

**Diplomarbeit**

**Zystische Fibrose assoziierter Diabetes mellitus  
(Cystic fibrosis related diabetes)**

**Vergleich von PatientInnen mit zystischer Fibrose (CF) mit CF-  
assoziertem (CFRD) und ohne CF-assozierten Diabetes mellitus  
(CFRD)**

eingereicht von

**Mag.<sup>a</sup> Elena Lucia Eber**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Pädiatrische Pulmonologie und Allergologie der  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz**

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. Andreas Pfleger

und

Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Elke Fröhlich Reiterer

Graz, am 19.4.2017



*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 19.4.2017*

*Mag.<sup>a</sup> Elena Eber eh.*

## Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. Andreas Pfleger, der für jegliche Fragen zur Verfügung stand und mich von Anfang an sehr unterstützte. Mit seiner ruhigen, freundlichen Art und seinem umfassenden Wissen gab er mir das Gefühl, dass ich jederzeit zu ihm kommen konnte, um seinen Rat einzuholen.

Auch bei Frau Priv. Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Elke Fröhlich-Reiterer möchte ich mich herzlich bedanken. Sie schaffte es durch ihre Genauigkeit und Begeisterung für das Themengebiet, auch letzte Ungenauigkeiten aufzufinden und zu verbessern.

Außerdem bedanke ich mich bei meinen Eltern, ohne die ich heute nicht dort wäre, wo ich bin. Sie haben mir ermöglicht, das Medizinstudium trotz eines bereits abgeschlossenen Studiums wahrzunehmen. Vor allem bin ich ihnen aber dankbar für ihre Vorbildwirkung als Menschen, die mich zu einem großen Teil zu der Person gemacht haben, die ich heute bin.

Auch meinen Freunden, besonders Teresa, danke ich für die vielen unvergesslichen Momente. Ohne euch wäre das Leben nur halb so schön!

Ich bedanke mich auch bei Rainer, der mich so nimmt wie ich bin, auch wenn meine überschüssige Energie es ihm manchmal nicht leicht macht.

Ein Dank gebührt auch meiner Oma, die mich all die Jahre unterstützt hat.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Aufgrund der Fortschritte in Diagnostik und Therapie ist es zu einer immensen Steigerung der Lebenserwartung von Zystische Fibrose (CF)-Patienten und CF-Patientinnen gekommen. Dies führt auch dazu, dass cystic fibrosis related diabetes (CFRD), die häufigste Komorbidität bei CF, vermehrt auftritt.

**Ziele:** Vergleich zwischen den CF-Patienten und CF-Patientinnen mit CFRD und den Gruppen mit normaler Glukosetoleranz (NGT) beziehungsweise gestörter Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance, IGT), welche am CF-Zentrum der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz in Behandlung sind.

Es sollte herausgefunden werden, ob bestimmte Risikofaktoren bzw. -konstellationen wie zum Beispiel die Häufigkeit pulmonaler Exazerbationen oder das Vorliegen bestimmter Mutationen, welche die Entstehung eines CFRD begünstigen, charakterisiert werden können. Außerdem galt es zu erörtern, ob Assoziationen des CFRD bzw. der IGT zu Geschlecht, Alter, Body Mass Index (BMI), Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Genotyp, exokrine Pankreasinsuffizienz bzw. -suffizienz, Lungenfunktion und pulmonalen Exazerbationen bestehen.

**Methodenwahl:** In dieser Arbeit wurden Vergleiche zwischen drei Gruppen gezogen, um herauszufinden, in welchen Parametern sich diese unterscheiden. Personen mit NGT gehören der Gruppe 1 an, zu Gruppe 2 zählen Personen mit einer IGT und Gruppe drei umfasst die Patienten und Patientinnen mit CFRD. Es handelte sich um eine retrospektive Datenanalyse aus den Jahren 2014 und 2015 beziehungsweise für die Gruppe mit CFRD auch aus den Jahren davor (Alter bei Diagnosestellung). Die Daten wurden aus dem medizinischen Dokumentationssystem (MEDOCS), aus Laborbefunden bzw. Aufzeichnungen in Krankengeschichten und Ambulanzkarten extrahiert, und die drei Gruppen (NGT/IGT/CFRD) wurden bezüglich der genannten Faktoren verglichen.

**Resultate:** Die Studie erfasste 103 PatientInnen (davon 53 männlich und 50 weiblich) in einem Alter von 6-61 Jahren (Median: 24 Jahre). Nur 52,4% der Personen wiesen eine NGT auf; 20,4% hatten bereits eine IGT und 27,2% einen CFRD. CFRD trat bei Frauen gleich häufig wie bei Männern auf. Die Lungenfunktionswerte (FEV1-%-Sollwerte) beider Jahre waren in der IGT-Gruppe signifikant schlechter als in den beiden anderen Gruppen. (2015:  $p < 0,019$ ; Mittelwert (Standarddeviation) für NGT: 87% (23), IGT: 68% (25), CFRD: 81% (27)). Auch für das Hämoglobin A1c (HbA1c) (Sollwerte:  $< 6,5\% = < 48 \text{ mmol/mol}$ ) ergaben sich die höchsten Werte in der IGT-Gruppe (erster und letzter HbA1c-Wert der Jahre

2014/2015: Mittelwert mmol/mol (Standarddeviation) für NGT: 37 (4), 38 (4); IGT: 49 (15), 49 (18); CFRD: 38 (4), 39 (4)). Zwischen der CFRD- und der NGT-Gruppe gab es statistisch keine Unterschiede bezüglich dieser Parameter. Ähnlich verhielt es sich auch bezüglich der Häufigkeit der pulmonalen Exazerbationen; in der Gruppe mit IGT war die größte Häufigkeit an pulmonalen Exazerbationen zu finden. (Mittelwert (Standarddeviation) NGT: 0,56 (1,0), IGT: 1,38 (1,3), CFRD: 0,96 (1,4)).

Weiters konnte festgestellt werden, dass CFRD vor allem bei Patienten und Patientinnen mit Homozygotie für die Mutation F508del vorhanden war.

Kein signifikantes Ergebnis konnte bei dem Gruppenvergleich bezüglich des BMIs, des Auftretens einer Leberzirrhose und einer allergischen bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA) gefunden werden.

**Diskussion:** Aufgrund der Ergebnisse der Studie, die zeigte, dass Patienten und Patientinnen mit IGT ein schlechteres Outcome (häufigere Exazerbationen, schlechtere Lungenfunktion) hatten als Patienten mit diagnostiziertem und demnach therapierten CFRD könnte der Ansatz darin liegen, früher mit einer Insulin-Therapie zu beginnen. Da die IGT oft auch schon Jahre vor dem CFRD besteht, würde ein früheres erstes Screening (vor dem 10. Lebensjahr) die Diagnosestellung und Primärprävention bestimmter Komplikationen eventuell verbessern.

## Abstract

**Background:** The enormous improvements in diagnosis and treatment of cystic fibrosis (CF) led to an increase in survival of CF patients. Thus an aging CF population was the major factor for an increased rate of complications including cystic fibrosis related diabetes (CFRD), the most common comorbidity of CF. Nowadays around 20% of young adults and 40% to 50% of adults are diagnosed with CFRD. Nevertheless, CFRD is not totally understood in its whole complexity.

**Aims:** Comparison of CF patients with CFRD and CF patients with normal glucose tolerance (NGT) or impaired glucose tolerance (IGT), cared for in the Division of Paediatric Pulmonology and Allergology, Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Graz, to find out if there are certain risk factors or constellations which contribute to the development of CFRD. We wanted to investigate whether gender, age, body mass index (BMI), genotype, exocrine pancreatic insufficiency or sufficiency, lung function or pulmonary exacerbations affect the onset of CFRD or IGT.

**Methods:** In this thesis three groups were compared to explore in which parameters they differ from each other. Group 1 included patients with NGT, patients with IGT formed Group 2, and Group 3 consisted of patients with CFRD. A retrospective data analysis of the years 2014 and 2015 was used. Data were taken from MEDOCS, from clinical and laboratory findings and patient records.

During the period 2014-2015 at least two oral glucose tolerance tests (OGTTs) per patient were performed, patients with already diagnosed CFRD excluded. Some patients had more OGTTs than others. In such cases the last and first test were used for statistical comparisons.

**Results:** Only 52.4% of the 103 patients (median age: 24 years, range: 6-61 years, 53 male, 50 female) had NGT. 20.4% had IGT and 27.2% were diagnosed with CFRD. In our study population there was no significant gender difference concerning the incidence and prevalence of CFRD.

Group comparisons showed that the FEV1 (forced expiratory volume in 1 second)-% predicted-values and HbA1c-values (normal values < 6.5% or <48 mmol/mol) were worse in patients with IGT. Concerning these parameters there were no significant differences between the CFRD and NGT groups. FEV1-% predicted 2015, mean (SD): NGT: 87 (23), IGT: 68 (25), CFRD: 81 (27),  $p < 0.019$ . Mean (SD) HbA1c (first/last in 2014/2015) in mmol/mol: NGT: 38 (4), 38 (4); IGT: 49 (15), 49 (18); CFRD: 38 (4), 39 (4). Similar results were found for the rate of pulmonary exacerbations (highest in patients with IGT). Mean (SD): NGT: 0.56

(1.0), IGT 1.38 (1.3), CFRD: 0.96 (1.4). CFRD was more prevalent in patients homozygous for F508del. No significant results were found when the groups were compared with regard to BMI, hepatic cirrhosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA).

**Discussion:** The findings show that CF patients with IGT have worse clinical results such as lung function and a higher rate of pulmonary exacerbations than patients with CFRD, who were treated with insulin. Therefore, we would suggest insulin therapy already for patients with IGT. For this reason, it may also be important to find ways to identify patients with IGT and therefore at greater risk of clinical decline more quickly e.g. in starting OGTTs at an earlier age.

# Inhaltsverzeichnis

<b>DANKSAGUNGEN</b>	<b>II</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>V</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>VII</b>
<b>GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN</b>	<b>IX</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>X</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>XI</b>
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>2</b>
<b>1.1 ALLGEMEINES ZUR ZYSTISCHEN FIBROSE</b>	<b>2</b>
1.1.1 EXTRAPULMONALE MANIFESTATIONEN	4
<b>1.2 DIABETES MELLITUS</b>	<b>7</b>
1.2.1 DEFINITION	7
1.2.2 PATHOPHYSIOLOGIE	7
1.2.3 KLASSIFIKATION NACH ÄTIOLOGIE	7
1.2.4 DIAGNOSTIK	8
1.2.5 THERAPIE	9
1.2.6 KOMPLIKATIONEN	11
<b>1.3 CYSTIC FIBROSIS RELATED DIABETES</b>	<b>13</b>
1.3.1 PATHOPHYSIOLOGIE	13
1.3.2 SCREENING UND DIAGNOSTIK	15
1.3.3 THERAPIE	16
1.3.4 KOMPLIKATIONEN DES CFRD	18
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>20</b>
<b>2.1 ALLGEMEINES</b>	<b>20</b>
<b>2.2 ERHOBENE DATEN</b>	<b>20</b>
2.2.1 ALTER	21
2.2.2 ANTHROPOMETRISCHE DATEN	21
2.2.3 OGTT	21
2.2.4 FEV1	22
2.2.5 HbA1c	22
<b>2.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG</b>	<b>22</b>
<b>2.4 ETHISCHE BEURTEILUNG</b>	<b>23</b>
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>24</b>
<b>3.1 BESCHREIBUNG DER UNTERSUCHTEN CF PATIENTEN UND CF-PATIENTINNEN</b>	<b>24</b>
<b>3.2 HÄUFIGKEIT EINER NGT, EINER IGT UND EINES CFRD IN DEN JAHREN 2014 UND 2015</b>	<b>28</b>
<b>3.3. VERGLEICH DER GRUPPEN MIT NGT, IGT UND CFRD IN BEZUG AUF DAS FEV1</b>	<b>30</b>
3.3.2 GRUPPENVERGLEICHE ZWISCHEN NGT, IGT UND CFRD IN BEZUG AUF DAS FEV1 IM JAHR 2014	30
3.3.2 GRUPPENVERGLEICHE ZWISCHEN NGT, IGT UND CFRD IN BEZUG AUF DAS FEV1 IM JAHR 2015	34

<b>3.4. GRUPPENVERGLEICHE ZWISCHEN NGT, IGT UND CFRD IN BEZUG AUF DEN HbA1c-WERT</b>	<b>37</b>
3.4.1 GRUPPENVERGLEICHE ZWISCHEN NGT, IGT UND CFRD IN BEZUG AUF DIE JÜNGSTEN HbA1c-WERTE IN DEN JAHREN 2014 UND 2015	38
3.4.2 GRUPPENVERGLEICH ZWISCHEN NGT, IGT UND CFRD IN BEZUG AUF DEN ERSTEN HbA1c-WERT IM JAHR 2014/2015	41
<b>3.5. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN CFRD UND CFTR-MUTATIONEN</b>	<b>43</b>
<b>3.6. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN NGT, IGT UND CFRD UND DER HÄUFIGKEIT PULMONALER EXAZERBATIONEN</b>	<b>46</b>
<b>3.7 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN NGT, IGT UND CFRD IN BEZUG AUF DEN BMI</b>	<b>47</b>
3.7.1 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN NGT, IGT UND CFRD IN BEZUG AUF DEN BMI 2014	48
3.7.2 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN NGT, IGT UND CFRD IN BEZUG AUF DEN BMI 2015	49
<b>3.8 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN LEBERZIRRHOSE UND NGT, IGT UND CFRD</b>	<b>50</b>
<b>3.9 HÄUFIGKEIT VON ABPA BEI PERSONEN MIT NGT, IGT UND CFRD</b>	<b>53</b>
3.9.1 HÄUFIGKEIT VON ABPA UND ZUSAMMENHANG MIT ABPA BEI CFRD-ERKRANKTEN IN BEZUG AUF DAS JAHR 2014	53
3.9.2 HÄUFIGKEIT VON ABPA UND DER ZUSAMMENHANG MIT ABPA BEI CFRD-ERKRANKTEN IN BEZUG AUF DAS JAHR 2015	55
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>58</b>
<b>4.1 CONCLUSIO</b>	<b>62</b>
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>64</b>

## Glossar und Abkürzungen

ADA: American Diabetes Association

ABPA: Allergische bronchopulmonale Aspergillose

BMI: Body mass index

CF: Cystic fibrosis, zystische Fibrose

CFF: Cystic Fibrosis Foundation

CFLD: Cystic fibrosis associated liver disease

CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

CFRD: Cystic fibrosis related diabetes

DIOS: Distales intestinales Obstruktionssyndrom

DKA: Diabetische Ketoazidose

FEV1: Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde

FH: Fasting hyperglycemia

HbA1c: Hämoglobin A1c

IFG: Impaired fasting glucose

IGT: Impaired glucose tolerance

IOM: Institute of Medicine

ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

MDI: Multiple daily injections

N: Anzahl der Beobachtungen

NGT: Normal glucose tolerance

P: P-Wert

PERT: Pancreatic enzyme replacement therapy

PI: Pankreasinsuffizienz

PBC: Primäre biliäre Cholangitis

R: Korrelationskoeffizient

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der Studienpopulation in Jahren.....	25
Abbildung 2: Verteilung des BMI aus dem Jahr 2014.....	26
Abbildung 3: Verteilung des BMI aus dem Jahr 2015.....	27
Abbildung 4: Geschlechtervergleich bezüglich NGT/IGT/CFRD in Prozenten; NGT: Normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, CFRD: Cystic fibrosis related diabetes.....	29
Abbildung 5: Gruppenvergleich zwischen NGT, IGT bzw. CFRD und den FEV1-%-Sollwerten im Jahr 2014; NGT: Normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, CFRD: Cystic fibrosis related diabetes .....	32
Abbildung 6: Grafischer paarweiser Vergleich der Gruppen NGT, IGT und CFRD in Bezug auf die FEV1-%-Sollwerte 2014 .....	33
Abbildung 7: Gruppenvergleich zwischen NGT, IGT bzw. CFRD und dem FEV1-%-Sollwert im Jahr 2015; NGT: Normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, CFRD: Cystic fibrosis related diabetes.....	35
Abbildung 8: Grafischer paarweiser Vergleich der Gruppen NGT, IGT und CFRD in Bezug auf den FEV1-%-Sollwert 2015 .....	36
Abbildung 9: Gruppenvergleich zwischen NGT, IGT bzw. CFRD und dem letzten HbA1c-Wert in den Jahren 2014/2015; NGT: Normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, CFRD: Cystic fibrosis related diabetes .....	38
Abbildung 10: Grafischer paarweiser Vergleich der Gruppen NGT, IGT und CFRD in Bezug auf den jüngsten HbA1c-Wert aus den Jahren 2014/2015.....	40
Abbildung 11: Gruppenvergleich zwischen NGT, IGT bzw. CFRD und dem ersten HbA1c-Wert in den Jahren 2014/2015; NGT: Normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, CFRD: Cystic fibrosis related diabetes .....	41
Abbildung 12: Grafischer paarweiser Vergleich der Gruppen NGT, IGT und CFRD in Bezug auf den ersten HbA1c-Wert aus den Jahren 2014/2015 .....	43
Abbildung 13: Vergleich zwischen den Gruppen mit NGT, IGT und CFRD bezüglich der vorhandenen Mutationen; Homozygot = bezüglich der Mutation F508del, Heterozygot bezüglich der Mutation F508del, Gruppe 3 = Allele sind von einer anderen Mutationen betroffen als F508del.....	45
Abbildung 14: Gruppenvergleich zwischen NGT, IGT bzw. CFRD und der Häufigkeit der pulmonalen Exazerbationen; NGT: Normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, CFRD: Cystic fibrosis related diabetes .....	47
Abbildung 15: Vergleich des BMI (2014) in den Gruppen NGT, IGT und CFRD; NGT: Normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, CFRD: Cystic fibrosis related diabetes .....	49
Abbildung 16: Vergleich des BMI (2014) in den Gruppen NGT, IGT und CFRD; NGT: Normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, CFRD: Cystic fibrosis related diabetes .....	50
Abbildung 17: Grafische Darstellung des prozentualen Vorkommens der Leberzirrhose bei Personen mit NGT, IGT und CFRD; NGT: Normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, CFRD: Cystic fibrosis related diabetes .....	51
Abbildung 18: Grafische Darstellung des prozentualen Vorkommens von ABPA in den unterschiedlichen Gruppen (NGT/IGT/CFRD (2014)); NGT: Normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, CFRD: Cystic fibrosis related diabetes .....	55
Abbildung 19: Grafische Darstellung des prozentualen Vorkommens von ABPA in den unterschiedlichen Gruppen (NGT/IGT/CFRD (2014)); NGT: Normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, CFRD: Cystic fibrosis related diabetes .....	57

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Unterschiede zwischen CFRD und Diabetes mellitus Typ 1 bzw. 2 (modifiziert nach: (2)) .....	9
Tabelle 2: Klassifikation der Blutzuckerwerte (modifiziert nach: (2)) .....	16
Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der Geschlechter .....	24
Tabelle 4: Verteilung von Alter, Gewicht, Größe und BMI .....	25
Tabelle 5: Anzahl der OGTTs .....	27
Tabelle 6 : Häufigkeit von NGT/IGT/CFRD .....	28
Tabelle 7: Geschlechterverteilung in den Gruppen mit NGT/IGT bzw. CFRD .....	28
Tabelle 8: Chi Quadrat Test/Geschlechterverteilung .....	29
Tabelle 9: FEV1-%-Sollwerte im Jahr 2014 für die gesamte Studienpopulation .....	30
Tabelle 10: Kruskal-Wallis Test (FEV1 2014) bezüglich FEV1_2014 und NGT, IGT und CFRD .....	31
Tabelle 11: Paarweiser Vergleich der Gruppen NGT, IGT und CFRD in Bezug auf den FEV1-%-Sollwert 2014 .....	32
Tabelle 12: FEV1-%-Sollwert im Jahr 2015 für die gesamte Studienpopulation .....	34
Tabelle 13: Kruskal-Wallis Test bezüglich FEV1_2015 und NGT, IGT und CFRD .....	34
Tabelle 14: Paarweiser Vergleich der Gruppen NGT, IGT und CFRD in Bezug auf den FEV1-%-Sollwert 2015 .....	36
Tabelle 15: Erste und letzte HbA1c Messungen in den Jahren 2014 und 2015 .....	37
Tabelle 16: Kruskal-Wallis Test bezüglich des jüngsten HbA1c-Werts (=HbA1c_last) und NGT, IGT und CFRD .....	39
Tabelle 17: Paarweiser Vergleich der Gruppen NGT, IGT und CFRD in Bezug auf den jüngsten HbA1c-Wert aus den Jahren 2014/2015 .....	39
Tabelle 18: Kruskal-Wallis Test bezüglich des ersten HbA1c-Werts (=HbA1c_first) und NGT, IGT und CFRD .....	42
Tabelle 19: Paarweiser Vergleich der Gruppen NGT, IGT und CFRD in Bezug auf den ersten HbA1c-Wert aus den Jahren 2014/2015 .....	42
Tabelle 20: Gruppenvergleich zwischen den Mutationsgruppen und NGT, IGT bzw. CFRD anhand einer Kreuztabelle .....	44
Tabelle 21: Verteilung der pulmonalen Exazerbationen auf die drei Gruppen .....	46
Tabelle 22: Kruskal-Wallis Test bezüglich der Häufigkeit pulmonaler Exazerbationen und NGT, IGT und CFRD .....	46
Tabelle 23: Grafische Darstellung des prozentualen Vorkommens des BMIs in den unterschiedlichen Gruppen (NGT/IGT/CFRD (2014)); NGT: Normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, CFRD: Cystic fibrosis related diabetes .....	48
Tabelle 24: Kruskal-Wallis Test bezüglich des BMI (2015) und NGT, IGT und CFRD .....	49
Tabelle 25: Leberzirrhose bei Personen mit NGT, IGT und CFRD .....	51
Tabelle 26: Chi-Quadrat Test bezüglich Leberzirrhose in den Gruppen NGT, IGT und CFRD .....	52
Tabelle 27: ABPA Häufigkeit im Jahr 2014 .....	53
Tabelle 28: Verteilung der Personen ohne Angabe bezüglich ABPA auf die 3 Gruppen: .....	53
Tabelle 29: Vorkommen von ABPA in den unterschiedlichen Gruppen (NGT/IGT/CFRD (2014)) .....	54
Tabelle 30: Chi-Quadrat Test bezüglich ABPA (2014) in den Gruppen NGT, IGT und CFRD .....	54
Tabelle 31: ABPA Häufigkeit im Jahr 2015 .....	55
Tabelle 32: Vorkommen von ABPA in den unterschiedlichen Gruppen (NGT/IGT/CFRD (2015)) .....	56

Tabelle 33: Chi-Quadrat Test bezüglich ABPA (2015) in den Gruppen NGT, IGT und CFRD ..... 56

# **1 Einleitung**

Zystische Fibrose (cystic Fibrosis, CF), auch Mukoviszidose genannt (1), ist die häufigste Erbkrankheit der kaukasischen Rasse und beruht auf einem Gendefekt, der autosomal rezessiv vererbt wird. Die Krankheit betrifft in Österreich derzeit etwa 1 von 3000 Lebendgeburten. Bei CF handelt es sich um eine Multiorganerkrankung mit pulmonalen und extrapulmonalen Manifestationen, wobei vor allem die Lunge und das Pankreas primär betroffen sind. Die Fortschritte in der medizinischen Diagnostik und Therapie haben dazu geführt, dass die Lebenserwartung erkrankter Personen enorm angestiegen ist. (2) und (3)

Dies führt auch dazu, dass die Anzahl der Begleiterkrankungen sowie die Notwendigkeit der Behandlung dieser Komorbiditäten zunimmt. In meiner Arbeit werde ich mich mit der häufigsten Komorbidität von CF, nämlich dem CF assoziierten Diabetes (cystic fibrosis related diabetes, CFRD) beschäftigen. Es handelt sich dabei um eine Diabetes-Mischform, die pathophysiologische Aspekte sowohl von Diabetes Typ 1 als auch Diabetes Typ 2 beinhaltet, jedoch auch deutliche Unterschiede zu den eben genannten Formen aufweist, was sie zu einer eigenen Entität macht. (4)

## **1.1 Allgemeines zur zystischen Fibrose**

Es handelt sich bei zystischer Fibrose um eine genetisch bedingte Stoffwechselerkrankung, durch welche es zu einem ungenügenden oder nicht Funktionieren von Chloridkanälen in der Zellmembran sekretorischer Zellen kommt. Die mangelnde Chloridsekretion sowie eine vermehrte Natriumresorption führen zu einem verminderten Wasseraustritt aus den Zellen. Dadurch kommt es zur Eindickung des Sekrets und in Folge dessen zum erschwerten Abtransport, was zu einer Funktionsstörung aller Organe mit exokrinen Drüsen führt. Zusätzlich wird auch vermindert Bikarbonat aus exokrinen Zellen nach aussen (bzw. intraluminal) abgegeben.

