erkrankungen höher lag als bei jenen mit assoziierter AI-Erkrankung.

Bezüglich der Spätkomplikationen zeigte sich die Rate an vorhandenen Spätschäden aller Patienten relativ gering (30%). Die prozentuelle Verteilung der SK sowie die Diabeteslaufdauer bei Vorhandensein von SK ergab zwischen den Patienten mit und ohne zusätzliche AI-Erkrankungen keine signifikanten Unterschiede.

Abschließend muss einschränkend erwähnt werden, dass aufgrund des Studiendesigns Limitationen unserer Ergebnisse bestehen. Aufgrund der großen zu erwartenden Streuung demographischer Daten wie Laufdauer und Alter bei dem gewählten retrospektivem Studiendesign sind die entsprechenden Daten in der vorliegenden Untersuchung nur eingeschränkt beurteilbar.

So handelt es sich im Unterschied zur vorliegenden Untersuchung bei den bereits mehrmals zitierten Studien um Untersuchungen mit prospektivem Studiendesign und häufig einem gezielten Screening nach assoziierten AI-Erkrankungen. Ein gematchtes Studienkollektiv und prospektives Studiendesign wäre für weiterführende Untersuchungen anzustreben.

Dennoch deuten unsere Daten auf einen hohen Prozentsatz an klinisch stummen assoziierten AI-Erkrankungen bei erwachsenen Typ 1 Diabetikern hin. So sind wir der Meinung, dass unsere Ergebnisse Anlass zu weiterführenden Studien bezüglich vorhandenen AI-Erkrankungen mit prospektivem Studiendesign geben sollten. In weiterer Folge könnte es sich als gerechtfertigt herausstellen auch im Erwachsenenalter bei vorliegendem T1DM nach assoziierten AI-Erkrankungen gezielt zu screenen.

Literaturverzeichnis

- American Diabetes Association, 2009. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 32, S62–S67.
- American Diabetes Association, 2012. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care* 36, S11–S66.
- Andres, E., Serraj, K., 2012. Optimal management of pernicious anemia. *Journal of Blood Medicine* 97.
- Atkinson, M.A., 2012. The Pathogenesis and Natural History of Type 1 Diabetes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2, a007641–a007641.
- Babiker, A., Leach, E.R., Datta, V., 2011. Should we screen children with type 1 diabetes for Addison's disease? *Archives of Disease in Childhood* 96, 700–701.
- Berger, M. (Ed.), 2000. *Diabetes mellitus*. Urban & Fischer, München [u.a.].
- Böhm, M., Hallek, M., Schmiegel, W. (Eds.), 2009. *Innere Medizin 1200 Tabellen, 200 Kasuistiken, 450 Zusammenfassungen, 180 Praxisfragen*. Elsevier, Urban & Fischer, München.
- Cohen, N., Minshall, M.E., Sharon-Nash, L., Zakrzewska, K., Valentine, W.J., Palmer, A.J., 2007. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin: economic comparison in adult and adolescent type 1 diabetes mellitus in Australia. *Pharmacoeconomics* 25, 881–897.
- De Block, C.E., De Leeuw, I.H., Van Gaal, L.F., 1999. High prevalence of manifestations of gastric autoimmunity in parietal cell antibody-positive type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. The Belgian Diabetes Registry. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 4062–4067.
- De Block, C.E., De Leeuw, I.H., Vertommen, J.J., Rooman, R.P., Du Caju, M.V., Van Campenhout, C.M., Weyler, J.J., Winnock, F., Van Autreve, J., Gorus, F.K., Belgian Diabetes Registry, 2001. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin. Exp. Immunol.* 126, 236–241.
- De Block, C.E.M., De Leeuw, I.H., Van Gaal, L.F., 2008. Autoimmune Gastritis in Type 1 Diabetes: A Clinically Oriented Review. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93, 363–371.
- Diabetes Australia, Royal Australian College of General Practitioners, 2008. *Diabetes management in general practice*. Diabetes Australia, [Sydney].