Die meisten Probleme treten dabei in der Lunge auf, jedoch sind auch andere Organe betroffen. (1) und (5)

Zystische Fibrose ist eine autosomal rezessiv vererbte Krankheit, was bedeutet, dass nur Personen erkranken, die auf beiden Allelen Träger von Mutationen sind. Das für CF verantwortliche, auf dem langen Arm von Chromosom 7 liegende, Gen wurde 1989 entdeckt. Bisher wurden dem Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium über 2000 Mutationen und Varianten gemeldet, wobei die meisten Abweichungen von der normalen Basensequenz

Punktmutationen oder Mini-Mutationen sind. F508del ist die weltweit am häufigsten vorkommende CF-Mutation. Es handelt sich dabei um eine In-frame-Deletion in Exon 10, die drei Basenpaare umfasst, was den Verlust der Aminosäure Phenylalanin verursacht. Die meisten der Mutationen, welche CF bedingen, werden jedoch nur bei einem oder wenigen Patienten und Patientinnen gefunden. (1)

Die CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) Mutationen werden je nach Biosynthesedefekt beziehungsweise Prozessierung des CFTR-Proteins in sechs Klassen eingeteilt. Je nach Klasse ist die Funktion des CFTR Proteins unterschiedlich stark eingeschränkt. Zu Klasse I zählen Nonsense-, Spleiß- und Frameshiftmutationen. Diese sind für die Entstehung von instabilen, in der Länge reduzierten Transkripten verantwortlich, die dann eine defekte Proteinbiosynthese bedingen. Von Klasse I Mutationen wird erwartet, dass wenig bis kein intaktes Protein erzeugt wird und es somit zu einem vollständigen Funktionsverlust des CFTR kommt. Mutationen, die den Ausreifungsprozess des Proteins verhindern beziehungsweise auf eine Art beeinträchtigen, dass wenig bis kein funktionsfähiges CFTR die Membran der Epithelzellen erreicht, werden der Klasse II zugeordnet.

In Mutationen, die den Klassen III und IV zugeteilt werden, werden zwar vollständig ausgereifte Proteine erzeugt, diese stellen jedoch einen nicht oder schlecht aktivierbaren Chloridkanal dar beziehungsweise zeigen einen gestörten Ionendurchfluss. Klasse V ist durch eine verringerte Quantität von CFTR gekennzeichnet, und in Klasse VI kommt es zu einem vorzeitigen Abbau. (1) und (6)

Das CFTR Protein wird in verschiedenen Zell-und Organsystemen exprimiert, was die zystische Fibrose zu einer Multiorganerkrankung macht. Die Mehrheit der Betroffenen weist eine exokrine Pankreasinsuffizienz auf, die bereits unmittelbar nach der Geburt auftreten und somit auch das Erstsymptom der Krankheit darstellen kann. (1)

Die Lunge als primär betroffenes Organ steht im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit und stellt die größte Herausforderung in der Behandlung von CF dar, auch wenn, wie oben erwähnt, aufgrund der längeren Lebenserwartung zusehends auch die Erkrankungen anderer Organe und Organsysteme an Wichtigkeit zunehmen. (1)

An dieser Stelle möchte ich kurz die pathophysiologischen Mechanismen in Bezug auf die Lungenerkrankung im Rahmen der CF erörtern. Aufgrund der Dysfunktion des epithelialen Chloridkanals kommt es zu einer vermehrten Absorption von Wasser, wodurch sich in den Atemwegen zäher Schleim bildet, was wiederum zu einer gestörten mukoziliären Clearance

führt. Man nimmt an, dass diese epitheliale Dysfunktion neben der zusätzlich verminderten intraluminalen Bikarbonatsekretion die primäre Ursache einer frühen Besiedelung und Infektion mit den für CF typischen Erregern wie *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* und *Pseudomonas aeruginosa* ist. Durch den Kreislauf aus Infektion und Inflammation kommt es zu pulmonalen Umbauprozessen mit irreversibler proteolytischer und oxidativer Gewebsdestruktion. (1) und (7)

Bei jedem Auftreten einer pulmonalen Verschlechterung muss neben der häufig durch vermehrtes Bakterienwachstum und/oder Viren ausgelöseten Exazerbation, welche eine Antibiotikatherapie erfordert, auch an die seltener auftretende „Allergische Bronchopulmonale Aspergillose“ (ABPA) gedacht werden. Diese manifestiert sich mit einer akuten Verschlechterung der FEV1 und Zeichen der Atemwegsobstruktion (Ähnlichkeit mit einem Asthmaanfall). Sie ist durch eine immunologische Reaktion auf Aspergillusantigene ausgelöst und durch erhöhtes Gesamt Immunglobulin E (IgE, meist >1000 kU/l) und spezifische IgE auf Aspergillussporen gekennzeichnet. Die Therapie erfolgt über 2 Wochen mittels hochdosierten Kortikosteroiden (i.e. Prednisolon 0,5-2 mg/kg/d, max. 60 mg/Tag per os) und anschließendem Ausschleichen der Therapie über 2-3 Monate. Zusätzlich kann eine antimykotische Therapie erwogen werden. (1)

Die chronisch progrediente Lungenerkrankung stellt nach wie vor die häufigste Todesursache von CF-Patienten und CF-Patientinnen dar, wenn auch das mediane Überleben aufgrund verbesserter Therapiemöglichkeiten in den letzten 10 bis 20 Jahren deutlich gestiegen ist und bei mittlerweile knapp 40 Jahren liegt. (2)

### **1.1.1 Extrapulmonale Manifestationen**

Abgesehen von der Lunge kann es bei an CF erkrankten Personen auch zu Veränderungen, Funktionsverlusten und Entzündungen in anderen Organen kommen, die Epithelien besitzen, welche das CFTR-Protein exprimieren. (1)

#### **1.1.1.1 Pankreasinsuffizienz**

Wie bereits oben angesprochen, weist die Mehrheit der Betroffenen eine exokrine Pankreasinsuffizienz (PI) auf. Tatsächlich leitet sich der Name ‚zystische Fibrose‘ von den Zysten und der Fibrose ab, die im Pankreas der betroffenen Erkrankten gefunden wurden. (8) Die exokrine Pankreasinsuffizienz wird mit bestimmten Mutationstypen assoziiert und das Auftreten einer Pankreasinsuffizienz erleichtert in einigen Fällen die Diagnosestellung. Klinisch äußert sich die Pankreasinsuffizienz durch eine gehäufte Stuhlfrequenz mit

Fettauflagerungen, Bauchschmerzen mit einem Blähbauch, einer Gedeihstörung durch Mangelernährung sowie Mekoniumileus in der Neugeborenenperiode beziehungsweise ein distales intestinales Obstruktionssyndrom (früher auch Mekoniumileus-Äquivalent genannt) bei älteren Erkrankten. Die Diagnose einer PI erfolgt durch Quantifizierung der Pankreas-Elastase und Fettbestimmung im Stuhl. (1)

Als Therapie werden frühzeitig Pankreasenzyme substituiert (pancreatic enzyme replacement therapy = PERT) sowie die Ernährung so modifiziert, dass die Patienten und Patientinnen höhere Kalorienmengen zu sich nehmen als Gesunde. Zusätzlich werden die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K regelmäßig kontrolliert und bei Bedarf substituiert. (8) und (9)

Neben der exokrinen Pankreasinsuffizienz spielt auch die endokrine Insuffizienz des Pankreas eine Rolle, welche als CFRD (CF related diabetes) bezeichnet wird und Thema dieser Arbeit ist. Andere Komplikationen der CF, auf welche in dieser Arbeit nur teilweise näher eingegangen wird, sind z.B. Osteoporose, die CF-Arthritis, chronische Rhinosinusitis, ein Salzverlustsyndrom und hepatobiliäre Komplikationen. (1)

#### *1.1.1.2 Lebererkrankungen*

Die Mehrheit der Erwachsenen und Kinder mit CF entwickelt im Laufe der CF-Erkrankung Leber-Abnormalitäten. Die früheste Manifestation einer die Leber involvierenden Pathologie ist die neonatale Cholestase. Der Mekoniumileus stellt einen Risikofaktor für das Auftreten derselben dar.

Für CF-Patienten und CF-Patientinnen ist das Erkranken an einer Fettleber (Steatosis hepatis) die häufigste die Leber betreffende Komplikation, da diese bei 23% bis zu 67% der Patienten und Patientinnen im Laufe der Jahre auftritt. Die Fettleber scheint zwar nicht Folge der Genveränderung zu sein, sie entsteht jedoch sekundär aufgrund von Malabsorption und Mangel an essentiellen Fettsäuren. Eine fokale biliäre Leberzirrhose (CFTR wird in den Gallengangsepithelien exprimiert und nicht in den Hepatozyten !) tritt in ca. 20 bis 30% der CF-Kranken auf, eine schwere biliäre Leberzirrhose dagegen nur in etwa 5%.

Auch Cystic fibrosis associated liver disease (CFLD) gewinnt als Komorbidität von CF immer mehr an Bedeutung. Neben der ausreichenden Pankreasenzymsubstitution ist die frühzeitige Gabe von Ursodeoxycholsäure zur Förderung des Gallenflusses ein therapeutischer Ansatz. (10)

### *1.1.1.3 Distales intestinales Obstruktionssyndrom*

Das distale intestinale Obstruktionssyndrom (DIOS) kommt bei CF-Patienten und Patientinnen gehäuft vor. Es ist definiert als eine inkomplette oder komplette intestinale Obstruktion durch Stuhlmassen im unteren Ileum und Zökum. Die Symptome reichen von Bauchschmerzen und Erbrechen bis hin zur Entzündung der Darmwände. Ein Mekoniumileus in der Anamnese begünstigt das Auftreten von DIOS.

Diagnostisch ist im rechten unteren Quadranten im Abdominalbereich ein Tumor zu ertasten und eine Röntgenaufnahme zeigt in der Regel Stuhlmassen auf.

Abhängig von einem inkompletten oder kompletten Verschluss variiert auch die Therapie. Ein inkompletter Verschluss wird mittels ausreichender Flüssigkeitszufuhr und Stuhlweichmachern (Polyethylenglykol) behandelt. Liegt ein kompletter Verschluss vor, geht man je nach Symptomatik schrittweise vor. Auch hier wird Polyethylenglykol verabreicht. Bei schweren Symptomen bis hin zum Erbrechen ist ein Krankenhausaufenthalt unvermeidbar und im Notfall auch eine Operation indiziert. (11)

## **1.2 Diabetes mellitus**

### **1.2.1 Definition**

Diabetes mellitus ist definitionsgemäß eine Erhöhung des Blutzuckers als Folge eines Mangels an Insulin und/oder einer Insulinresistenz. (12)

Typische Symptome bei Erstmanifestation sind Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust. Weiters sind oft Müdigkeit, Mattheit und ein Leistungsnachlass bemerkbar. (13)

### **1.2.2 Pathophysiologie**

Die Pathophysiologie der Entwicklung eines Diabetes mellitus ist komplex, aber man kann zusammenfassend feststellen, dass alle Diabetes-Formen entweder aufgrund einer absoluten oder relativen Insulin-Insuffizienz entstehen. Bei Typ 1 werden die Insulin produzierenden Betazellen autoimmunologisch zerstört und es kommt zum absoluten Insulinmangel. Eine Funktionseinschränkung der Betazellen und ein vermindertes Ansprechen des Körpers auf Insulin führen zu Diabetes mellitus Typ 2. Hier spricht man von einer relativen Insulinresistenz.

Die American Diabetes Association (ADA) klassifiziert Diabetes mellitus basierend auf der zugrunde liegenden Ätiologie. (12), (14), (15) und (16)

### **1.2.3 Klassifikation nach Ätiologie**

Einteilung der International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) (17) :

#### ***1.2.3.1 Diabetes mellitus Typ 1***

Diese im Kindesalter häufigste Form des (autoimmunologisch bedingten) Diabetes beruht auf einem komplexen Zusammenspiel von Umwelt- und genetischen Faktoren und entsteht aufgrund der Zerstörung der  $\beta$ -Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas. Welche Umweltfaktoren zur Ausbildung des Diabetes mellitus Typ 1 führen, sind im Gegensatz zu den genetischen Prädispositionen noch weitgehend unerforscht. (12) und (16)

Neben der immunologischen Form gibt es auch den idiopathischen Diabetes Mellitus Typ 1, der vor allem bei asiatischen und afrikanischen Patienten und Patientinnen beobachtet werden kann. (12)

### *1.2.3.2 Diabetes mellitus Typ 2*

Diabetes mellitus Typ 2 tritt gehäuft im Erwachsenenalter in Kombination mit Übergewicht auf. Die Insulinresistenz stellt neben der Funktionsbeeinträchtigung der  $\beta$ -Zelle einen zentralen Faktor in der Entstehung von Diabetes mellitus Typ 2 dar.

### *1.2.3.3 Andere spezifische Typen*

- a) Genetische Defekte der  $\beta$ -Zellen: Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY) ohne Auto-AK-Nachweis und ohne Adipositas
- b) Genetische Defekte der Insulinwirkung (z.B. Insulinresistenz Typ A)
- c) Erkrankungen des exokrinen Pankreas (z.B. zystische Fibrose)
- d) Endokrinopathien (z.B. Akromegalie)
- e) Medikamente bzw. Chemikalien (z.B. Glukokortikoide, Thyroxin)
- f) Infektionen (z.B. Röteln, Zytomegalie)
- g) seltene Ursachen des immunologisch bedingten Diabetes mellitus (z.B. Stiffmann Syndrom)
- h) Diabetes mellitus bei verschiedenen Krankheiten (z.B. Down Syndrom, Ulrich-Turner-Syndrom) (12) und (17)

### *1.2.3.4 Gestationsdiabetes*

Der Insulin-pflichtige Gestationsdiabetes betrifft in etwa 1% aller schwangeren Frauen und ist somit die häufigste Stoffwechselerkrankung während der Schwangerschaft. (18)

## **1.2.4 Diagnostik**

Die Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 im Kindes- und Jugendalter erfolgt sowohl über die (bei Diabetes mellitus Typ 1 typische) Klinik als auch über die Blutzuckerkonzentrationen, die mittels oralem Glukose Toleranztest (OGTT) ermittelt werden. (16) Um die Diagnose stellen zu können, muss ein pathologischer OGTT (120 min  $>199\text{mg/dl}$  (venöses Blut)) bestätigt werden.

Es ist auch möglich, Diabetes mellitus durch einen HbA1c-Wert von  $>6,5\%$  ( $>48\text{ mmol/mol}$ ) zu diagnostizieren. (12) Als HbA1c bezeichnet man Hämoglobin, an das sich ein Molekül

Zucker (Glukose) angelagert hat. Je höher der Blutzuckerspiegel ist und je länger hohe Blutzuckerspiegel bestehen, desto mehr HbA1c entsteht. Folglich ist dieser Wert bei Personen mit Diabetes erhöht, da diese Patienten und Patientinnen erhöhte Zuckerwerte im Blut haben. (19)

Tabelle 1: Unterschiede zwischen CFRD und Diabetes mellitus Typ 1 bzw. 2 (modifiziert nach: (2))

<b>Charakteristik</b>	<b>DM Typ1</b>	<b>DM Typ2</b>	<b>CFRD</b>
<b>Alter bei Beginn</b>	<20 Jahre	>40 Jahre	ca. 20 Jahre
<b>BMI</b>	Normal	Erhöht	Erniedrigt
<b>Insulin-Sekretion</b>	Deutlich reduziert	Reduziert, mögliche spätere Progression	Reduziert, mögliche Progression mit voranschreitendem Alter
<b>Insulin-Sensitivität</b>	Reduziert	Deutlich reduziert	Reduziert
<b>Ketoazidose</b>	Ja	Selten	Selten
<b>Mikrovaskuläre Komplikationen</b>	Ja	Ja	Ja
<b>Makrovaskuläre Komplikationen</b>	Ja	Ja	Nein
<b>Therapie</b>	Insulin	Diät, orale Antidiabetika, Insulin	Insulin

### 1.2.5 Therapie

Ziel der Therapie ist es, eine möglichst normoglykämische Blutzucker Kontrolle ohne schwere Hypoglykämie zu erreichen. Da Diabetes mellitus Typ 1 am häufigsten im Kindes- oder Jugendalter diagnostiziert wird, sind die primären Therapieziele ein normales Wachstum, das Erreichen von Normalgewicht, eine normale psychosoziale Entwicklung und die Vermeidung von Akut- und Spät komplikationen. Dies wird am besten durch beständige Normoglykämie erzielt. Außerdem gilt es, die Werte für HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceride regelmäßig zu kontrollieren. (15), (12)

Die Wahl der Insulintherapie ist abhängig von verschiedenen Faktoren, wie dem Alter, der Dauer des Diabetes mellitus, dem Lebensstil sowie der individuellen Bevorzugung eines Systems. Man unterscheidet zwischen schnell wirksamen Insulinanaloga (Lispro, Aspart und Glulisine), Normalinsulin, Verzögerungsinsulin (Neutral Protamin Hagedorn (NPH)) und langwirksamen Insulinanaloga (Glargine, Detemir und Degludec). (20)

In der Pädiatrie stehen drei Therapieoptionen zur Verfügung:

#### 1) Konventionelle Therapie

Die konventionelle Therapie wird nur noch selten eingesetzt, da die festgelegte Kohlenhydratmenge und darauf aufbauende vorgeschriebene Insulinmenge diese Form der Therapie sehr unflexibel macht. Bei dieser Form wird zweimal täglich - vor dem Frühstück und vor dem Abendessen - ein schnellwirksames Analogon bzw. Normalinsulin mit einem langwirksamen Insulin (meist NPH) verabreicht. 60-70% werden morgens verabreicht, 30-40% abends. (20)

#### 2) Basis Bolus

Das Basis Bolus Konzept versucht die physiologische Sekretion besser nachzuahmen. Die ISPAD Leitlinien empfehlen, dass 40-60% der täglichen Insulindosis auf das Basalinsulin entfallen sollen, welches 1-2 mal täglich (morgens und abends) in Form von langwirksamen NPH-Insulin oder in Form eines langwirksamen Insulinanalogon (meist nur 1x täglich) injiziert wird. Der Rest wird als Bolus verabreicht, indem die Mahlzeiten entweder mit einem schnellwirksamen Analogon oder mit Normalinsulin abgedeckt werden. Zusätzlich sollte eine Dosisanpassung, je nach Blutzucker, Mahlzeit und täglicher Aktivität erfolgen. (20)

### 3) Insulinpumpentherapie

Die Verwendung von Pumpen Systemen erfährt zusehends an Beliebtheit. Diese Form der Therapie ist derzeit die beste Möglichkeit das physiologische Insulinprofil nachzuahmen. Durch die Pumpe wird Insulin (meist schnellwirksames Analogon oder aber auch Normalinsulin) einerseits in Form einer fix programmierten Basalrate kontinuierlich abgegeben, andererseits können individuell an die Mahlzeiten angepasste Dosen zusätzlich mittels Bolus abgegeben werden. Der Anteil der Basalrate richtet sich nach dem Alter des Kindes. (20)

## 1.2.6 Komplikationen

### 1.2.6.1 Akutkomplikationen

Zu den Akutkomplikationen gehören allen voran die diabetische Ketoazidose sowie Hypoglykämien.

#### A) Diabetische Ketoazidose (DKA)

Definiert durch

- einen erhöhten Blutzuckerwert  $>200$  mg/dl
- einen pH-Wert  $<7,3$ ,
- ein Plasmabikarbonat  $<15$  mmol/l und
- eine Aceton- und Glukosurie

stellt sie eine Notfallsituation mit erheblichen Risiken dar. Besonders gefährdet sind Kinder unter fünf Jahren, da hier das Risiko der Entwicklung eines Hirnödems besonders groß ist. Das Prinzip der Therapie ist ein langsamer Ausgleich der Ketoazidose mittels Insulin, Flüssigkeit und Kalium in 36-48 Stunden. Natriumbikarbonat wird nur in Ausnahmefällen bei Kindern mit schwerer Kreislaufinsuffizienz und drohender kardialer Dekompensation gegeben, da es zur Entwicklung eines Hirnödems beitragen kann. (16)

#### B) Hypoglykämien

Hypoglykämien stellen die häufigste akute Komplikation der Insulintherapie dar. Es existiert keine einheitliche Definition der Hypoglykämie, die symptomatisch oder latent ablaufen kann. Ab einem Glukoseschwellenwert von etwa 45 bis 65 mg/dl Vollblut kommt es in der

Regel aufgrund von Stimulation des autonomen Nervensystems durch Katecholamine und zerebral durch Glukopenie zu Symptomen. Typische Symptome sind Wortfindungsstörungen, Aggressivität, Verwirrtheit, Hunger, Zittern, Schwitzen und Störungen der motorischen Koordination. Diese können nach längerer Diabetesdauer jedoch vermindert auftreten. Umso grösser ist dann die Gefahr einer unbemerkten Hypoglykämie. (12) und (21)

#### *1.2.6.2 Spätkomplikationen*

Grundsätzlich ist bei gut eingestelltem Diabetes mellitus eine annähernd normale Lebenserwartung möglich. Dies ist vor allem von der Therapieadhärenz der Patienten und Patientinnen abhängig. Trotzdem kommt es fast unvermeidlich zu Spätkomplikationen. Dazu zählen Neuropathie, Nephropathie, Hypertonie und Retinopathie.

In welchem Ausmaß Patienten und Patientinnen davon betroffen sind, hängt von vielen Faktoren, wie zum Beispiel der genetischen Prädisposition, Risikofaktoren wie Rauchen, dem Blutdruck, der Stoffwechselkontrolle, dem Lebensstil und der Umwelt ab. (12).

## 1.3 Cystic Fibrosis Related Diabetes

Ein CFRD ist die häufigste Komorbidität bei CF und stellt eine Sonderform des Diabetes dar. Bei etwa 20% der jungen Erwachsenen und 40-50% aller Erwachsenen wird ein CFRD diagnostiziert. Vor allem das längere Überleben von CF Patienten und Patientinnen resultiert in der immer häufigeren Diagnosestellung von CFRD, da das Alter den größten Risikofaktor für diese Form des Diabetes darstellt. Die Inzidenz des CFRD ist vor dem zehnten Lebensjahr sehr gering, auch wenn vereinzelt Ausnahmen berichtet wurden. (22) Nach wie vor wird CFRD, welcher eine eigene Einheit darstellt, nicht in seiner ganzen Komplexität verstanden. (2)

### 1.3.1 Pathophysiologie

Die Ätiologie des CFRD ist komplex und setzt sich aus einer Kombination von Insulinmangel und Insulinresistenz zusammen. Zusätzliche Risikofaktoren sind eine genetische Disposition für die Entwicklung von Diabetes, eine exokrine Pankreasinsuffizienz, eine Lebererkrankung, chronische Entzündungen, exogene Glukokortikoide, weibliches Geschlecht und vorgeschrittenes Alter. (23)

Bei CFRD handelt es sich um eine Diabetes-Mischform, man findet folglich bei CFRD sowohl Aspekte von Diabetes mellitus Typ 1 als auch von Diabetes mellitus Typ 2, sowie den anderen Diabetes-Formen völlig fremde Aspekte. Die Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten des CFRD und DM Typ 1 und 2 werden in Tabelle 1 gegenübergestellt.

Die an CFRD erkrankten Individuen sind, gleich wie die an Diabetes Typ 1 Erkrankten in der Regel nicht übergewichtig. Weitere Parallelen zu Typ 1 sind das Auftreten bei eher jungen Menschen (wobei CFRD generell später auftritt als Diabetes Typ 1). Der primäre Defekt ist bei beiden Diabetes-Formen die Insulin-Insuffizienz und man findet bei beiden Arten normalerweise keine metabolischen Syndrome wie Hyperlipidämie, Hypertonie oder viszerale Fettleibigkeit. Auch die klinische Behandlung ist ähnlich zu Typ 1 in der ‚Honeymoon-Phase‘.

Mit Diabetes Typ 2 teilt CFRD die Tatsachen, dass beide Erkrankungen nicht aufgrund einer Autoimmunerkrankung entstehen, eine Insulinresistenz besteht und eine Ketoazidose sehr selten auftritt.

Ein Kennzeichen des CFRD ist, wie schon erwähnt, die Insulin-Insuffizienz zu der es in Folge einer verringerten Beta-Zell-Masse kommt. Aufgrund des abnorm dickflüssigen Sekrets, welches durch die Abwesenheit oder Abnormität des CFTR entsteht, kommt es zu

Entzündung, Obstruktion und Destruktion im Respirationstrakt, im Pankreas und in der Leber. (24) Dabei werden im Pankreas auch die Inselzellen reduziert. Die meisten CF-Patienten und CF-Patientinnen, sowohl mit als auch ohne CFRD, haben etwa die Hälfte ihrer Inselzellen verloren. (25) Durch diesen Verlust an Inselzellen kommt es schließlich zu einer schweren, aber meist nicht absoluten Insulin-Insuffizienz. Aufgrund der Abnahme der Glukagon produzierenden Zellen kann die Gegenregulation bei Hypoglykämien zusätzlich schlechter erfolgen. (11) und (25)

Ein weiterer Faktor, der bei der Entstehung des CFRD eine Rolle spielt, ist die Insulin-Resistenz. Darunter versteht man die Unfähigkeit von Insulin, seine üblichen biologischen Aktivitäten zu vollziehen. (22) Die Insulin-Resistenz könnte aus der verringerten Glukose-Aufnahme im Muskel (periphere Insulin-Resistenz) und aus der Unterdrückung der Glukose-Produktion in der Leber resultieren. (14)

Eine Insulinresistenz mit erhöhter Glukose-Produktion tritt jedoch nicht nur bei CFRD-Erkrankten auf, sondern auch bei CF-Patienten und CF-Patientinnen mit normaler Glukose-Toleranz. (24) Dies ist vor allem in Zeiten von Infektionen und während der Behandlung mit Glukokortikoiden der Fall. (9) und (25) Es gibt die Hypothese, dass der höhere Energieverbrauch von CF-Erkrankten eine physiologische Balance zwischen erhöhter Glukose-Produktion in der Leber und höherer Glukose-Nachfrage schafft. (24)

Die Rolle der Insulin-Resistenz in der Entstehung eines CFRD ist zwar im Verhältnis zur Insulin-Insuffizienz eine untergeordnete, aber in Zeiten von Stress, etwa aufgrund einer pulmonalen Exazerbation, kommt ihr eine wichtige Bedeutung zu. (25)

Patienten und Patientinnen mit „schweren“ CFTR-Mutationen sind in der Regel von einer exokrinen Pankreasinsuffizienz betroffen. Trotzdem entwickelt nur ein Teil dieser Gruppe einen CFRD. Es stellt sich daher auch die Frage, ob bei der Entstehung von CFRD auch andere genetische Faktoren eine Rolle spielen. Es ist bekannt, dass Betroffene, die aufgrund milderer Mutationen an CF erkrankt sind, weniger wahrscheinlich einen CFRD entwickeln als CF-Patienten und CF-Patientinnen mit anderen Mutationen. Erkrankte mit mildereren CFTR-Mutationen sind jedoch auch weniger prädisponiert, eine exokrine Pankreasinsuffizienz zu entwickeln, was eine geringere Wahrscheinlichkeit für den Verlust von Langerhans'schen Inselzellen bedingt. (22)

In dieser Arbeit wird auch untersucht werden, ob bestimmte Mutationskonstellationen mit der Entstehung eines CFRD assoziiert sind.

### 1.3.2 Screening und Diagnostik

Das CFRD-Screening mittels oralen Glukosetoleranztests (OGTTs) ab dem zehnten Lebensjahr hat in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen. (2) Dies vor allem aufgrund der Tatsache, dass der Beginn eines CFRD meist klinisch unauffällig verläuft und klassische Diabetes-Symptome wie Polydipsie und Polyurie nicht auftreten. Weiters ist eine mangelnde Gewichts- und Größenzunahme bei an CF Erkrankten multifaktoriell bedingt (z.B. Mangelernährung, unzureichende Enzyersatztherapie, wiederholte pulmonale Exazerbationen) und häufig; daher kann durch diese nicht automatisch auf einen CFRD rückgeschlossen werden. (14) Dennoch ist eine Verschlechterung der Lungenfunktion und des Ernährungsstatus schon Jahre vor der Diagnosestellung eine bekannte Tatsache. (26) Noch vor wenigen Jahren gab es keine klaren Kriterien, mittels derer festgelegt wurde, ab wann man von einem manifesten CFRD sprechen kann. (22)

Nun folgt man in der Regel, so auch an der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Pulmonologie und Allergologie des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, den Kriterien der ISPAD und ADA, die besagen, dass man dann von einem CFRD spricht, wenn beim OGTT entweder der Nüchternblutzuckerwert über 126 mg/dl liegt oder der 2-Stunden-Wert 199 mg/dl beziehungsweise der HbA1c-Wert 6,5% beziehungsweise 48 mmol/mol überschreitet. Dies bezieht sich auf Personen, die zum Zeitpunkt der Durchführung des OGTTs keine, zusätzlich zur CF bestehende Krankheit aufweisen. Da die HbA1c-Werte bei CF-Patienten und CF-Patientinnen meist eher niedrig sind, führt ein Überschreiten der 6,5% (48 mmol/mol)-Grenze nur in den seltensten Fällen zur Diagnose eines CFRD, da in der Regel lange zuvor bereits der Nüchternblutzuckerwert oder der 2-Stunden-Wert die von der ADA festgelegte Grenze überschreiten. (22) Dies steht im Gegensatz zu Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, bei denen die Messung des HbA1c zur Diagnose und Langzeitkontrolle des Blutzuckerspiegels bei Erkrankten dient. (19)

Somit hat sich der OGTT als Goldstandard in der Diagnose eines CFRD etabliert. (22)

Abhängig von den Blutzuckerwerten ergeben sich verschiedene Klassifikationen (wie in Tabelle 2 ersichtlich). CF-Erkrankte mit einem Nüchternblutzuckerwert unter 126 mg/dl und einem 2-Stunden-Wert unter 140 mg/dl haben eine normale Glukose-Toleranz (normal glucose tolerance, NGT). Von gestörter Glukose-Toleranz (impaired glucose tolerance, IGT) spricht man bei einem Nüchternblutzuckerwert unter 126 mg/dl und gleichzeitigem Überschreiten des 2-Stunden-Wertes von 140 mg/dl (bis zu einem Wert von 199 mg/dl). (22)

Von „impaired fasting glucose“ (IFG) spricht man bei einem Nüchternblutzuckerwert von über 110 mg/dl, jedoch unter 126 mg/dl und einem 2-Stunden-Wert von unter 140 mg/dl. Wird CFRD diagnostiziert, unterscheidet man zwischen CFRD mit Nüchtern-Hyperglykämie (fasting hyperglycemia, FH) und ohne FH. (24) Diese Kategorisierung hat erhebliche Bedeutung für die Therapie des CFRD. (22)

Tabelle 2: Klassifikation der Blutzuckerwerte (modifiziert nach: (2))

Blutzuckerwert nüchtern	2 Stunden Blutzuckerwerte			
	<140 mg/dl	≥140 mg/dl (bis 199mg/dl)	≥200mg/dl	
<110 mg/dl	NGT (normal glucose tolerance)	IGT (impaired glucose tolerance)	CFRD (without FH)	
110-125,9 mg/dl	IFG (Impaired fasting glucose)			
≥126 mg/dl	CFRD (with fasting hyperglycemia (FH))			

### 1.3.3 Therapie

Aufgrund seiner Komplexität sollte CFRD von einem multidisziplinären Team, bestehend aus Experten auf dem Gebiet der CF und des CFRD behandelt werden. Im Idealfall inkludiert das Team Diabetologen/Innen, Ernährungsberater/Innen und Psychologen/Innen. Eine umfassende Betreuung der CF-Patienten und CF-Patientinnen ist aufgrund der Last der CF-Erkrankung nötig. Die Diagnose CFRD kann eine zusätzliche Bürde für die Betroffenen und deren Familien bedeuten. (22), (27) und (28)

Bevor die Richtlinien der International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) (2014) und der Cystic Fibrosis Foundation (CFF) (2010) herausgegeben wurden, war es üblich, CFRD mit und ohne FH nur bei Bestehen von Symptomen zu behandeln. Heute rückt jedoch die Behandlung von Diabetes im Anfangsstadium, oder noch davor, immer mehr in den Fokus der Aufmerksamkeit. (14) und (25)

Derzeit ist die Gabe von Insulin die einzige empfohlene Maßnahme zur Behandlung von CFRD, unabhängig davon, ob der Diabetes neu diagnostiziert wurde oder nicht. (27)

Es gibt Evidenz, dass Patienten und Patientinnen, die unter einer Insulin-Therapie ihren Blutzucker im Gleichgewicht halten können, Verbesserungen im Bereich ihres Körpergewichts, ihrer Lungenfunktion, des Protein-Anabolismus und des Überlebens zeigen. (29) Einige kleinere, unkontrollierte Studien haben ergeben, dass auch Patienten und Patientinnen mit IGT von einer Insulin-Therapie profitieren. Dies ist aber noch nicht ausreichend gezeigt. (25), (30), (31), (32)

Die Insulin-Behandlung wird individuell abgestimmt. Eine Kombination aus Basal- (lang anhaltendem) und Bolus- (kurz wirkendem) Insulin wird bei CFRD mit FH benutzt. Rasch wirkendes und vor den Mahlzeiten zu verabreichendes Insulin wird bei CFRD ohne FH eingesetzt. (14)

Weiters gibt es einige theoretische Gründe, warum viele der zur Verfügung stehenden oralen Antidiabetika nicht für an CF erkrankte Personen geeignet sein könnten. Dies wäre etwa die Möglichkeit hepatischer und/oder gastrointestinaler Nebenwirkungen. Auch zu beachten ist, dass eine Manipulation des Blutzuckerspiegels durch diätische Maßnahmen bei CF-Patienten und CF-Patientinnen aufgrund des hohen Kalorien- und Energiebedarfs nicht möglich ist. (2) Diese benötigen, unabhängig davon, ob sie CFRD haben oder nicht, normalerweise 120-150% des täglichen, für ihr Alter empfohlenen Kalorienbedarfs, welcher durch eine fettreiche Nahrung gedeckt werden soll. Der Grund dafür ist der erhöhte Energiebedarf in Ruhe und der erhöhte Kalorienverlust aufgrund von Malabsorption im Vergleich zur gesunden Bevölkerung. Die Herausforderung bei CFRD ist es daher, die CF typischen Ernährungsprinzipien mit den Anforderungen für eine optimale Kontrolle des Blutzuckers zu vereinen. (22) und (29)

Ein besonderes Augenmerk muss auch auf die Behandlung des CFRD während des Auftretens einer Exazerbation und/oder der Einnahme systemischer Kortikosteroide gelegt werden. Diese Umstände bedingen ein Ansteigen der Insulin-Resistenz, welche das Pankreas aufgrund der CFRD-Pathophysiologie nicht ausgleichen kann. Dies könnte sonst eventuell zum Auftreten von Hyperglykämie führen. Da es nicht unwahrscheinlich ist, dass CF-Patienten und CF-

Patientinnen während einer interkurrenten Erkrankung eine höhere Insulin-Dosis benötigen, wird angeraten, die Blutzuckerspiegel im nüchternen Zustand und 2 Stunden nach dem Essen in den ersten 48 Stunden nach dem Auftreten der Exazerbation beziehungsweise nach Beginn einer systemischen Kortikosteroid-Therapie zu messen. Dies gilt auch für Patienten, die (noch) nicht an CFRD erkrankt sind. (22)

Alle Patienten und Patientinnen mit CFRD sollten vierteljährlich vom für sie zuständigen multidisziplinären Team kontrolliert werden. Ziele der CFRD-Therapie sind, den Protein-Katabolismus umzukehren, das Gewicht zu halten und akute sowie chronische Diabetes-Komplikationen zu reduzieren. Die ISPAD (und ADA) hat Ziele bezüglich der Plasma-Glukose veröffentlicht. Sie empfiehlt außerdem, dass alle Personen, die eine Insulin-Therapie erhalten, ihren Blutzucker dreimal täglich messen sollen. (22), (25) und (29)

Auch der HbA1c-Wert ist für die Behandlung des CFRD von Wichtigkeit und sollte vierteljährlich kontrolliert werden, um die Insulin-Therapie abzustimmen. Der Zielwert ist kleiner als 7% (52 mmol/mol), um das Risiko mikrovaskulärer Komplikationen zu reduzieren. (25) und (19)

### **1.3.4 Komplikationen des CFRD**

In den 1980er Jahren wurde erhoben, dass die zusätzliche Diagnose CFRD die Wahrscheinlichkeit, früher an CF zu versterben, wesentlich erhöhte. Dennoch darf nicht vergessen werden, dass die CF-Patienten und CF-Patientinnen heute wie damals nicht den direkten Folgen von Diabetes, wie makro- und mikrovaskulären Schäden, erliegen, sondern in der Regel aufgrund des respiratorischen Versagens versterben. Mit den Jahren hat man es jedoch durch raschere und bessere Behandlung geschafft, diese Wahrscheinlichkeit zu senken. (25)

Mikrovaskuläre Komplikationen treten bei CFRD-Patienten und -Patientinnen üblicherweise nicht auf, bevor diese nicht mindestens fünf Jahre an dieser Form von Diabetes erkrankt sind und eine FH entwickelt haben. (29)

Daher sollte ab dem fünften Jahr nach Diagnosestellung ein jährliches Monitoring dieser Risiken stattfinden. Ist unklar, wann der Diabetes manifest wurde, wird der Zeitpunkt herangezogen, an dem erstmalig eine gestörte Nüchtern glukose (FH) nachgewiesen wurde. (25)

An CFRD Erkrankte sollten regelmäßige Blutdruck-Kontrollen erfahren, also bei jeder von der ADA vorgesehenen routinemäßigen Diabetes-Kontrolle, da Bluthochdruck auch bei dieser Form von Diabetes auftreten kann.

Jährlich sollte auch der Lipidspiegel bei den CF-Patienten und CF-Patientinnen überprüft werden, die entweder zusätzlich an einer exokrinen Pankreasinsuffizienz leiden, eine lebenslange immunsuppressive Therapie aufgrund einer Transplantation erhalten oder bei denen andere Risikofaktoren wie Übergewicht oder ein familiäres Vorkommen von Koronararterien-Erkrankungen vorliegen.

CF-Betroffene, die aufgrund des zusätzlichen Diabetes einen Bluthochdruck entwickeln oder bei denen es zu mikrovaskulären Komplikationen kommt, sollen die gleiche Behandlung bekommen, die von der ADA auch für die mit Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 Erkrankten empfohlen wird. Dies mit der Ausnahme, dass sie in der Regel keine Eiweiß- und Salzreduktion erhalten. (25)

Insulin-Insuffizienz und Hyperglykämie beeinflussen die Lungenfunktion negativ. Der Ernährungszustand und die Lungenfunktion verschlechtern sich in einigen Fällen schon in der Phase vor der Diagnosestellung des CFRD zusehends, wenn schon pathologische Blutzuckerwerte vorliegen. Die Insulin-Insuffizienz führt durch die Schaffung eines katabolen Zustands zum Abbau von Fett und Protein. Daher wird in manchen Studien propagiert, dass auch schon bei milden Formen von CFRD beziehungsweise bei Patienten und Patientinnen mit IGT Insulin verabreicht werden soll. (24)

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Allgemeines**

Es handelte sich um eine retrospektive Evaluierung von Daten sämtlicher CF-Patienten und CF-Patientinnen vom Schulalter bzw. ab dem 10. Lebensjahr (Beginn der jährlichen OGTTs) bis ins Erwachsenenalter, die in den Jahren 2014 und 2015 an der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Pulmonologie und Allergologie des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendheilkunde Graz in Behandlung waren. Für die an CFRD Erkrankten wurden auch Daten aus den Jahren ab dem Diagnosezeitpunkt der Diabetes-Erkrankung herangezogen. Das Ziel war zu erfassen, wie viele CF-Patienten und CF-Patientinnen einen CFRD, eine IGT oder einen normalen Zuckerstoffwechsel aufwiesen, ob Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen existierten und wenn ja, in welchen Parametern sich die Gruppen von einander unterschieden.

Zusätzlich wurde die Frage behandelt, ob bestimmte Risikofaktoren beziehungsweise Risikokonstellationen, die die Entstehung eines CFRD begünstigen, charakterisiert werden können. Daher wurden als Nebenzielgrößen der Body Mass Index (BMI), der CFTR-Genotyp, die exokrine Pankreasfunktion, etwaige pulmonale Exazerbationen, das Vorhandensein einer allergischen bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA) und das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV1) erhoben, welche zu den jeweiligen OGTT Ergebnissen korreliert werden sollten.

Die Ergebnisse sollten auch der Optimierung des Vorgehens zur Erfassung eines CFRD dienen.

Zur Pseudonymisierung wurden alle Patienten und Patientinnen mit einer fortlaufenden Nummer kodiert. Die eingeschlossenen Patienten und Patientinnen hatten keinen direkten Nutzen von der Studie, sie hatten aber aufgrund der Tatsache, dass es sich um eine retrospektive Studie handelte, auch kein Risiko oder einen Nachteil zu erwarten. Das einzige Risiko, das Bekanntwerden sensibler PatientInnen Daten, wurde durch die Pseudonymisierung und Zugriffsbeschränkung minimiert.

### **2.2 Erhobene Daten**

Zur Datengewinnung wurden die (elektronischen) Krankenakten (MEDOCS), und die Ambulanzkarten und Krankengeschichten aus den Jahren 2014 und 2015 herangezogen. Bezüglich der an CFRD erkrankten Personen wurden auch Daten aus den Jahren ab der jeweiligen Diagnosestellung erhoben.

Wenn mehrere Messungen (betreffend OGTT und HbA1c) pro Jahr vorlagen, wurden jeweils der erste und letzte Messwert zur statistischen Auswertung herangezogen.

### **2.2.1 Alter**

Anhand der Geburtsdaten der Patienten und Patientinnen konnte das Alter bestimmt werden.

### **2.2.2 Anthropometrische Daten**

Die Größe der CF-Patienten und CF-Patientinnen wurde in m und das Gewicht in kg angegeben und daraus der jeweilige BMI mittels der Formel  $\text{Körpergewicht} : (\text{Körpergröße in m})^2$  berechnet. Als Messzeitpunkt wurde der Zeitpunkt des besten FEV1-Wertes des jeweiligen Jahres gewählt.

### **2.2.3 OGTT**

An der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Pulmonologie und Allergologie des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendheilkunde Graz wird zur Diagnosestellung des CFRD der orale Glukosetoleranztest verwendet. Dieser wird bei CF-Patienten und CF-Patientinnen ab dem zehnten Lebensjahr in der Regel einmal jährlich durchgeführt.

Die Patienten und Patientinnen müssen vor Durchführung des Tests nüchtern sein; das setzt voraus, dass die zu Untersuchenden 8-12 Stunden keine Kalorienzufuhr hatten und in dieser Zeit kein Nikotin, keinen Tee, keinen Kaffee und keine Getränke außer Wasser konsumiert haben. Zu Beginn erfolgt eine Messung des Blutzuckers mittels venöser Blutabnahme. Danach trinken die Patienten und Patientinnen eine zuckerhaltige Lösung (1,75g/kg bzw. maximal 75 g Glukose, die in 250-300 ml Wasser gelöst wurden) innerhalb von fünf Minuten. Die erste Messung des Blutzuckers erfolgt nach sechzig Minuten, die zweite nach 120 Minuten.

Ein pathologischer Blutzuckerwert liegt ab einem Nüchtern Wert von >100 mg/dl oder einem 2-Stunden-Wert von >140 mg/dl vor.

Ab einem Nüchternwert von über 126 mg/dl oder einem 2-Stunden-Wert von 200 mg/dl ist die Diagnose CFRD zu stellen.