- Dietel, M., Suttorp, N., Zeitz, M. (Eds.), 2012. *Harrisons Innere Medizin*. 3. 3. ABW-Wissenschaftsverl., Berlin.
- Ergür, A.T., Oçal, G., Berberoğlu, M., Adıyaman, P., Sıklar, Z., Aycan, Z., Evliyaoğlu, O., Kansu, A., Girgin, N., Ensari, A., 2010. Celiac disease and autoimmune thyroid disease in children with type 1 diabetes mellitus: clinical and HLA-genotyping results. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2, 151–154.
- Fröhlich-Reiterer, E.E., Hofer, S., Kaspers, S., Herbst, A., Kordonouri, O., Schwarz, H.-P., Schober, E., Grabert, M., Holl, R.W., on behalf of the DPV-Wiss Study Group, 2008. Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus - data from a German/Austrian multicentre survey. *Pediatric Diabetes* 9, 546–553.
- Greco, D., Pisciotta, M., Gambina, F., Maggio, F., 2013. Celiac disease in subjects with type 1 diabetes mellitus: a prevalence study in western Sicily (Italy). *Endocrine* 43, 108–111.
- Greten, H., Rinninger, F., Greten, T. (Eds.), 2010. *Innere Medizin: 395 Tabellen* [...] [...]. Thieme, Stuttgart [u.a.].
- Herold, G. (Ed.), 2012. *Innere Medizin 2012: eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Herold, Köln.
- Holmes, G.K.T., 2002. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Archives of Disease in Childhood* 87, 495–498.
- Insulin Administration, 2004. *Diabetes Care* 27, 106S–107.
- Kakleas, K., Kostaki, M., Critselis, E., Karayianni, C., Giannaki, M., Anyfantakis, K., Haramaras, I., Fotinou, A., Papathanasiou, A., Karavanaki, K., 2012. Gastric Autoimmunity in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: A Prospective Study. *Hormone Research in Paediatrics* 77, 121–126.
- Knip, M., Simell, O., 2012. Environmental Triggers of Type 1 Diabetes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2, a007690–a007690.
- Kordonouri, O., Charpentier, N., Hartmann, R., 2011. GADA positivity at onset of type 1 diabetes is a risk factor for the development of autoimmune thyroiditis. *Pediatric Diabetes* 12, 31–33.
- Lechleitner, M., Roden, M., Weitgasser, R., Ludvik, B., Fasching, P., Hoppichler, F., Kautzky-Willer, A., Schernthaner, G., Prager, R., Wascher, T.C., 2012. Insulintherapie bei Diabetes mellitus. *Wiener klinische Wochenschrift* 124, 17–22.

- Likhari, T., Magzoub, S., Griffiths, M.J., Buch, H.N., Gama, R., 2007. Screening for Addison's disease in patients with type 1 diabetes mellitus and recurrent hypoglycaemia. *Postgraduate Medical Journal* 83, 420–421.
- Marchese, A., Lovati, E., Biagi, F., Corazza, G.R., 2012. Coeliac disease and type 1 diabetes mellitus: epidemiology, clinical implications and effects of gluten-free diet. *Endocrine* 43, 1–2.
- Murphy, H.R., 2013. Continuous glucose monitoring in pregnancy: we have the technology but not all the answers. *Diabetes Care* 36, 1818–1819.
- Narita, T., Oiso, N., Fukai, K., Kabashima, K., Kawada, A., Suzuki, T., 2011. Generalized vitiligo and associated autoimmune diseases in Japanese patients and their families. *Allergol Int* 60, 505–508.
- Perros, P., Singh, R.K., Ludlam, C.A., Frier, B.M., 2000. Prevalence of pernicious anaemia in patients with Type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Diabet. Med.* 17, 749–751.
- Petruzelkova, L., Ananieva-Jordanova, R., Vcelakova, J., Vesely, Z., Stechova, K., Lebl, J., Dusatkova, P., Sumnik, Z., Coles, R., Powell, M., Furmaniak, J., Rees Smith, B., Kolouskova, S., 2013. The dynamic changes of zinc transporter 8 autoantibodies in Czech children from the onset of Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* n/a–n/a.
- Pickup, J., Keen, H., 2002. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25, 593–598.
- Pickup, J.C., 2012. Management of diabetes mellitus: is the pump mightier than the pen? *Nat Rev Endocrinol* 8, 425–433.
- Rassner, G. (Ed.), 2009. *Dermatologie Lehrbuch und Atlas*. Elsevier, Urban & Fischer, München.
- Schumm-Draeger, P.-M. (Ed.), 2009. *Schilddrüse und Diabetes*. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2009 1–8.
- Stadler, M., Zlamal-Fortunat, S., Schütz-Fuhrmann, I., Rami-Merhar, B., Schober, E., Kautzky-Willer, A., Weitgasser, R., Prager, R., Bischof, M., 2013. Leitlinien Insulinpumpentherapie bei Kindern und Erwachsenen (Für den Ausschuss Insulinpumpentherapie der Österreichischen Diabetesgesellschaft). *Wiener klinische Wochenschrift* 124, 123–128.
- Suzuki, C., Hirai, Y., Terui, K., Kohsaka, A., Akagi, T., Suda, T., 2004. Slowly progressive type 1 diabetes mellitus associated with vitiligo vulgaris, chronic thyroiditis, and pernicious anemia. *Intern. Med.* 43, 1183–1185.

- Triolo, T.M., Armstrong, T.K., McFann, K., Yu, L., Rewers, M.J., Klingensmith, G.J., Eisenbarth, G.S., Barker, J.M., 2011. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care* 34, 1211–1213.
- Warncke, K., Fröhlich-Reiterer, E.E., Thon, A., Hofer, S.E., Wiemann, D., Holl, R.W., DPV Initiative of the German Working Group for Pediatric Diabetology, German BMBF Competence Network for Diabetes Mellitus, 2010. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care* 33, 2010–2012.