## **2.2.4 FEV1**

Das forcierte expiratorische Volumen in 1 Sekunde (FEV1) wurde mittels Spirometrie (Fa. Jaeger, Würzburg, Deutschland) bestimmt, und es wurde der beste FEV1 Wert des jeweiligen Jahres in % Sollwert zur statistischen Auswertung herangezogen. Da dieses Atemmanöver eine maximale Inspiration und eine maximal rasche und vollständige Expiration voraussetzt, ergeben sich in der Regel erst ab dem Schulalter verwertbare Lungenfunktionsbefunde, weswegen auch erst ab einem Alter von 6 Jahren Daten zur Verfügung standen.

## **2.2.5 HbA1c**

Die Bestimmung des HbA1c erfolgte in Graz mittels des DIAMAT™ Analysesystems. In diesem wird zum Auftrennen der glykierten Hämoglobinfraktionen eine HPLC (High Performance Liquid Chromatography) Kationenaustauschersäule verwendet. Der Druck stellt dabei den wesentlichen Faktor für die enorme Trennleistung dar. Der zur Elution verwendete Stufengradient aus drei Phosphatpuffern wird durch Magnetschaltventile auf der Niederdruckseite einer Einkolbenpumpe erzeugt. Die hämolysierten Proben werden auf 8 Grad Celsius gekühlt und dann auf die mit einem sphärischen Kationenaustauschergel gefüllte Trennsäule aufgebracht. Die Detektion der einzelnen Hämoglobinfraktionen erfolgt bei den Wellenlängen 415nm und 690nm. Eine Mikroprozessorsteuereinheit überwacht die reibungslose Zusammenarbeit der Komponenten und übernimmt die Auswertung der Analysedaten. Somit ist innerhalb von 8 Minuten ein Ergebnisprotokoll fertig, welches neben anderen Werten den HbA1c-Wert enthält. Um labile Fraktionen von vornherein auszuschließen, ist eine Probenvorbereitung nötig. Hierfür werden die hämolysierten Proben bei 37 Grad Celsius inkubiert.

## **2.3 Statistische Auswertung**

Diese Studie war eine Querschnittsuntersuchung aller CF-Patienten und CF-Patientinnen, welche in den Jahren 2014 und 2015 beziehungsweise den Jahren davor in Behandlung an der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Pulmonologie und Allergologie des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz waren und bei denen bereits ein OGTT durchgeführt worden war oder die zu diesem Zeitpunkt schon einen insulinpflichtigen CFRD hatten.

Ich evaluierte die Ergebnisse der oralen Glukosetoleranztests in den Jahren 2014 und 2015. Die Auswertung erfolgte in erster Linie deskriptiv. Häufigkeiten von kategorialen Variablen wurden in absoluten und relativen Zahlen dargestellt. Metrische Variablen wurden mittels Minimum, Median, 25. und 75. Perzentile, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung beschrieben.

Gruppenvergleiche (CFRD, IGT und NGT) erfolgten mittels nicht parametrischer Kruskal-Wallis Tests und Post-Hoc Tests (z.B. Dunn-Bonferroni-Test), je nach Verteilung der Werte. Weiters erfolgten Gruppenvergleiche mittels des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson.

## **2.4 Ethische Beurteilung**

Um diese Studie durchführen zu können, wurde ein Antrag auf Beurteilung eines klinischen Forschungsprojektes bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt. In einem Konzeptformular und einem Studienprotokoll wurden Vorgang und Zielsetzung der Studie erläutert. Dem Votum der Ethikkommission zufolge besteht kein Einwand gegen die Durchführung dieser Studie in der vorliegenden Form (EK Nr: 28-357 ex 15/16).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Beschreibung der untersuchten CF Patienten und CF-Patientinnen

An der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Pulmonologie und Allergologie des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendheilkunde Graz werden insgesamt etwa 130 CF-Patienten und -Patientinnen betreut. Davon wurden insgesamt 103 CF-Patienten und CF-Patientinnen evaluiert. Da CFRD in der Regel erst ab dem zehnten Lebensjahr auftritt, wurden mit einigen Ausnahmen nur Kinder dieses Alters in die Gruppe der zu evaluierenden Patienten und Patientinnen aufgenommen. Eingeschlossen wurden auch jene Kinder, die zwar jünger als zehn Jahre waren, bei denen jedoch schon CFRD diagnostiziert worden war. Der Großteil (89,3%) der untersuchten CF-Patienten und CF-Patientinnen wies eine Pankreasinsuffizienz auf und unterlag daher einer Substitution mit Pankreasenzymen. Von einem Mekoniumileus waren 12,6% (in Zahlen 13 Personen der Studienpopulation) betroffen.

Die Geschlechtsverteilung war mit 53 männlichen (51,5%) und 50 weiblichen Personen (48,5%) ausgewogen. (Tabelle 3)

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der Geschlechter

Geschlecht	Häufigkeit (n)	Prozent
<b>Männlich</b>	53	51,5
<b>Weiblich</b>	50	48,5
<b>Gesamt</b>	103	100

In Bezug auf das Alter der 103 untersuchten Patienten und Patientinnen konnte festgestellt werden, dass es sich um eine sehr junge Population handelt, was aufgrund der Krankheit CF auch zu erwarten war. Die 75. Perzentile lag bei 30 Jahren, das heißt 75% aller untersuchten Patienten und Patientinnen wiesen ein Alter unter 30 Jahren auf. Der Median lag bei 19 Jahren. Die jüngste Person war 6 Jahre alt und die älteste 61 Jahre. (Mittelwert in Jahren (Standarddeviation) NGT: 21,7 (13,6), IGT: 27,9 (7,5), CFRD: 24,1 (7,1)).

Das Minimalgewicht lag bei 13,5 kg und das Maximalgewicht bei 110 kg. Die Größe der untersuchten Personen variierte von 1,03 m bis 1,95 m. (Tabelle 4)

Tabelle 4: Verteilung von Alter, Gewicht, Größe und BMI

	Alter	Größe (m) 2014	Gewicht (kg) 2014	BMI_2014 (kg/m <sup>2</sup> )	Größe (m) 2015	Gewicht (kg) 2015	BMI_2015 (kg/m <sup>2</sup> )
Anzahl	103	103	103	103	103	103	103
Fehlend	0	5	5	5	5	5	5
Minimum	6	107	17	13,1	103	13,5	13,2
Maximum	61	195	110	33,8	195	110	33,5
Median	24	163	52	19,5	163	52,2	19,6
Mittelwert	23,7	159	52	19,5	160	52,9	19,8
Standardabweichung	11,3	20	19	3,6	19	18,7	3,7

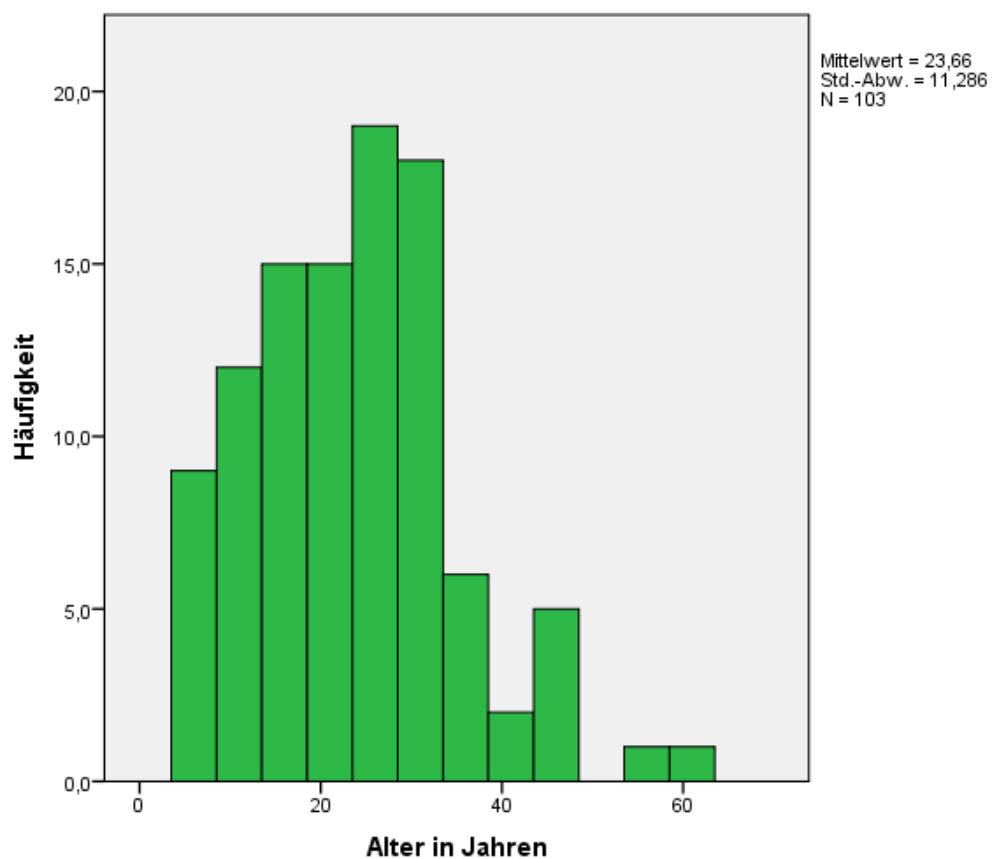


Abbildung 1: Altersverteilung der Studienpopulation in Jahren

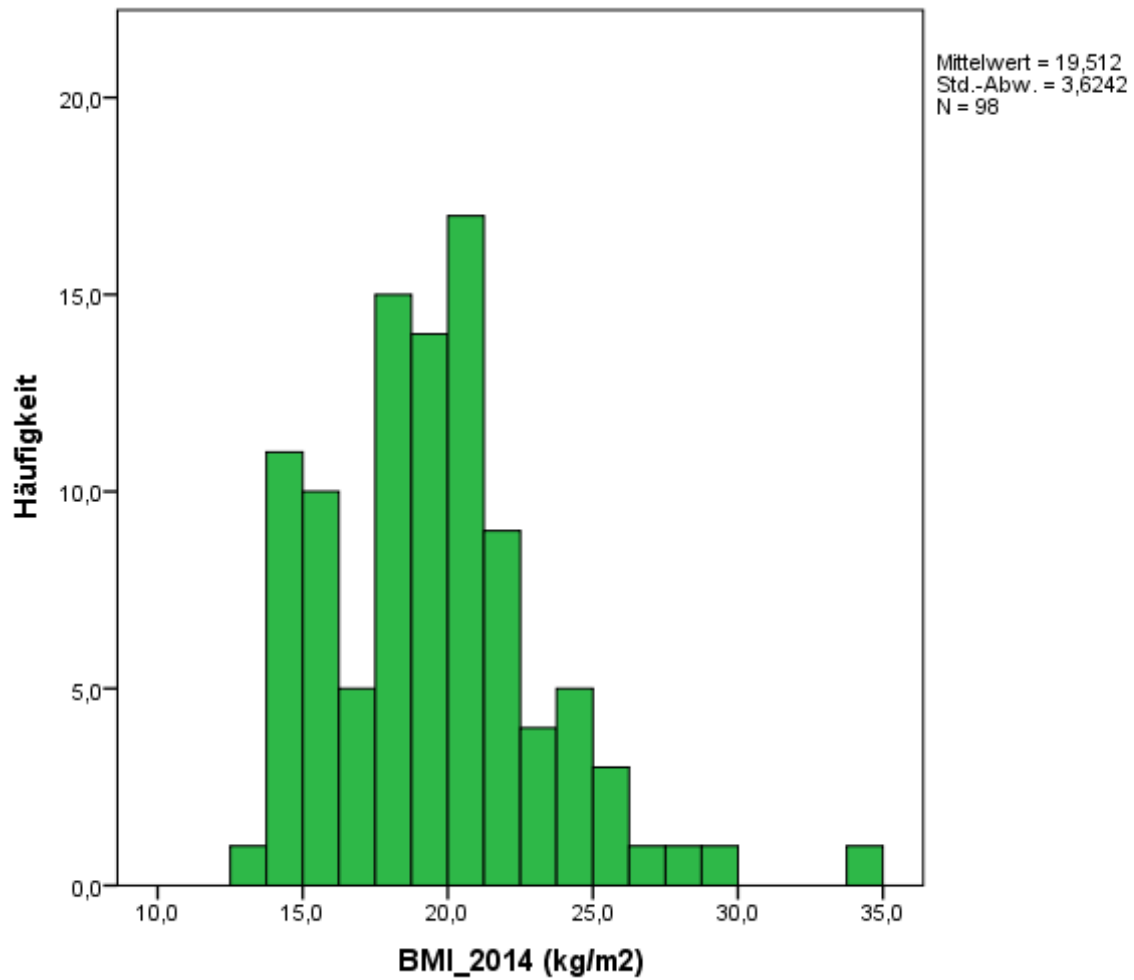


Abbildung 2: Verteilung des BMI aus dem Jahr 2014.

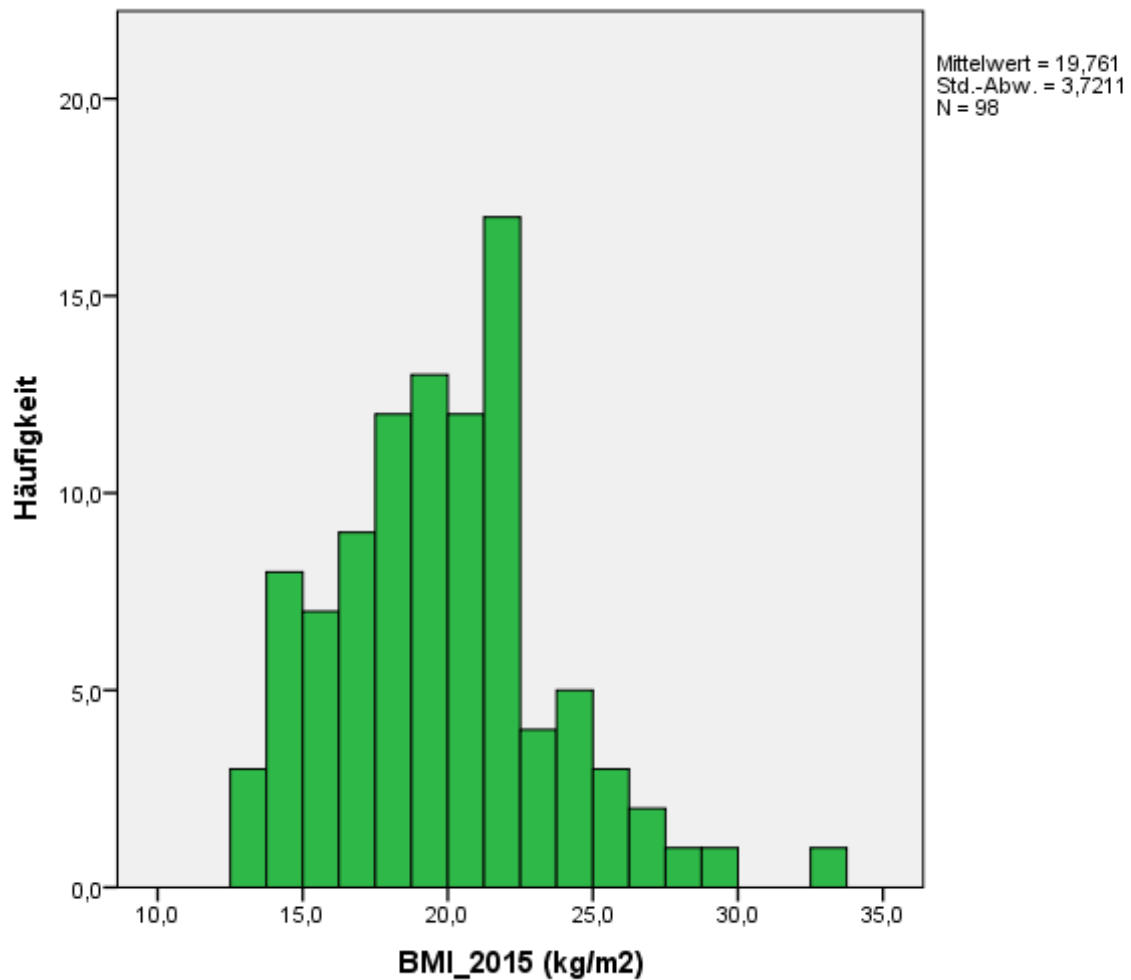


Abbildung 3: Verteilung des BMI aus dem Jahr 2015.

Von den 103 CF-Patienten und CF-Patientinnen hatten 73 Personen zumindest zwei OGTTs innerhalb des Beobachtungszeitraums 2014 und 2015. Bei einzelnen Personen wurden mehrere orale Glukosetoleranztests pro Jahr durchgeführt. In diesen Fällen wurden dann die jeweils ersten und letzten Messungen für die statistische Auswertung herangezogen.

Tabelle 5: Anzahl der OGTTs

		Erste Messung	Zweite Messung
Anzahl	<b>Gültig</b>	73	73
	<b>Fehlend</b>	30	30

### 3.2 Häufigkeit einer NGT, einer IGT und eines CFRD in den Jahren 2014 und 2015

In diesem Unterkapitel stellte ich mir die Frage, wie häufig CFRD in der untersuchten Population auftrat. Außerdem wollte ich herausfinden, wie viele Personen zwar (noch) nicht an CFRD erkrankt sind, jedoch schon einen pathologischen OGTT und damit eine IGT aufweisen. Auch ein Vergleich zwischen den Geschlechtern wurde hier gezogen.

Tabelle 6 : Häufigkeit von NGT/IGT/CFRD

		Häufigkeit	Prozent
<b>Gültig</b>	<b>NGT*</b>	54	52,4
	<b>IGT**</b>	21	20,4
	<b>CFRD***</b>	28	27,2
	<b>Gesamt</b>	103	100,0

\*NGT: Normal glucose tolerance

\*\*IGT: Impaired glucose tolerance

\*\*\*CFRD: Cystic fibrosis related diabetes

Aus Tabelle 7 ist ersichtlich, dass nur noch knapp über die Hälfte der Patienten und Patientinnen einen normalen OGTT aufwies.

Tabelle 7: Geschlechterverteilung in den Gruppen mit NGT/IGT bzw. CFRD

Geschlecht * NGT/IGT/CFRD Kreuztabelle						
			NGT*	IGT**	CFRD***	
Geschlecht	m	Anzahl	30	7	16	53
		Erwartete Anzahl	27,8	10,8	14,4	53,0
		Standardisiertes Residuum	0,4	-1,2	0,4	
	w	Anzahl	24	14	12	50
		Erwartete Anzahl	26,2	10,2	13,6	50,0
		Standardisiertes Residuum	-0,4	1,2	-0,4	
		Gesamt	Anzahl	54	21	28
	Erwartete Anzahl	54,0	21,0	28,0	103,0	
	% innerhalb von Geschlecht	52,4%	20,4%	27,2%	100,0%	
	% innerhalb von CFRD/IGT	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

\*NGT: Normal glucose tolerance, \*\*IGT: Impaired glucose tolerance, \*\*\*CFRD: Cystic fibrosis related diabetes

Tabelle 8: Chi Quadrat Test/Geschlechterverteilung

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,487	2	0,175

Vergleicht man die Verteilung der Geschlechter auf die Gruppen NGT, IGT bzw. CFRD zeigte sich, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von weniger als 95% (oder mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von mehr als 5%) anzunehmen ist, dass tatsächlich ein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten des CFRD besteht. Da der P-Wert deutlich grösser als 0,05 ist, liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor. (Dies wird auch in Tabelle 7 und aus Abbildung 5 ersichtlich)

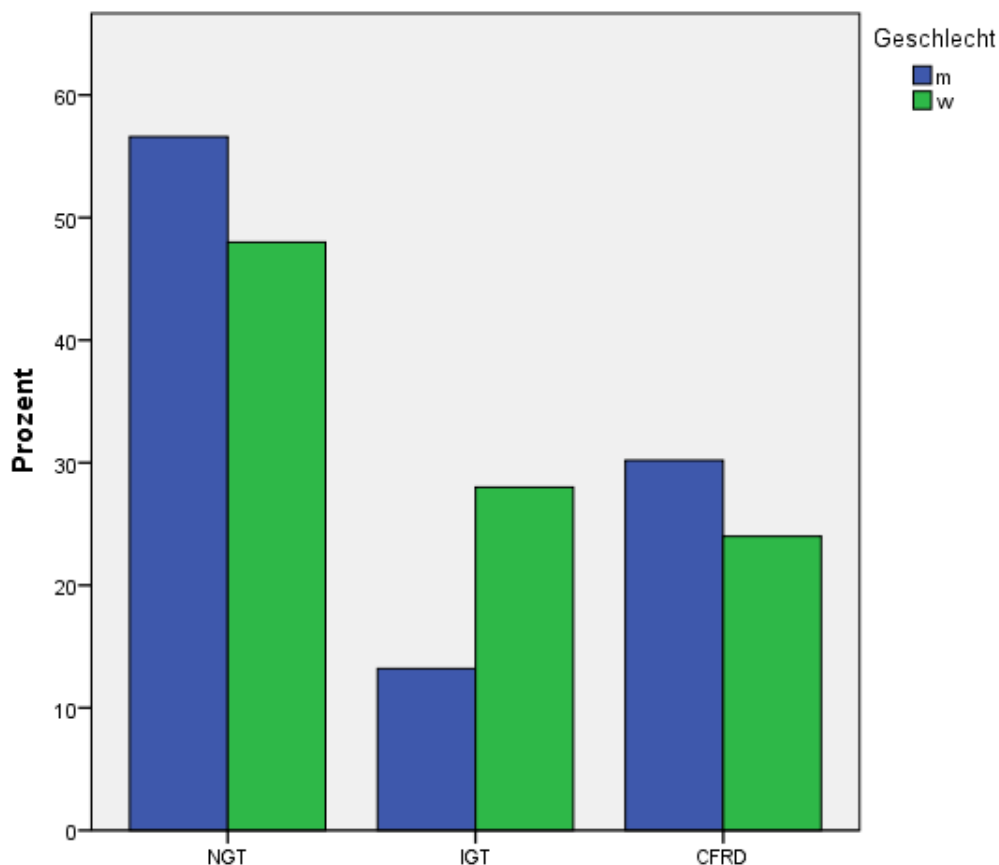


Abbildung 4: Geschlechtervergleich bezüglich NGT/IGT/CFRD in Prozenten; NGT: Normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, CFRD: Cystic fibrosis related diabetes

### 3.3. Vergleich der Gruppen mit NGT, IGT und CFRD in Bezug auf das FEV1

Im Hinblick auf den Vergleich zwischen den drei Gruppen von Patienten und Patientinnen (NGT/IGT/CFRD) war vor allem die Frage interessant, ob es bei den CF-Patienten und CF-Patientinnen mit CFRD zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion kommt, beziehungsweise ob die Komorbidität den FEV1-Wert signifikant beeinflusst.

Anzumerken ist, dass Lungenfunktionsmessungen aufgrund der Notwendigkeit der aktiven Mitarbeit der Patienten in der Regel erst ab dem 6. Lebensjahr durchführbar sind, was hier jedoch einen zu vernachlässigenden Faktor darstellt, da mit wenigen Ausnahmen nur CF-Erkrankte ab dem zehnten Lebensjahr miteinbezogen wurden.

Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den %-Soll-Werten des FEV1 in den drei Gruppen festgestellt werden. Dies galt sowohl für das Jahr 2014 als auch für das Jahr 2015.

#### 3.3.2 Gruppenvergleiche zwischen NGT, IGT und CFRD in Bezug auf das FEV1 im Jahr 2014

Tabelle 9: FEV1-%-Sollwerte im Jahr 2014 für die gesamte Studienpopulation

	%-Sollwert 2014	NGT	IGT	CFRD
<b>Anzahl</b>	103			
<b>Fehlend</b>	11	8	3	0
<b>Gültige N</b>	92	46	18	28
<b>Minimum</b>	24	33	24	39
<b>Maximum</b>	128	125	97	128
<b>Median</b>	90	92	73	92
<b>Mittelwert</b>	82	87	67	84
<b>Standardabweichung</b>	25	25	23	25

Wie aus Tabelle 9 ersichtlich, ergaben sich Sollwerte von 24 bis 128% und ein Median von 90%. (Die verschiedenen Ergebnisse der einzelnen Gruppen sind in der Tabelle aufgelistet). Anwendung fand in diesem Fall der Test nach Kruskal Willis, da aufgrund der nicht vorhandenen Normalverteilung ein nicht parametrischer Test benötigt wurde und mehrere

Gruppen verglichen wurden. Der durch diesen Test errechnete P-Wert war kleiner als 0,05. Somit unterschieden sich die FEV1-%-Sollwerte in den drei Gruppen signifikant voneinander. (Tabelle 10)

Tabelle 10: Kruskal-Wallis Test (FEV1 2014) bezüglich FEV1\_2014 und NGT, IGT und CFRD

	% Soll- Wert_Fev1_2014
Chi-Quadrat	9,265
Df	2
Asymptotische Signifikanz	,010

Anhand der in Tabelle 11 angeführten paarweisen Vergleiche mittels des Dunn-Bonferroni-Tests war erkennbar, dass nur zwischen den Gruppen IGT und CFRD beziehungsweise IGT und NGT signifikante Unterschiede bestehen, nicht aber zwischen den Gruppen NGT und CFRD. Dies wird in Abbildung 6 auch grafisch dargestellt.

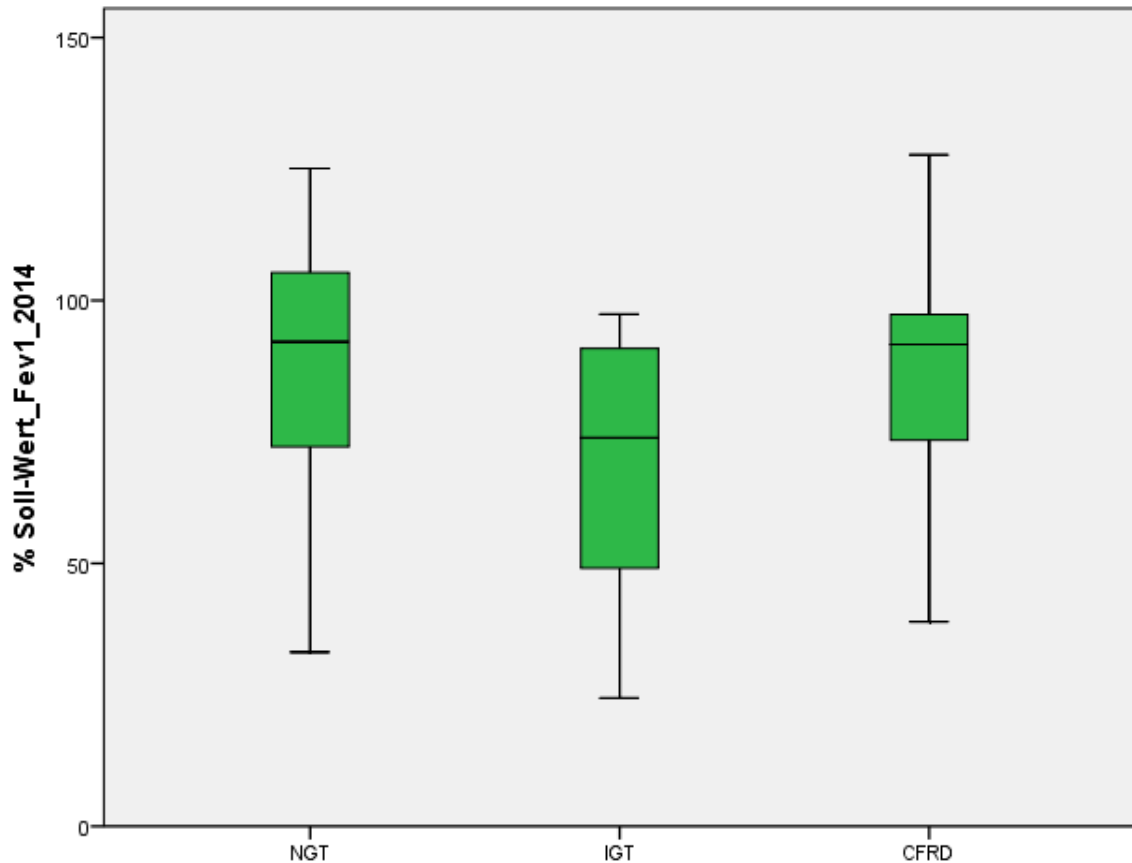


Abbildung 5: Gruppenvergleich zwischen NGT, IGT bzw. CFRD und den FEV1-%-Sollwerten im Jahr 2014; NGT: Normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, CFRD: Cystic fibrosis related diabetes

Tabelle 11: Paarweiser Vergleich der Gruppen NGT, IGT und CFRD in Bezug auf den FEV1-%-Sollwert 2014

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Standardfehler	Standardteststatistik	Sig.	Korr. Sig.
IGT**-CFRD***	-18,377	8,067	-2,278	,023	,068
IGT-NGT*	22,425	7,423	3,021	,003	,008
CFRD-NGT	4,048	6,400	,633	,527	1,000

Jede Zeile prüft die Nullhypothese, dass die Verteilungen in Stichprobe 1 und Stichprobe 2 gleich sind.

Asymptotische Signifikanzen (zweiseitige Tests) werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist 0,05.

\*NGT: Normal glucose tolerance

\*\*IGT: Impaired glucose tolerance

\*\*\* CFRD: Cystic fibrosis related diabetes

### Paarweiser Vergleich von NGT/IGT/CFRD

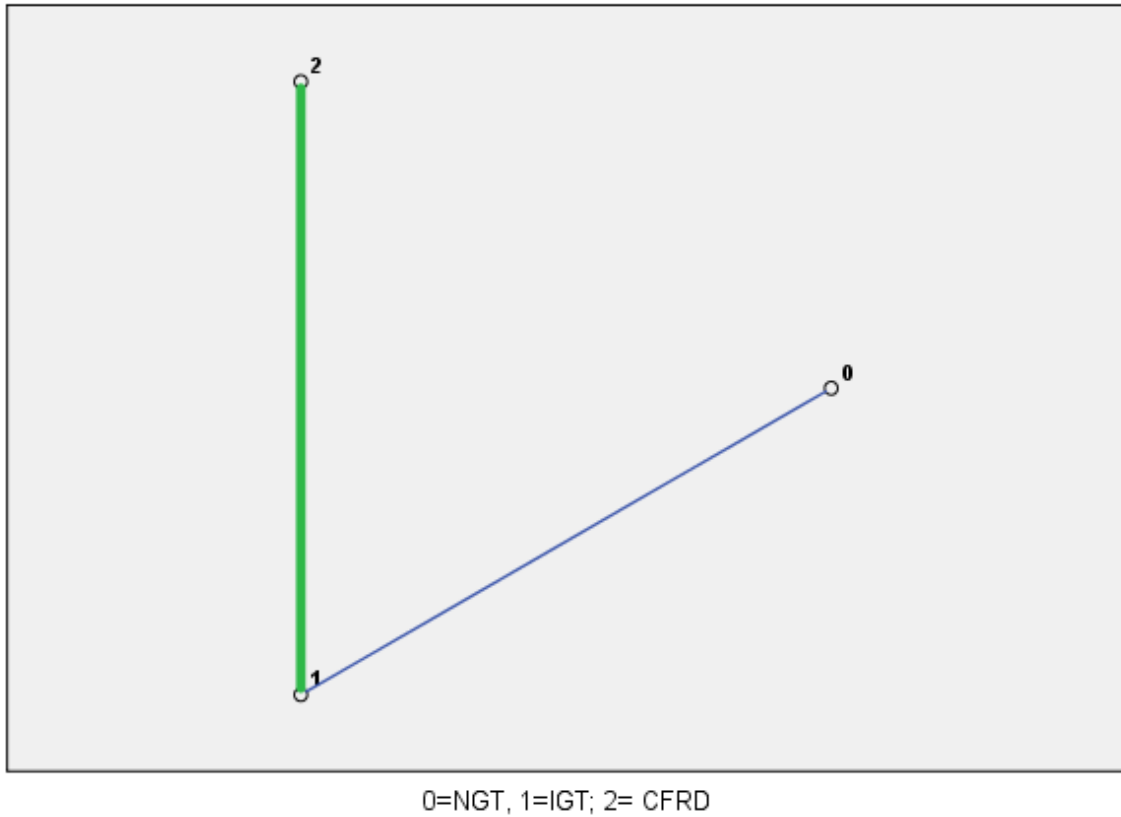


Abbildung 6: Grafischer paarweiser Vergleich der Gruppen NGT, IGT und CFRD in Bezug auf die FEV1-%-Sollwerte 2014

### 3.3.2 Gruppenvergleiche zwischen NGT, IGT und CFRD in Bezug auf das FEV1 im Jahr 2015

Tabelle 12: FEV1-%-Sollwert im Jahr 2015 für die gesamte Studienpopulation

	FEV1-Sollwert-% 2015	NGT	IGT	CFRD
<b>Anzahl</b>	103			
<b>Fehlend</b>	7	4	3	0
<b>Gültige N</b>	96	50	18	28
<b>Minimum</b>	18,1	26,8	18,1	26,1
<b>Maximum</b>	128,8	127,7	111,5	128,8
<b>Median</b>	88,3	91,6	68,9	92,1
<b>Mittelwert</b>	81,8	87,1	68,1	81,1
<b>Standardabweichung</b>	25,4	23,3	24,7	26,9

Tabelle 13: Kruskal-Wallis Test bezüglich FEV1\_2015 und NGT, IGT und CFRD

	% Soll- Wert_Fev1_2015
Chi-Quadrat	7,933
Df	2
Asymptotische Signifikanz	,019

Wie aus Tabelle 12 ersichtlich, ergaben sich Sollwerte von 18 bis 128% und ein Median von 88%. Die verschiedenen Ergebnisse der einzelnen Gruppen sind in der Tabelle aufgelistet.

Der P-Wert, der durch den Test nach Kruskal Wallis (Tabelle 13) berechnet wurde, betrug 0,019. Somit unterschieden sich die FEV1-%-Sollwerte auch 2015 in den drei Gruppen signifikant voneinander.

Anhand der unten angeführten paarweisen Vergleiche (siehe Tabelle 14 und Abbildung 8) mittels des Dunn-Bonferroni-Test war herauslesbar, dass nur zwischen der Gruppe IGT und NGT ein signifikanter Unterschied besteht, nicht aber zwischen den anderen beiden Personengruppen.

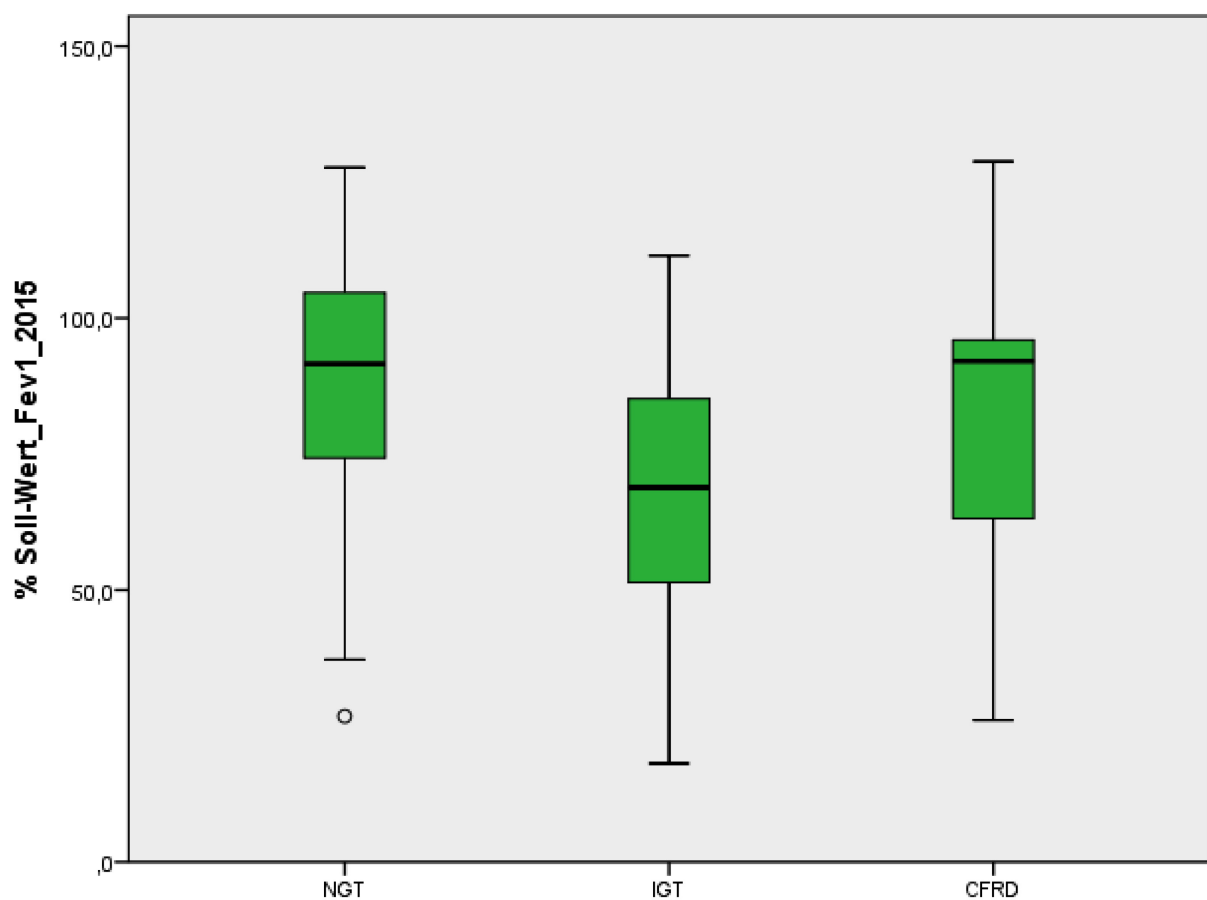
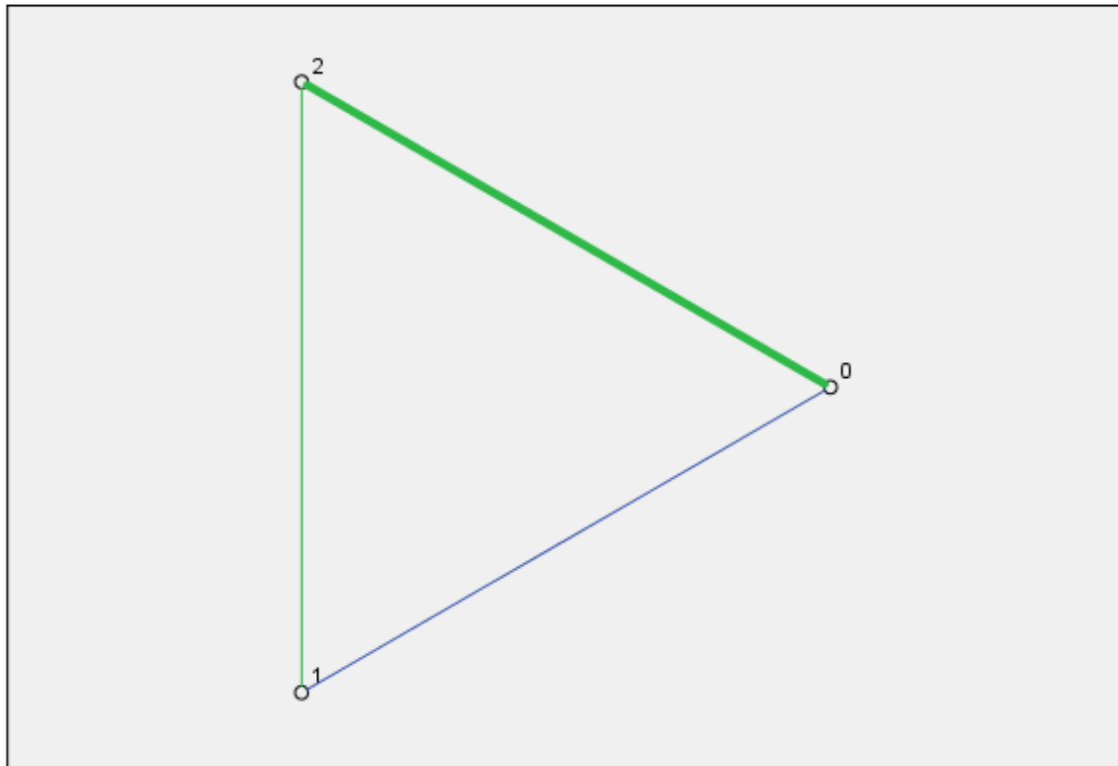


Abbildung 7: Gruppenvergleich zwischen NGT, IGT bzw. CFRD und dem FEV1-%-Sollwert im Jahr 2015; NGT: Normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, CFRD: Cystic fibrosis related diabetes

### Paarweiser Vergleich von NGT/IGT/CFRD



0=NGT, 1=IGT, 2=CFRD

Abbildung 8: Grafischer paarweiser Vergleich der Gruppen NGT, IGT und CFRD in Bezug auf den FEV1-%-Sollwert 2015

Tabelle 14: Paarweiser Vergleich der Gruppen NGT, IGT und CFRD in Bezug auf den FEV1-%-Sollwert 2015

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Standardfehler	Standardteststatistik	Sig.	Korr. Sig.
IGT**-CFRD***	-15,139	8,416	-1,799	,072	,216
IGT-NGT*	21,549	7,657	2,814	,005	,015
CFRD-NGT	6,410	6,575	,975	,330	,989

Jede Zeile prüft die Nullhypothese, dass die Verteilungen in Stichprobe 1 und Stichprobe 2 gleich sind.

Asymptotische Signifikanzen (zweiseitige Tests) werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.

\*NGT: Normal glucose tolerance

\*\*IGT: Impaired glucose tolerance

\*\*\*CFRD: Cystic fibrosis related diabetes

### 3.4. Gruppenvergleiche zwischen NGT, IGT und CFRD in Bezug auf den HbA1c-Wert

Bei Betrachtung eines Vergleichs zwischen den Personen die keinen pathologischen OGTT aufwiesen, den Patienten und Patientinnen die einen IGT hatten und den Personen mit CFRD in Hinblick auf die HbA1c-Werte in Bezug auf die Jahre 2014 und 2015 gilt es zu beachten, dass man sicher gehen muss, dass diese Beobachtungen, die in Korrelation gestellt werden sollen, unabhängig voneinander sind. Dies ist jedoch bei unserer Studie aufgrund der Tatsache, dass es bei einzelnen Personen Mehrfachmessungen gab, nicht immer gewährleistet. In diesem Fall wurden aufgrund der vereinzelt wiederholten Messungen der (in den Jahren 2014/2015) erstmals gemessene HbA1c-Wert und der Wert der letzten Messung herangezogen. Diese sind als HbA1c\_first und HbA1c\_last in den Tabellen beziehungsweise Grafiken angeführt. Die erstmals (in den Jahren 2014/2015) gemessenen HbA1c-Werte erstreckten sich von 31-82 mmol/mol (Median: 38 mmol/mol). Die letzten erhobenen Werte ergaben bei einem Bereich von 31-110 mmol/mol einen Median von 38 mmol/mol. Die Ergebnisse für die einzelnen Gruppen können aus Tabelle 15 entnommen werden.

Tabelle 15: Erste und letzte HbA1c Messungen in den Jahren 2014 und 2015

	HbA1c_first (mmol/mol)	NGT	IGT	CFRD	HbA1c_last (mmol/mol)	NGT	IGT	CFRD
<b>Anzahl</b>	103				103			
<b>Gültige Anzahl</b>	73	34	17	22	96	50	19	27
<b>Fehlend</b>	30	20	4	6	7	4	2	1
<b>Minimum</b>	31	31	32	33	31	37,8	31	31
<b>Maximum</b>	82	51	82	49	110	38	110	47
<b>Median</b>	38	36,5	44	38	38	38	43	39
<b>Mittelwert</b>	40	37,5	49	38	40	38	49	39
<b>Standardabweichung</b>	9	4	15	4	10	4	18	4

### 3.4.1 Gruppenvergleiche zwischen NGT, IGT und CFRD in Bezug auf die jüngsten HbA1c-Werte in den Jahren 2014 und 2015

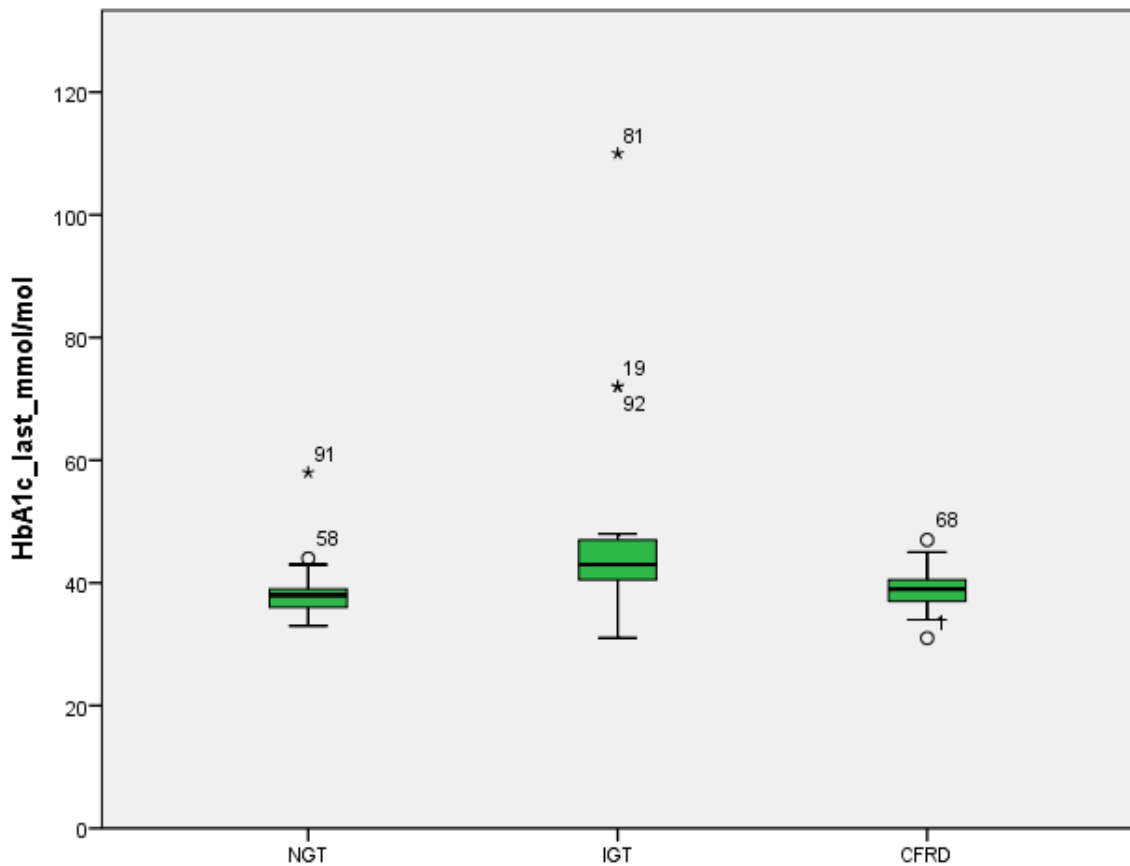


Abbildung 9: Gruppenvergleich zwischen NGT, IGT bzw. CFRD und dem letzten HbA1c-Wert in den Jahren 2014/2015; NGT: Normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, CFRD: Cystic fibrosis related diabetes

Mit einem durch den Kruskal Wallis Test (Tabelle 16) errechneten P-Wert von  $<0,001$  ergab sich ein statistisch hoch signifikantes Ergebnis. Die Nullhypothese, die besagt, dass sich die Gruppen in Bezug auf den letzten HbA1c-Wert von 2014/2015 nicht unterscheiden, muss verworfen werden.

Der Post-Hoc Test (Dunn-Bonferroni-Test) zeigt, dass sich lediglich die Gruppen NGT und IGT, sowie IGT und CFRD signifikant von einander unterscheiden.

Tabelle 16: Kruskal-Wallis Test bezüglich des jüngsten HbA1c-Werts (=HbA1c\_last) und NGT, IGT und CFRD

	HbA1c_last_m mol/mol
Chi-Quadrat	22,182
Df	2
Asymptotische Signifikanz	,000

a. Kruskal-Wallis-Test

b. Gruppenvariable: NGT/IGT/CFRD

Tabelle 17: Paarweiser Vergleich der Gruppen NGT, IGT und CFRD in Bezug auf den jüngsten HbA1c-Wert aus den Jahren 2014/2015

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Standardfehler	Standardteststatistik	Sig.	Korr. Sig.
NGT*-CFRD***	-10,390	6,626	-1,568	,117	,351
NGT-IGT**	-35,206	7,477	-4,708	,000	,000
CFRD-IGT	24,816	8,308	2,987	,003	,008

Jede Zeile prüft die Nullhypothese, dass die Verteilungen in Stichprobe 1 und Stichprobe 2 gleich sind.

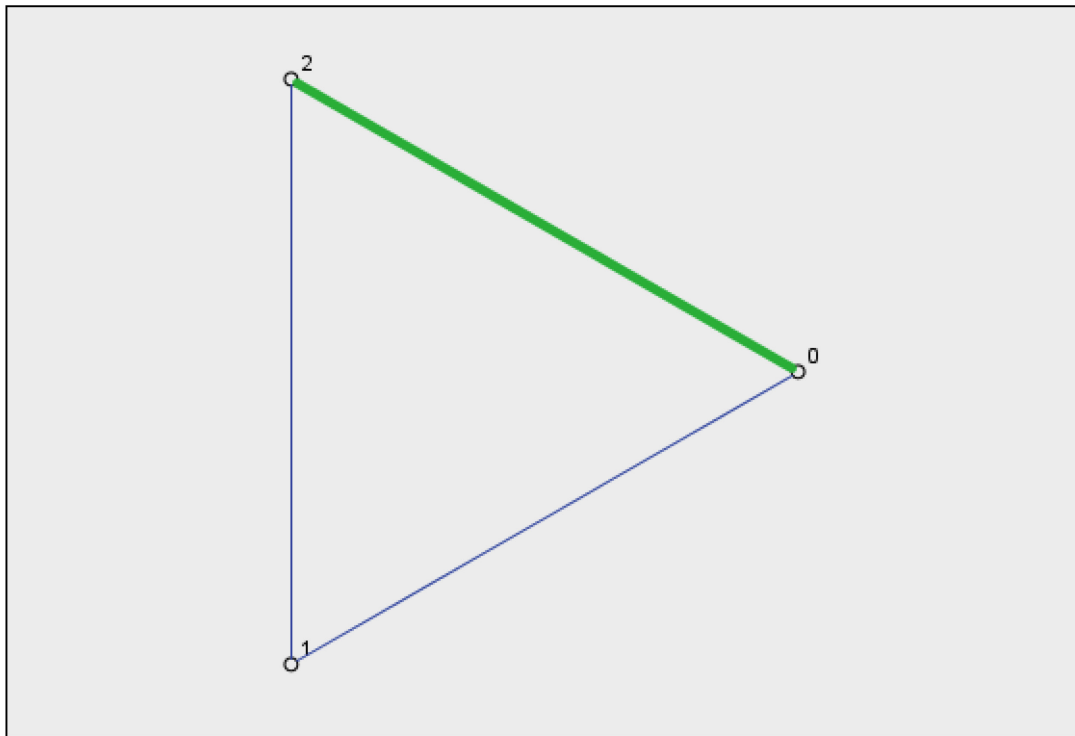
Asymptotische Signifikanzen (zweiseitige Tests) werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.

\*NGT: Normal glucose tolerance

\*\*IGT: Impaired glucose tolerance

\*\*\*CFRD: Cystic fibrosis related diabetes

### Paarweiser Vergleich von NGT/IGT/CFRD



NGT= 0, IGT=1, CFRD= 2

Abbildung 10: Grafischer paarweiser Vergleich der Gruppen NGT, IGT und CFRD in Bezug auf den jüngsten HbA1c-Wert aus den Jahren 2014/2015

### 3.4.2 Gruppenvergleich zwischen NGT, IGT und CFRD in Bezug auf den ersten HbA1c-Wert im Jahr 2014/2015

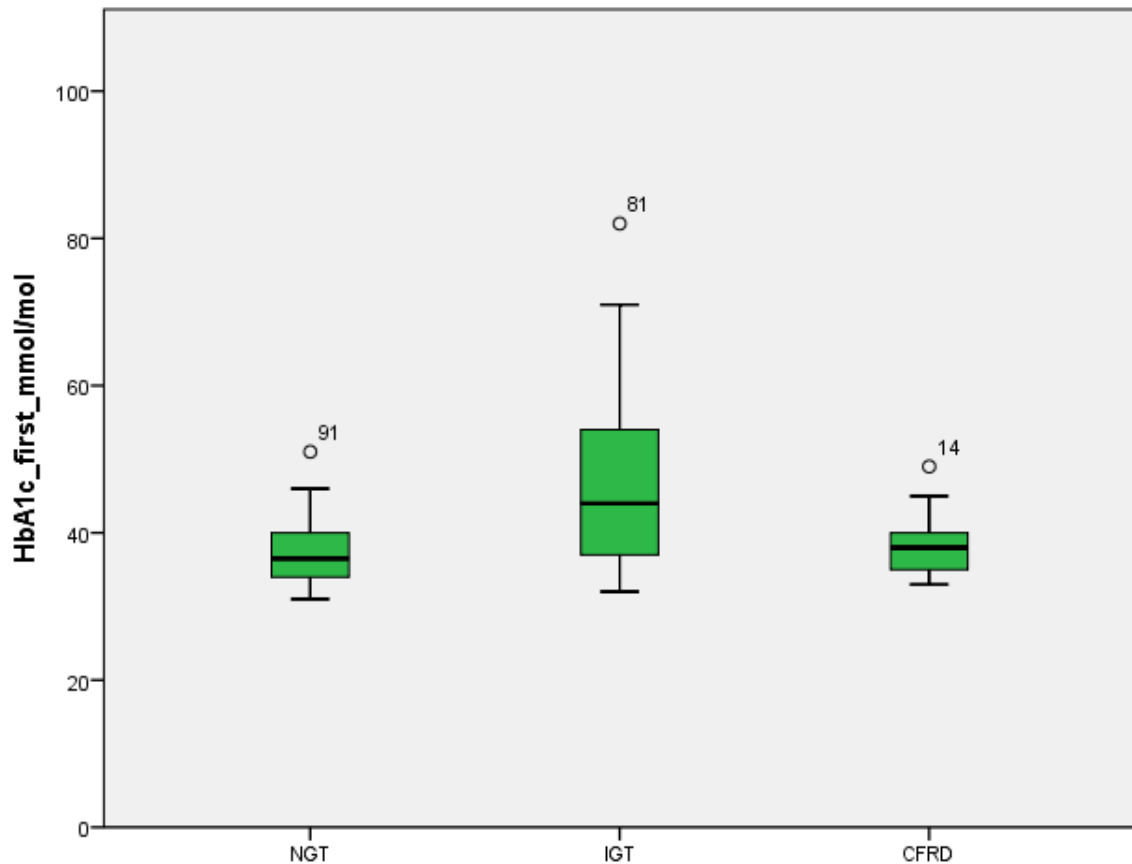


Abbildung 11: Gruppenvergleich zwischen NGT, IGT bzw. CFRD und dem ersten HbA1c-Wert in den Jahren 2014/2015; NGT: Normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, CFRD: Cystic fibrosis related diabetes

Das Ergebnis zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des ersten HbA1c-Wertes zwischen den Gruppen.

Auch hier wurde wieder mittels der mittleren Ränge und des Dunn-Bonferroni Tests der Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander analysiert. Zwischen der Gruppe mit CFRD und den Patienten und Patientinnen mit IGT sowie der zuletzt genannten Gruppe und den Personen mit NGT wurde ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden. Es war zu erkennen, dass Personen mit IGT daher im Durchschnitt die höchsten HbA1c-Werte aufweisen und sich die Personengruppen mit NGT und CFRD bezüglich der HbA1c-Werte nur geringfügig voneinander unterscheiden.

Tabelle 18: Kruskal-Wallis Test bezüglich des ersten HbA1c-Werts (=HbA1c\_first) und NGT, IGT und CFRD

	HbA1c_first_m mol/mol
Chi-Quadrat	10,170
Df	2
Asymptotische Signifikanz	,006

Tabelle 19: Paarweiser Vergleich der Gruppen NGT, IGT und CFRD in Bezug auf den ersten HbA1c-Wert aus den Jahren 2014/2015

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Standardfehler	Standardteststatistik	Sig.	Korr. Sig.
NGT*-CFRD***	-3,795	5,790	-,656	,512	1,000
NGT-IGT**	-19,779	6,286	-3,147	,002	,005
CFRD-IGT	15,984	6,833	2,339	,019	,058

\*NGT: Normal glucose tolerance

\*\*IGT: Impaired glucose tolerance

\*\*\*CFRD: Cystic fibrosis related diabetes

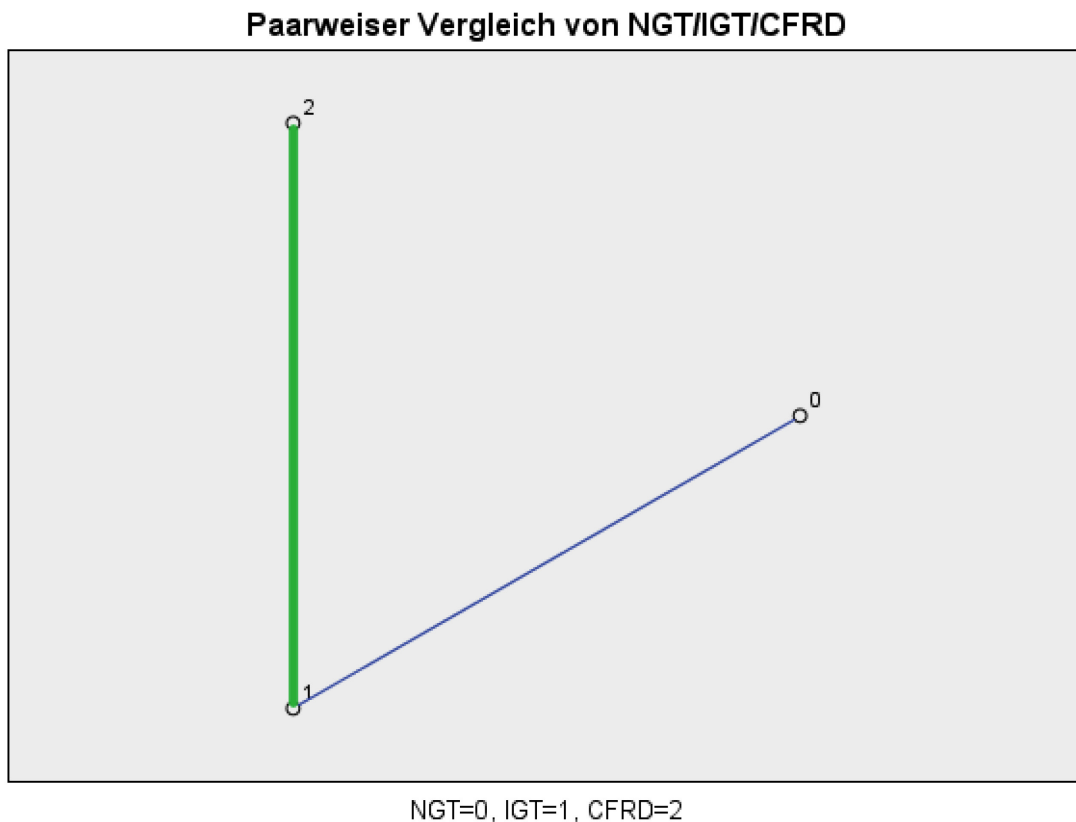


Abbildung 12: Grafischer paarweiser Vergleich der Gruppen NGT, IGT und CFRD in Bezug auf den ersten HbA1c-Wert aus den Jahren 2014/2015

### 3.5. Zusammenhang zwischen CFRD und CFTR-Mutationen

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen den einzelnen Mutationskonstellationen und NGT, IGT und CFRD, muss beachtet werden, dass es aufgrund der Tatsache, dass die Erkrankung CF autosomal rezessiv vererbt wird, nur bei Personen die an beiden Allelen eine Mutation aufweisen zur Erkrankung kommt.

Hierbei ist wie bereits erwähnt die Mutation F508del die weitaus häufigste Mutation (über 50% in unserer untersuchten Population), jedoch gibt es zahlreiche weitere Mutationen, von denen bis heute noch nicht alle bekannt sind. Da beide Allele von einer Mutation betroffen sein müssen, die Mutation jedoch nicht homozygot vorkommen muss, sind zahlreiche Variationen möglich. In dieser Arbeit wurde der Übersicht halber eine Einteilung in homozygot bezüglich der Mutation F508del (in den Grafiken gekennzeichnet als 2), compound heterozygot bezüglich der Mutation F508del (in den Grafiken gekennzeichnet als 1) und in eine dritte Gruppe, die die Mutation F508del gar nicht aufweist (in den Grafiken gekennzeichnet als 0) getroffen. Die zuletzt genannte Gruppe bezeichnet den Fall, dass weder

das erste noch das zweite Allel von der Mutation F508del betroffen ist. Sie ist somit ein Auffangbecken für die verschiedensten Mutationsklassen und Konstellationen. Herauszufinden galt es, ob eine bestimmte Mutationskonstellation bei der Erkrankung mit CFRD bzw. der Vorstufe davon (i.e. IGT) besonders häufig auftritt.

Tabelle 20: Gruppenvergleich zwischen den Mutationsgruppen und NGT, IGT bzw. CFRD anhand einer Kreuztabelle

		NGT*	IGT**	CFRD***	
Mutationsgruppe	0	14	0	3	17
	1	20	7	7	34
	2	20	14	18	52
<b>Gesamt</b>		<b>54</b>	<b>21</b>	<b>28</b>	<b>103</b>

\*NGT: Normal glucose tolerance

\*\*IGT: Impaired glucose tolerance

\*\*\*CFRD: Cystic fibrosis related diabetes

2 = homozygot bezüglich der Mutation F508del, 1 = compound heterozygot bezüglich der Mutation F508del, 0 = Allele sind von einer anderen Mutation betroffen als F508del

Tabelle 21: Chi Quadrat Test (Mutationsgruppen)

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	11,829	4	0,019

Der Gruppenvergleich zwischen den Mutationsgruppen und dem NGT, IGT bzw. CFRD zeigte, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 95 % (oder mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 %) anzunehmen ist, dass tatsächlich ein Zusammenhang zwischen CFRD und CFTR-Mutationen besteht.

Da der P-Wert deutlich kleiner als 0,05 ist, liegt ein statistisch signifikantes Ergebnis vor.

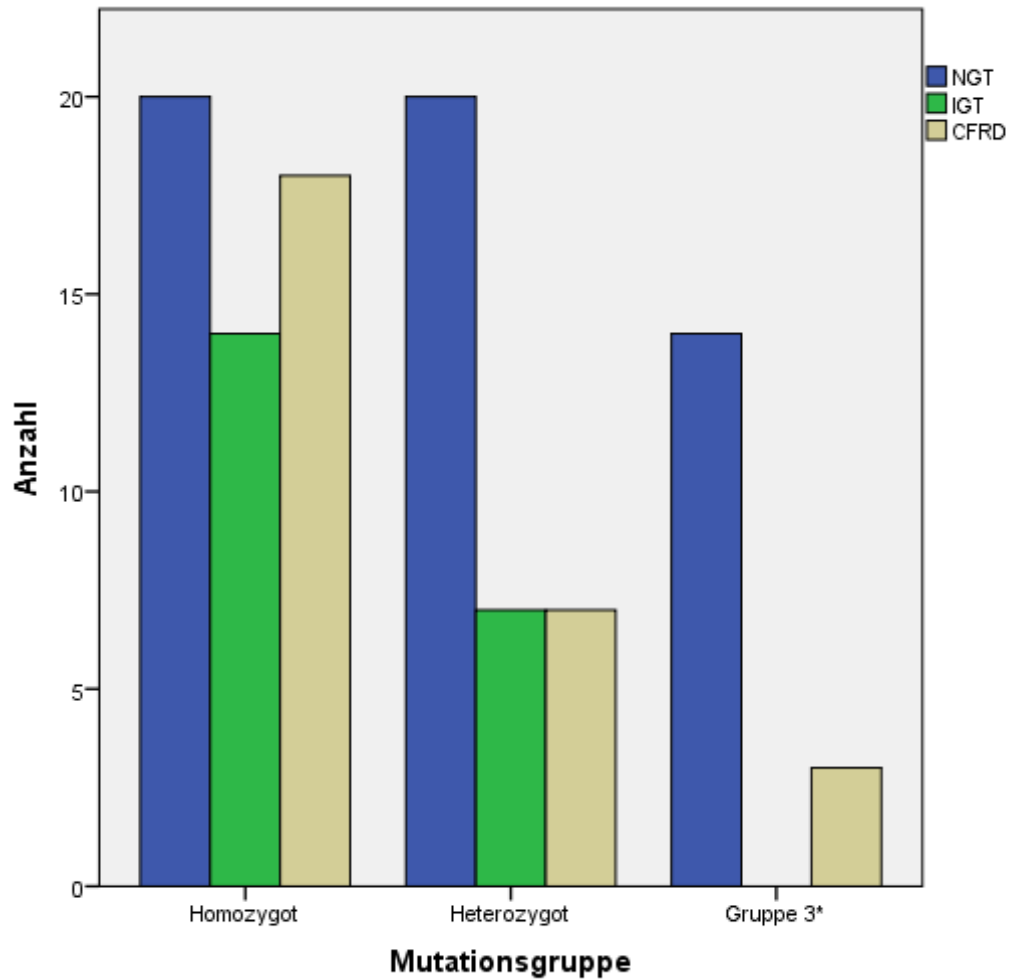


Abbildung 13: Vergleich zwischen den Gruppen mit NGT, IGT und CFRD bezüglich der vorhandenen Mutationen; Homozygot = bezüglich der Mutation F508del, Heterozygot bezüglich der Mutation F508del, Gruppe 3 = Allele sind von einer anderen Mutationen betroffen als F508del

### 3.6. Zusammenhang zwischen NGT, IGT und CFRD und der Häufigkeit pulmonaler Exazerbationen

Im Hinblick auf die Häufigkeit pulmonaler Exazerbationen in den Jahren 2014 und 2015 stellte sich die Frage, ob diese bei CFRD-Patienten und -Patientinnen häufiger auftraten als bei Personen ohne CFRD oder bei Personen mit IGT.

Tabelle 21: Verteilung der pulmonalen Exazerbationen auf die drei Gruppen

	NGT	IGT	CFRD
Gültig	54	21	28
Fehlend	0	0	0
Minimum	0	0	0
Maximum	4	4	4
Median	0	1	0
Mittelwert	0,56	1,38	0,96
Standardabweichung	1,02	1,3	1,4

Tabelle 22: Kruskal-Wallis Test bezüglich der Häufigkeit pulmonaler Exazerbationen und NGT, IGT und CFRD

	Häufigkeit pulm. Exazerbationen
Chi-Quadrat	8,535
Df	2
Asymptotische Signifikanz	,014

Das Ergebnis ist statistisch signifikant, da der P-Wert kleiner ist als 0,05.

Die Personen mit IGT haben die häufigste Anzahl an pulmonalen Exazerbationen. Der Dunn-Bonferroni-Test zeigte, dass sich in Bezug auf die Häufigkeit der pulmonalen Exazerbationen

lediglich die Gruppen NGT und IGT, sowie IGT und CFRD signifikant von einander unterscheiden.

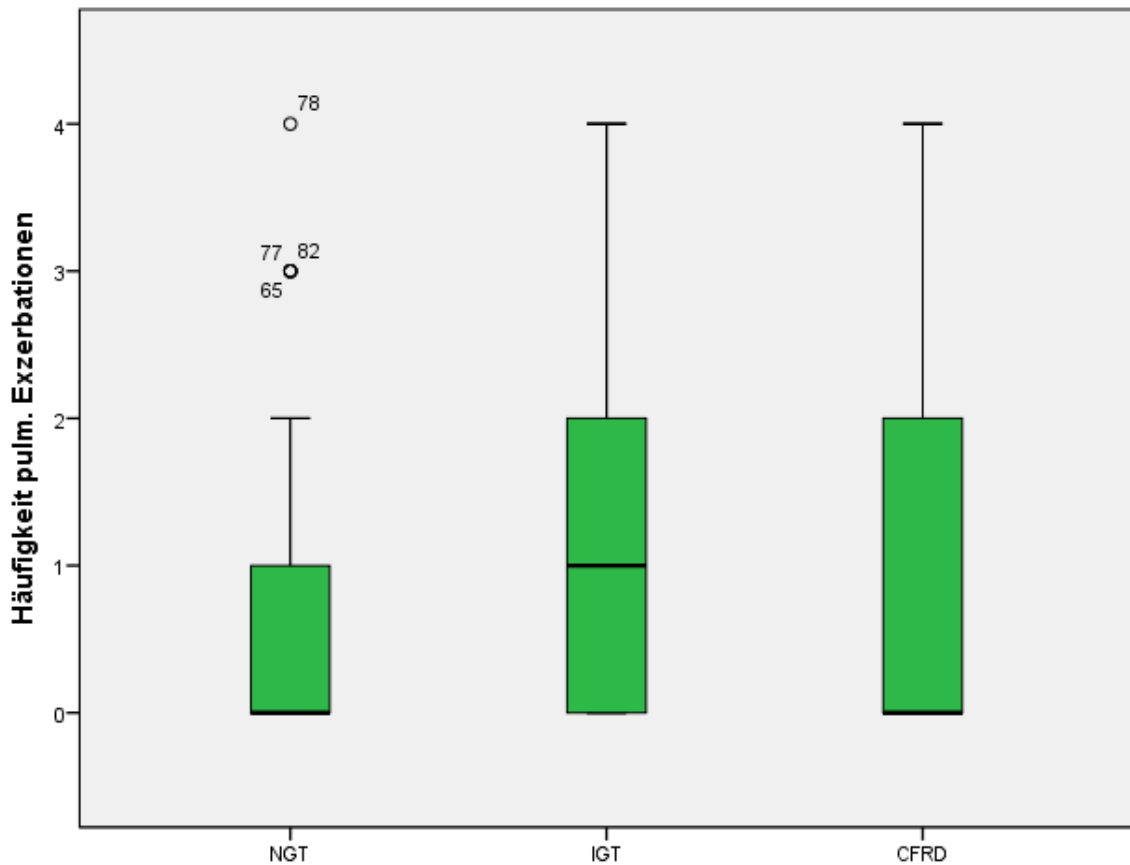


Abbildung 14: Gruppenvergleich zwischen NGT, IGT bzw. CFRD und der Häufigkeit der pulmonalen Exazerbationen; NGT: Normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, CFRD: Cystic fibrosis related diabetes

### 3.7 Zusammenhang zwischen NGT, IGT und CFRD in Bezug auf den BMI

Bei Betrachtung eines Gruppenvergleichs zwischen den Personengruppen mit NGT, IGT beziehungsweise CFRD in Bezug auf den BMI des Jahres 2014 und 2015 muss wiederum beachtet werden, dass aufgrund einiger Mehrfachmessungen pro untersuchtem Individuum die Unabhängigkeit der Beobachtungen nicht mehr gegeben ist. Es wurden jedoch jene Zeitpunkte des errechneten BMI herangezogen, an welchen die beste Lungenfunktion

bezogen auf den FEV1-%-Soll-Wert vorhanden war, um einen annähernden Vergleichswert zu erhalten.

### 3.7.1 Zusammenhang zwischen NGT, IGT und CFRD in Bezug auf den BMI 2014

Zwischen den einzelnen Gruppen (NGT, IGT und CFRD) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf den BMI im Jahr 2014.

(P-Wert: 0,421)

Tabelle 23: Grafische Darstellung des prozentualen Vorkommens des BMIs in den unterschiedlichen Gruppen (NGT/IGT/CFRD (2014)); NGT: Normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, CFRD: Cystic fibrosis related diabetes

	BMI 2014
Chi-Quadrat	1,728
Df	2
Asymptotische Signifikanz	,421

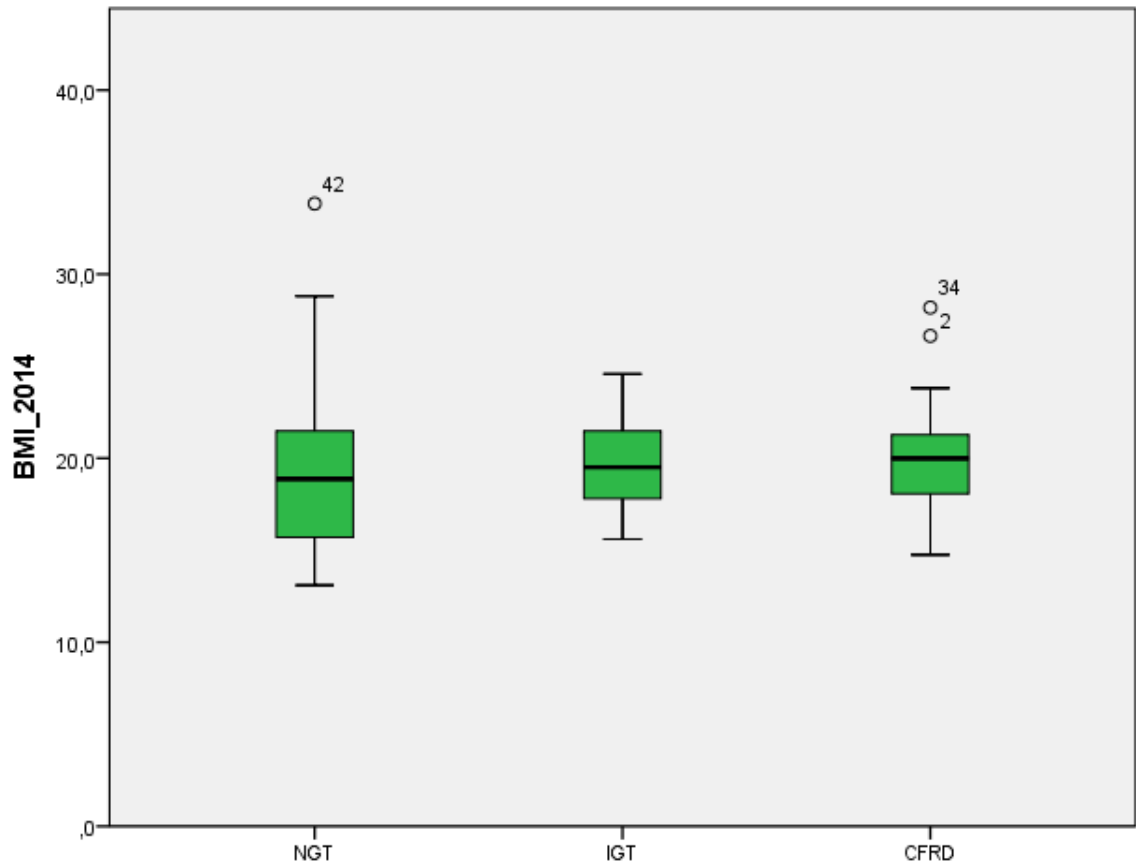


Abbildung 15: Vergleich des BMI (2014) in den Gruppen NGT, IGT und CFRD; NGT: Normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, CFRD: Cystic fibrosis related diabetes

### 3.7.2 Zusammenhang zwischen NGT, IGT und CFRD in Bezug auf den BMI 2015

Auch in Bezug auf den BMI 2015 konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen (NGT, IGT und CFRD) nachgewiesen werden.

(P-Wert: 0,260)

Tabelle 24: Kruskal-Wallis Test bezüglich des BMI (2015) und NGT, IGT und CFRD

	BMI 2015
Chi-Quadrat	2,693
Df	2
Asymptotische Signifikanz	0,260

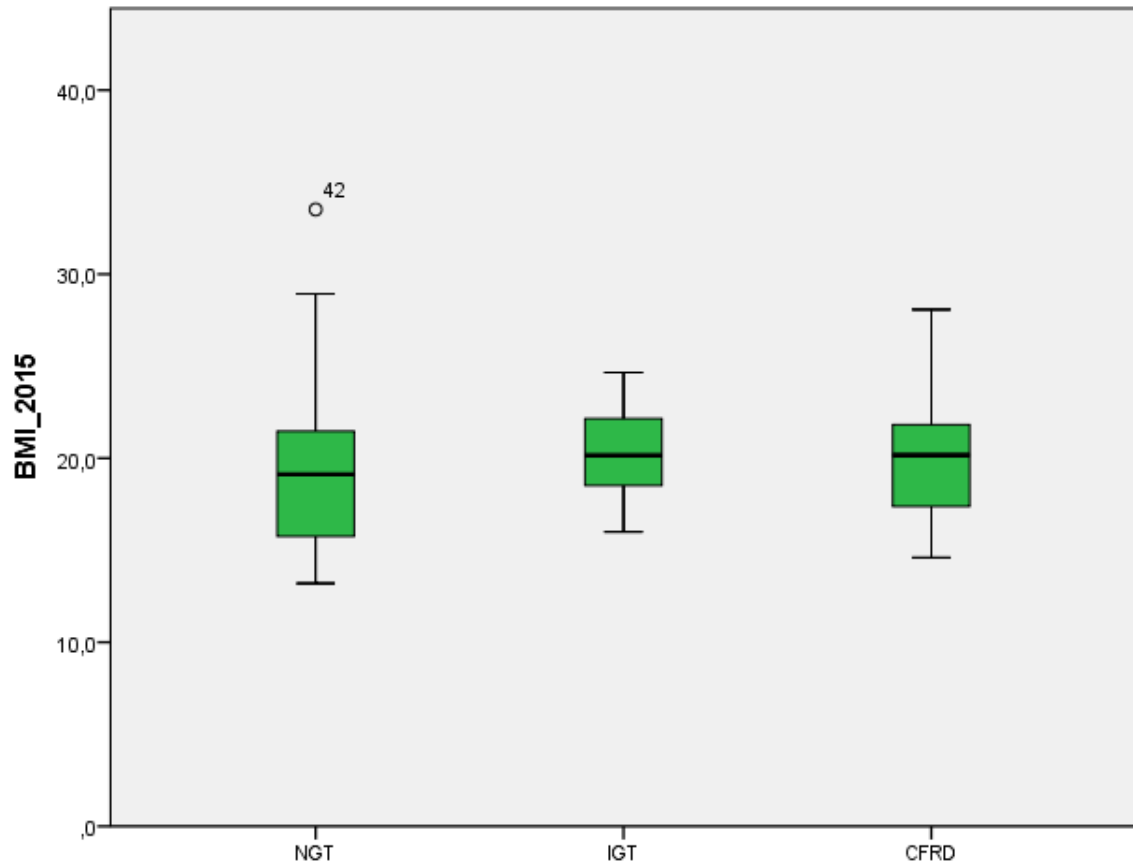


Abbildung 16: Vergleich des BMI (2014) in den Gruppen NGT, IGT und CFRD; NGT: Normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, CFRD: Cystic fibrosis related diabetes

### 3.8 Zusammenhang zwischen Leberzirrhose und NGT, IGT und CFRD

Das Auftreten von Leberzirrhose bei Patienten und Patientinnen mit NGT, IGT und CFRD soll in diesem Unterkapitel näher betrachtet werden. Dies wurde mittels einer Kreuztabelle und Grafik anschaulich gemacht. Die Überprüfung mittels Chi-Quadrat Test ergab, dass es keine Signifikanz zwischen dem Auftreten der überprüften Variablen gibt. Somit ist kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Leberzirrhose und der gleichzeitigen Erkrankung an CFRD beziehungsweise einem pathologischen IGT gegeben.

Tabelle 25: Leberzirrhose bei Personen mit NGT, IGT und CFRD

			NGT*	IGT**	CFRD***	Gesamt
Leberzirrhose	NEIN	Anzahl	47	17	21	85
		Erwartete Anzahl	44,2	17,5	23,3	85,0
	JA	Anzahl	6	4	7	17
		Erwartete Anzahl	8,8	3,5	4,7	17,0
Gesamt		Anzahl	53	21	28	102
		Erwartete Anzahl	53,0	21,0	28,0	102,0

\*NGT: Normal glucose tolerance

\*\*IGT: Impaired glucose tolerance

\*\*\*CFRD: Cystic fibrosis related diabetes

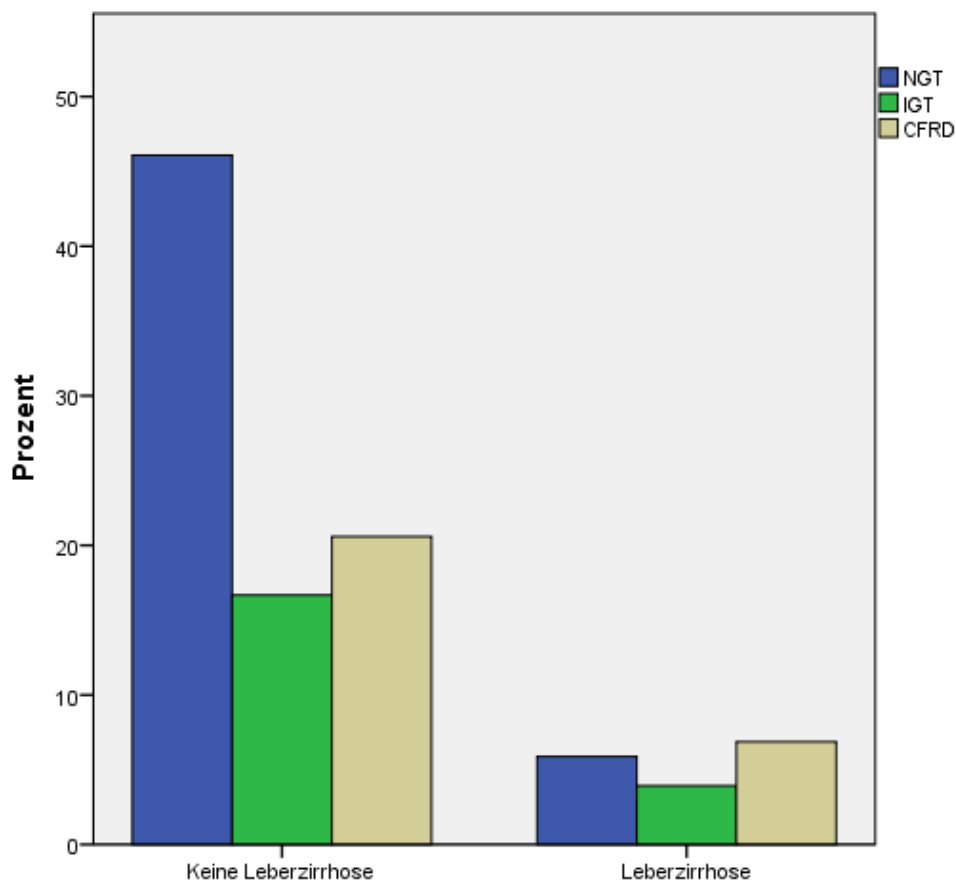


Abbildung 17: Grafische Darstellung des prozentualen Vorkommens der Leberzirrhose bei Personen mit NGT, IGT und CFRD; NGT: Normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, CFRD: Cystic fibrosis related diabetes

Tabelle 26: Chi-Quadrat Test bezüglich Leberzirrhose in den Gruppen NGT, IGT und CFRD

<b>Chi-Quadrat-Tests</b>			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,576 <sup>a</sup>	2	,276

### 3.9 Häufigkeit von ABPA bei Personen mit NGT, IGT und CFRD

Im Hinblick auf das Vorkommen einer ABPA interessiert uns vor allem die Frage, wie häufig die allergische bronchopulmonale Aspergillose tatsächlich bei der untersuchten CF-Population (exemplarisch werden in dieser Arbeit natürlich nur die Daten von 2014 und 2015 herangezogen) auftritt. Es stellt sich die Frage, ob CFRD-Patienten eher mit ABPA diagnostiziert werden als die restliche CF-Population.

#### 3.9.1 Häufigkeit von ABPA und Zusammenhang mit ABPA bei CFRD-Erkrankten in Bezug auf das Jahr 2014

Tabelle 27: ABPA Häufigkeit im Jahr 2014

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Keine ABPA	92	89,3	97,9	97,9
	ABPA	2	1,9	2,1	100,0
	Gesamt	94	91,3	100,0	
Fehlend	System	9	8,7		
Gesamt		103	100,0		

Aus Tabelle 27 ist ablesbar, dass bezüglich der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose die Angaben von 9 Patienten und Patientinnen aus unserer Studienpopulation (das entspricht 8,7%) fehlen. Insgesamt sind nur 1,9% der Patienten und Patientinnen von ABPA betroffen.

Tabelle 28: Verteilung der Personen ohne Angabe bezüglich ABPA auf die 3 Gruppen:

	NGT	IGT	CFRD	Gesamt
ABPA_2014	6	1	2	9
ABPA_2015	24	17	13	54

Tabelle 29: Vorkommen von ABPA in den unterschiedlichen Gruppen (NGT/IGT/CFRD (2014))

			NGT	IGT	CFRD	Gesamt
ABPA_2014	NEIN	Anzahl	48	20	24	92
		% innerhalb von ABPA_2014	52,2%	21,7%	26,1%	100,0%
	JA	Anzahl	0	0	2	2
		% innerhalb von ABPA_2014	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	48	20	26	94
		% innerhalb von ABPA_2014	51,1%	21,3%	27,7%	100,0%

Tabelle 30: Chi-Quadrat Test bezüglich ABPA (2014) in den Gruppen NGT, IGT und CFRD

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,344	2	,069

Es besteht keine statistische Signifikanz und somit betrifft ABPA gleich häufig CFRD Patienten und Patientinnen wie die übrige CF Population.

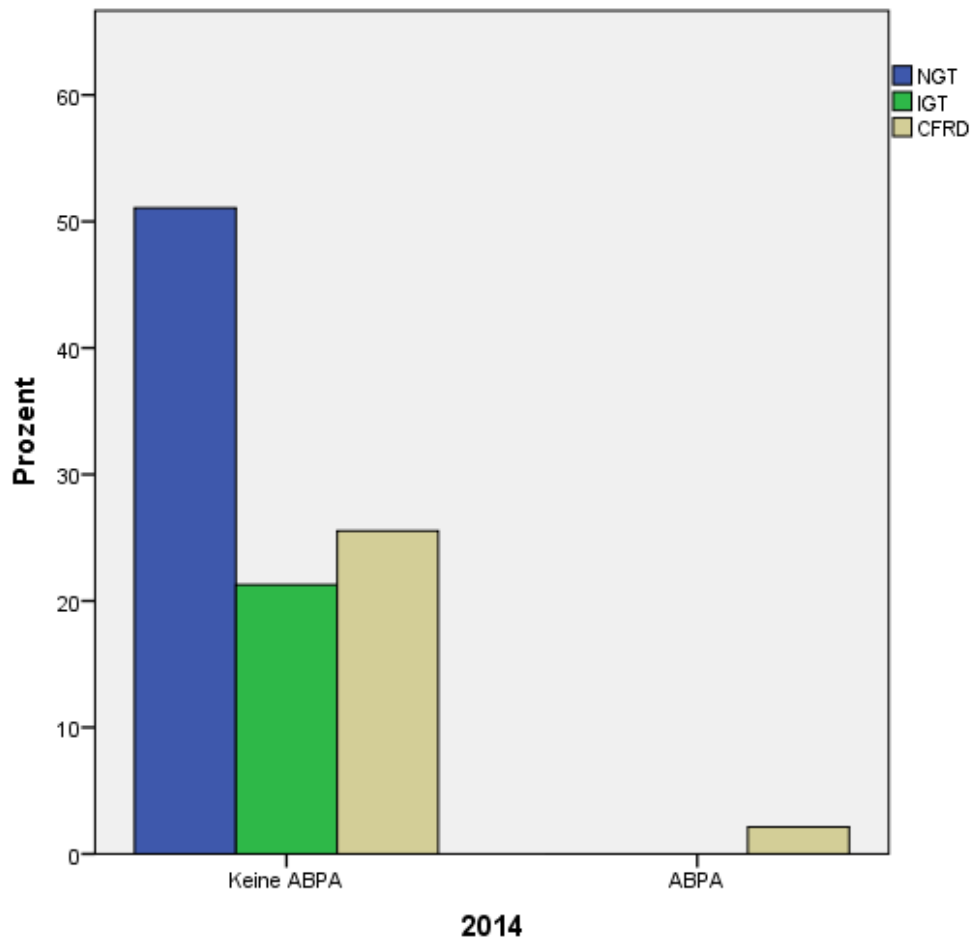


Abbildung 18: Grafische Darstellung des prozentualen Vorkommens von ABPA in den unterschiedlichen Gruppen (NGT/IGT/CFRD (2014)); NGT: Normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, CFRD: Cystic fibrosis related diabetes

### 3.9.2 Häufigkeit von ABPA und der Zusammenhang mit ABPA bei CFRD-Erkrankten in Bezug auf das Jahr 2015

Tabelle 31: ABPA Häufigkeit im Jahr 2015

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Keine ABPA	47	45,6	95,9	95,9
	ABPA	2	1,9	4,1	100,0
	Gesamt	49	47,6	100,0	
Fehlend	System	54	52,4		
Gesamt		103	100,0		

Im Jahr 2015 fehlen von 54 Patienten und Patientinnen (Verteilung auf die 3 Gruppen in Tabelle 28 ersichtlich) Angaben, ob sie von einer allergischen bronchopulmonalen Aspergillose betroffen sind, was die statistische Bedeutung verständlicherweise schmälert. Wiederum hatten 1,9% der gesamten Studienpopulation eine ABPA. Das entspricht 4,1% der gültigen Angaben.

Auch hier ist kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen ABPA und CFRD gegeben (P-Wert: 0,766).

Tabelle 32: Vorkommen von ABPA in den unterschiedlichen Gruppen (NGT/IGT/CFRD (2015))

			NGT	IGT	CFRD	Gesamt
ABPA_2015	NEIN	Anzahl	29	4	14	47
		% innerhalb von ABPA_2015	61,7%	8,5%	29,8%	100,0%
	JA	Anzahl	1	0	1	2
		% innerhalb von ABPA_2015	50,0%	0,0%	50,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	30	4	15	49
		% innerhalb von ABPA_2015	61,2%	8,2%	30,6%	100,0%

Tabelle 33: Chi-Quadrat Test bezüglich ABPA (2015) in den Gruppen NGT, IGT und CFRD

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,469	2	,791

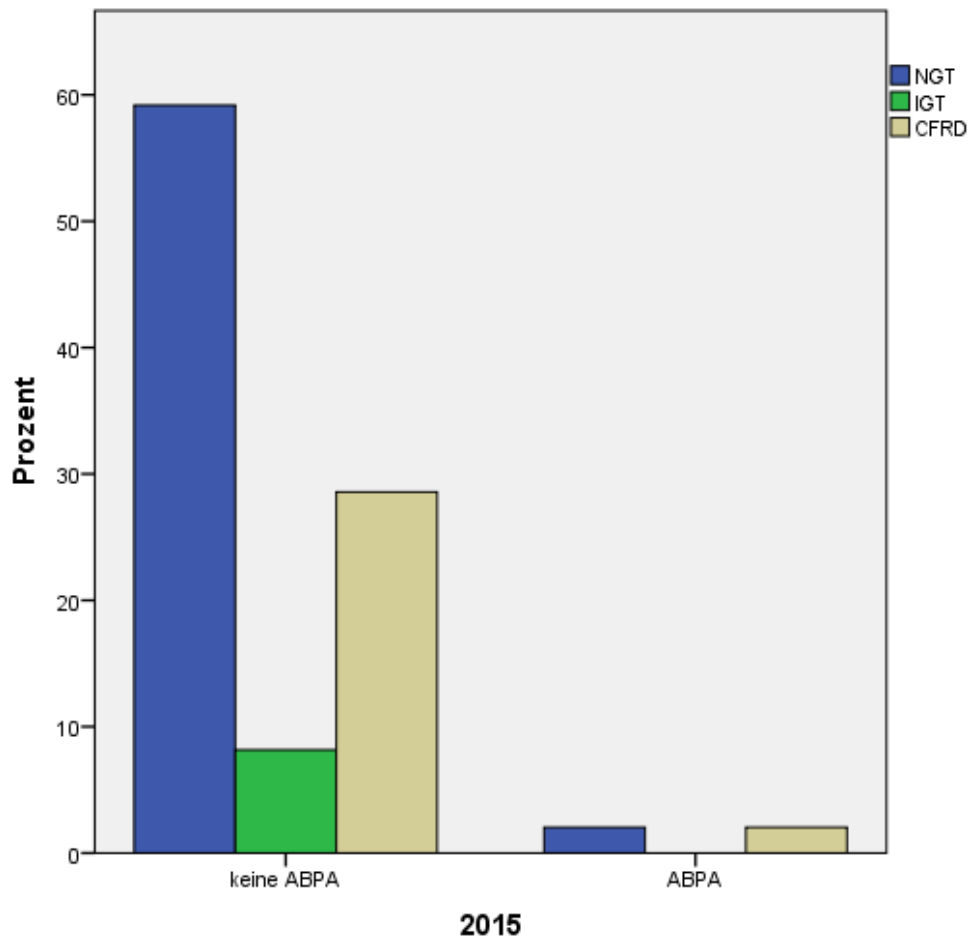


Abbildung 19: Grafische Darstellung des prozentualen Vorkommens von ABPA in den unterschiedlichen Gruppen (NGT/IGT/CFRD (2014)); NGT: Normal glucose tolerance, IGT: Impaired glucose tolerance, CFRD: Cystic fibrosis related diabetes

## **4. Diskussion**

Hauptziel dieser Studie war zu evaluieren, wie das Auftreten von CFRD zu anderen durch CF bedingten Zusatzerkrankungen beziehungsweise anderen Merkmalen, wie etwa der Mutationskonstellation oder dem Geschlecht, dem BMI oder der Lungenfunktion in Beziehung steht. Außerdem sollte festgestellt werden, wie viele der CF-Patienten und -Patientinnen bereits an CFRD erkrankt sind oder sich in einer Vorstufe der Erkrankung befinden (eine impaired glucose tolerance, IGT) aufweisen.

Der Altersdurchschnitt war 24 Jahre und die jüngste Person 6 sowie die älteste Person 61 Jahre alt, was das breite Altersspektrum am Zentrum für zystische Fibrose der Abteilung für Pädiatrische Pulmonologie und Allergologie, wo derzeit etwa 130 Patienten und Patientinnen in der Regel bis zum Zeitpunkt der Lungentransplantation betreut werden, widerspiegelt.

Die Studie ergab, dass schon beinahe die Hälfte der 103 Patienten und Patientinnen keine normale Glukosetoleranz aufwies. Bereits 20,4% hatten einen pathologischen OGTT; 27,4% waren an CFRD erkrankt.

Bezüglich der Geschlechteraufteilung ergab sich in unserer Population kein Unterschied zwischen Männern und Frauen. Es konnte somit kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von CFRD und dem Geschlecht gefunden werden. Dies steht im Gegensatz zu früheren Literaturergebnissen in größeren Studienpopulationen (33), (34) und zu einer neueren Arbeit in die 664 Patientinnen und Patienten zwischen 2008 und 2012 eingeschlossen waren (35). In letzterer zeigte sich neben dem häufigeren Auftreten von CFRD bei Erkrankten mit Pankreasinsuffizienz beiderlei Geschlechts eine höhere CFRD-Prävalenz und auch Mortalität bei Frauen. Dies galt für die Altersgruppe ab 20 Jahren und noch deutlicher für die über 30 und 40 Jahre alten Patienten und Patientinnen. Immerhin waren auch in unserer Untersuchung in der Gruppe mit pathologischer Glukosetoleranz (IGT) zwei Drittel weiblich (14 weiblich versus 7 männlich). Neben der bedeutend kleineren Zahl von Patienten und Patientinnen hatten wir auch eine im Mittel jüngere Population (Median 24 Jahre) was eine Erklärung liefern könnte, wenn man unsere Ergebnisse mit dieser Studie vergleicht.

Bei der Berechnung des BMI wurden in unserer Arbeit die Größenwerte sowie das Gewicht zu dem Zeitpunkt herangezogen, an welchem die beste Lungenfunktion der Jahre 2014/2015 (genauer gesagt der beste FEV1-%-Sollwert) des Patienten beziehungsweise der Patientin vorlag, um einen annähernden Vergleichswert zu haben. Bezüglich des BMI lagen die an CF

erkrankten Personen insgesamt eher im unteren Bereich. Der BMI für 2015 lag zwischen 12,85 und 33,52 und hatte einen Mittelwert von 19,75. 2014 zeigte ähnliche Ergebnisse mit einem Mittelwert von 19,50; die drei Gruppen IGT, NGT und CFRD unterschieden sich statistisch nicht voneinander.

Der FEV1-%-Sollwert für 2014 betrug minimal 24% und maximal 128%. Für 2015 verhielt es sich bezüglich des Maximalwertes ähnlich, der Minimalwert lag hier sogar noch um 6% darunter. Betreffend die FEV1-%-Sollwerte ergaben die statistischen Berechnungen sowohl für 2014 als auch für 2015, dass die Gruppe der Personen, die einen pathologischen OGTT, jedoch noch keinen CFRD hatten, die schlechteste Lungenfunktion aufwiesen und sich mit einem p-Wert von 0,019 signifikant von den anderen beiden Gruppen unterschied. Dies könnte damit zusammenhängen, dass die Personen mit einer IGT noch keine Behandlung mit Insulin bekamen und ihr Blutzucker daher noch nicht richtig eingestellt war. Dies wäre zumindest eine vorstellbare Erklärung dafür, warum die Gruppe der Personen mit einer NGT und die CFRD-Population sich nicht signifikant voneinander unterschied und demnach die %-Sollwerte der FEV1 sowohl bei den CF-Diabetikern als auch bei den CF-Patienten und Patientinnen, die diese Komorbidität nicht aufwiesen, annähernd gleich hoch waren. Für diese Erklärung sprechen auch Ergebnisse einer prospektiven Studie an 152 PatientInnen und Patienten mit CF und vergleichbarer Ausgangslungenfunktion über 4 Jahre, in der Lungenfunktionsverläufe in verschiedenen Gruppen (NGT, IGT und CFRD ohne Nüchternhyperglykämie) untersucht wurden. Zusätzlich wurden Insulin und Glukosemessungen durchgeführt. Das Ausgangs-FEV1 der Gruppen mit NGT und IGT war vergleichbar, das in der Gruppe mit CFRD ohne Nüchternhyperglykämie etwas schlechter. Im Follow-up über die Jahre zeigte sich ein klarer Trend zum rascheren Lungenfunktionsverlust (FVC und FEV1) nicht nur in der CFRD ohne Nüchternhyperglykämie-, sondern auch in der IGT-Gruppe. Zusätzlich gab es einen Zusammenhang mit der Höhe des Ausgangsinsulinwertes insofern, als bei den Patienten und Patientinnen mit dem niedrigsten Ausgangsinsulinquartil die deutlichsten Lungenfunktionsverluste gemessen wurden. (36)

Auch die HbA1c-Werte waren bei der Gruppe der von uns untersuchten CF-Population mit IGT sowohl im Jahr 2014 als auch im Jahr 2015 am höchsten und somit am schlechtesten. Die Personen mit CFRD und die Patienten und Patientinnen ohne pathologischen OGTT wiesen ähnliche Werte auf. Auch hierfür ist ein relativer Insulinmangel die wahrscheinlichste Ursache.

Weiters wurden in unserer Arbeit die unterschiedlichen Mutationen einander im Bezug auf das Vorhandensein von NGT, IGT oder CFRD gegenübergestellt. Wie schon oben erwähnt, wurde der Übersicht halber eine Einteilung in eine Gruppe 0 (weist die Mutation F508del gar nicht auf), eine Gruppe 1 (compound heterozygot bezüglich der Mutation F508del) und eine Gruppe 2 (homozygot bezüglich der Mutation F508del) getroffen. Die zuerst genannte Gruppe beschreibt den Fall, dass weder die erste noch zweite Mutation F508del darstellt, sie ist somit ein Auffangbecken für die verschiedensten Mutationsklassen und Konstellationen.

Auffallend war hier vor allem, dass Personen in Gruppe 0 besonders selten an CFRD erkrankt waren. Auch gab es in dieser Gruppe keine einzige Person mit einer IGT. Dies mag damit zusammenhängen, dass Menschen mit diesen Mutationen seltener eine Pankreasfibrose und eine exokrine Pankreasinsuffizienz zeigen und folglich auch weniger gefährdet sind, eine endokrine Pankreasdysfunktion zu entwickeln.

20 Patienten und Patientinnen, bei denen die Mutation F508del compound heterozygot vorhanden war, hatten eine normale Glukosetoleranz, die restlichen 14 Personen aus dieser Gruppe hatten entweder eine IGT oder einen CFRD. Die in Bezug auf F508del homozygote Gruppe wies wiederum 20 Personen auf, die eine NGT hatten; hier war jedoch der Anteil derer, die eine IGT oder CFRD hatten, mit 32 Personen beachtlich höher.

Aus den Ergebnissen konnte folglich also ein gewisser Zusammenhang, der statistisch auch signifikant ist, zwischen dem Auftreten von CFRD und dem homozygoten Vorhandensein von F508del gefunden werden.

Im Hinblick auf die Häufigkeit der pulmonalen Exazerbationen ergab der Gruppenvergleich, dass auch hier die Personengruppe mit IGT mit Abstand die häufigste Anzahl an pulmonalen Exazerbationen hatte. Das schlechtere Abschneiden der IGT-Personengruppe scheint sich sowohl bezüglich des Lungenfunktionswertes FEV<sub>1</sub>, des HbA<sub>1c</sub>-Wertes als auch der Häufigkeiten der pulmonalen Exazerbationen wie ein roter Faden durchzuziehen. Anders als erwartet sind nicht die Patienten und Patientinnen, die bereits die Diagnose CFRD erhalten hatten, die Personen mit den schlechtesten Werten bezüglich dieser Parameter, sondern die Patienten und Patientinnen, die eine IGT aufwiesen. Ein Zusammenhang mit einer noch nicht behandelten, aber schon pathologischen diabetischen Stoffwechsellage ist ursächlich vorstellbar.

Bezüglich des BMI hätten wir einen höheren in der Gruppe mit Diabetes und Insulinbehandlung bzw. in der normoglykämischen Gruppe im Gegensatz zur Gruppe mit pathologischer Glukosetoleranz erwartet, da Insulin einen anabolen Effekt hat. In unserer

Auswertung konnte aber kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. (23)

Bei Betrachtung des Nachweises einer Leberzirrhose bei den drei von uns untersuchten Gruppen ergab sich zwischen denselben kein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Zahl der an Leberzirrhose Erkrankten war wohl insgesamt klein. Interessant ist in diesem Zusammenhang eine Fall-Kontrollstudie an 138 CF-Patientinnen und CF-Patienten an vier großen italienischer Zentren, welche die CF-Lebererkrankung (nicht nur Leberzirrhose) als Risikofaktor für CFRD erkannte. (37)

Die allergische bronchopulmonale Aspergillose machte in unserer Population nur einen kleinen Teil aus (sowohl im Jahr 2014 als auch im Jahr 2015 hatten nur zwei Patienten eine ABPA). Da Patientinnen und Patienten mit CF und ABPA häufiger und v.a. länger dauernd mit systemischen Steroiden behandelt werden, war die Frage bezüglich CFRD klinisch relevant. (38) Insgesamt ergibt sich kein signifikantes Ergebnis, eine größere Häufigkeit von ABPA bei CFRD-Patienten und -Patientinnen konnte in unserem Kollektiv nicht nachgewiesen werden.

Es wurden vor allem in der Gruppe der Personen mit einer IGT schlechtere Werte bezüglich der von uns getesteten Parameter wie dem FEV1-%-Sollwert oder dem HbA1c-Wert und der Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen gefunden. Da diese Patienten und Patientinnen noch keinen diagnostizierten CFRD hatten und somit noch keiner Behandlung mit Insulin unterlagen, könnte hier der Ansatz liegen, schon früher mit einer Insulin-Behandlung zu beginnen.

Dieser Gedanke wurde auch schon aufgegriffen. Es gibt jedoch noch zu wenige fundierte Daten, die eine Antwort auf die Frage geben, ob es von Vorteil ist, wenn ein pathologischer OGTT schon vor der Diagnose CFRD zu einer Behandlung mit Insulin führt. (27) und (39) Die meisten Daten, die zu dieser Frage publiziert wurden, stammen aus kleinen, unkontrollierten Studien. (30) (31)

Eine weitere Studie wies nach, dass ein Insulindefizit bei CF-Patienten und -Patientinnen mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion einhergeht. (36)

In einer anderen kontrollierten Studie, in welcher eine Gruppe mit Insulin und die Kontrollgruppe mit Placebo therapiert wurde, konnte keine Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1- und FVC-Werte) festgestellt werden. Bezüglich des BMI veränderten sich die Werte insofern, als dass eine Gewichtszunahme messbar war. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass es

sich dabei um sehr wenige Studienteilnehmer handelte. Insgesamt waren es nur 20 Personen (davon nur 5 Frauen) mit IGT, von welchen 7 Personen mit Insulin behandelt wurden. (32)

Auch bezüglich der Mutationskonstellation sind unsere Ergebnisse interessant. Das Vorhandensein der Mutation F508del auf beiden Allelen wurde bei den CFRD-Patienten und Patientinnen am häufigsten gefunden. Personen, bei denen diese Mutation nur ein Allel betraf oder beide Allele von einer anderen Mutation betroffen waren, hatten wesentlich seltener einen CFRD.

Es wäre denkbar, bei Personen, die aufgrund ihrer Mutationskonstellation ein größeres Risiko für das Auftreten von Diabetes haben schon früher mit einem Screening (OGTTs) zu beginnen.

Dies könnte etwa ab dem 6. Lebensjahr erfolgen, wie es in manchen (amerikanischen) Zentren bereits für alle an CF-Erkrankten praktiziert wird. (35) Außerdem würden regelmäßige Verlaufskontrollen eine frühzeitige Diagnostik ermöglichen. In einer rezenten klinischen Studie wurde die Methode des Continuous Glucose Monitorings (CGM) als Alternative für den OGTT untersucht. Die Studie ergab, dass CGM eine IGT häufiger entdeckte als es durch den OGTT möglich war. (39), (40) Außerdem zeigte sich in dieser Studie, dass die Sensitivität des CGM ähnlich hoch wie der 1-Stunden-Wert des OGTT und höher als der 2-Stunden-Wert des OGTT war. Dies wäre dann interessant, wenn sich daraus ein frühzeitiger Beginn einer „niedrig dosierten Insulintherapie“ ableiten ließe.

Im CF-Zentrum Graz wird derzeit das CGM von den pädiatrischen Diabetologen und Diabetologinnen als zusätzliches Beurteilungskriterium bei pathologischem OGTT-Ergebnissen eingesetzt und als Entscheidungshilfe für einen Therapiebeginn herangezogen.

## **4.1 Conclusio**

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass 47,2% unserer Studienpopulation keine normale Glukosetoleranz mehr aufwies. Dies unterstreicht die Bedeutung der jährlichen Durchführung der OGTTs und die daran im Bedarfsfall anschließende Therapie. In der Gruppe mit pathologischer Glukosetoleranz, aber noch keinem klassischen CFRD, zeigten sich auffallend schlechtere Lungenfunktionswerte, eine erhöhte Rate an Exazerbationen und eine schlechtere Stoffwechselkontrolle, was als Hinweis für ein bereits zu korrigierendes Insulindefizit gedeutet werden kann. Neben einem eventuellen früheren Screening ab dem 6. Lebensjahr und der

Einbeziehung von anderen Methoden des Blutzuckermonitorings wie der Methode des „Continuous Glucose Monitorings“ steht auch der frühere Beginn einer Insulinsubstitution zur Diskussion.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Gallati S., Hartl D., Derichs N., Schöni M.H., Tümmler B., Staab D., Junge S., Nährlich L., Gruber W., Mehl A., Rolinck-Werninghaus C., Kaiser H., Ballmann M. Mehl M. Zystische Fibrose. In: Von Mutius, E., Gappa, M., Eber, E., Frey U, editor. Pädiatrische Pneumologie. 3. Auflage. Springer; 2014. p. 589–627.
2. Lek N, Acerini CL. Cystic fibrosis related diabetes mellitus - diagnostic and management challenges. *Curr Diabetes Rev.* 2010 Jan;6(1):9–16.
3. Sawicki GS, Tiddens H. Managing treatment complexity in cystic fibrosis: challenges and opportunities. *Pediatr Pulmonol.* 2012 Jun;47(6):523–33.
4. Scheuing N, Holl RW, Dockter G, Fink K, Junge S, Naehrlich L, et al. Diabetes in cystic fibrosis: multicenter screening results based on current guidelines. *PLoS One.* 2013;8(12):e81545.
5. Tümmler B. Mukoviszidose. *Monatsschrift Kinderheilkd.* 2013;5:399–405.
6. D. S. Diagnostik bei Mukoviszidose. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten.* 2012;38/7:262–3.
7. Accurso FJ. Update in cystic fibrosis 2005. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 May;173(9):944–7.
8. Sabharwal S. Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2016 Jan;12(1):43–7.
9. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006 Jan;41(1):35–49.
10. Leeuwen L, Fitzgerald DA, Gaskin KJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2014 Mar;15(1):69–74.
11. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2011 Jun;10 Suppl 2:S24-8.
12. Hoffmann G.F., Lentze M.J., Spranger J. ZF. Pädiatrie. 4. Auflage. Vol. Band 1. Springer; 668-678 p.
13. Kerbl R., Kurz R., Reiter K., Roos R. WL. Checkliste Pädiatrie. 5. Auflage. Thieme; 2016. 613-620 p.
14. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros.* 2013 Jul;12(4):318–31.
15. Lentze M.J., Schaub J., Schulte F.J. SJ. Pädiatrie- Grundlagen und Praxis. 3. Auflage. Springer; 2007. 600 p.
16. Reinhardt D., Nicolai T. ZK. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. 9. Auflage. Reinhardt, editor. Springer; 103-115 p.
17. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2014 Sep;15 Suppl 20:4–17.
18. Pfeleiderer A., Breckwoldt M. MG. Gynäkologie und Geburtshilfe. 4. Auflage. Thieme; 2001. 324-328 p.
19. Penttila I, Penttila K, Holm P, Laitinen H, Ranta P, Torronen J, et al. Methods, units and quality requirements for the analysis of haemoglobin A1c in diabetes mellitus. *World J Methodol.* 2016 Jun;6(2):133–42.
20. Danne T, Bangstad H-J, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2014 Sep;15 Suppl 20:115–34.

21. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014 Sep;15 Suppl 20:257–69.
22. Laguna TA, Nathan BM, Moran A. Managing diabetes in cystic fibrosis. *Diabetes Obes Metab*. 2010 Oct;12(10):858–64.
23. Konrad K, Thon A, Fritsch M, Frohlich-Reiterer E, Lilienthal E, Wudy SA, et al. Comparison of cystic fibrosis-related diabetes with type 1 diabetes based on a German/Austrian Pediatric Diabetes Registry. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):879–86.
24. Moran A, Becker D, Casella SJ, Gottlieb PA, Kirkman MS, Marshall BC, et al. Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes: a technical review. *Diabetes Care*. 2010 Dec;33(12):2677–83.
25. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014 Sep;15 Suppl 2:65–76.
26. Frohnert BI, Ode KL, Moran A, Nathan BM, Laguna T, Holme B, et al. Impaired fasting glucose in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2010 Dec;33(12):2660–4.
27. Ballmann M, Hubert D, Assael BM, Kronfeld K, Honer M, Holl RW. Open randomised prospective comparative multi-centre intervention study of patients with cystic fibrosis and early diagnosed diabetes mellitus. *BMC Pediatr*. 2014;14:70.
28. Simmonds NJ. Ageing in cystic fibrosis and long-term survival. *Paediatr Respir Rev*. 2013 May;14 Suppl 1:6–9.
29. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2010 Dec;33(12):2697–708.
30. Mozzillo E, Franzese A, Valerio G, Sepe A, De Simone I, Mazzarella G, et al. One-year glargine treatment can improve the course of lung disease in children and adolescents with cystic fibrosis and early glucose derangements. *Pediatr Diabetes*. 2009 May;10(3):162–7.
31. Bizzarri C, Lucidi V, Ciampalini P, Bella S, Russo B, Cappa M. Clinical effects of early treatment with insulin glargine in patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. *J Endocrinol Invest*. 2006 Mar;29(3):RC1-4.
32. Moran A, Pekow P, Grover P, Zorn M, Slovis B, Pilewski J, et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. *Diabetes Care*. 2009 Oct;32(10):1783–8.
33. Rosenecker J, Hofler R, Steinkamp G, Eichler I, Smaczny C, Ballmann M, et al. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis: the impact of diabetes mellitus on pulmonary function and clinical outcome. *Eur J Med Res*. 2001 Aug;6(8):345–50.
34. Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2005 Sep;28(9):2141–4.
35. Lewis C, Blackman SM, Nelson A, Oberdorfer E, Wells D, Dunitz J, et al. Diabetes-related mortality in adults with cystic fibrosis. Role of genotype and sex. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jan;191(2):194–200.
36. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with

- cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Sep;162(3 Pt 1):891–5.
37. Minicucci L, Lorini R, Giannattasio A, Colombo C, Iapichino L, Reali MF, et al. Liver disease as risk factor for cystic fibrosis-related diabetes development. *Acta Paediatr.* 2007 May;96(5):736–9.
  38. Knutsen AP, Slavin RG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011:843763.
  39. Taylor-Cousar JL, Janssen JS, Wilson A, Clair CGS, Pickard KM, Jones MC, et al. Glucose >200 mg/dL during Continuous Glucose Monitoring Identifies Adult Patients at Risk for Development of Cystic Fibrosis Related Diabetes. *J Diabetes Res.* 2016;2016:1527932.
  40. Schiaffini R, Brufani C, Russo B, Fintini D, Migliaccio A, Pecorelli L, et al. Abnormal glucose tolerance in children with cystic fibrosis: the predictive role of continuous glucose monitoring system. *Eur J Endocrinol.* 2010 Apr;162(4):705–10.