

Diplomarbeit

Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen

Ein Literaturreview mit dem Schwerpunkt Therapieoptionen

eingereicht von

Andreas Stummer

Mat.Nr.: 0311989

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

ao.Univ.-Prof. Dr. Siegfried Gallistl

Graz, im Februar 2010

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig 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

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle richte ich Dankesworte an all jene, die zum Gelingen dieser Arbeit sowie zum Abschluss meines Studiums der Humanmedizin beigetragen haben.

Zuallererst danke ich Herrn Prof. Siegfried Gallistl für die Betreuung meiner Diplomarbeit. Seine Kompetenz trug wesentlich zum zügigen Fortschritt und guten Gelingen bei.

Ich bedanke mich bei meinem Bruder Bernhard für seine Hilfe und dafür, dass er ständig mit Rat zur Seite stand.

Meinen Eltern danke ich für die großzügige Unterstützung meiner Ausbildung, die nur durch sie in dieser Form möglich war.

Weiterer Dank gebührt meinen Freunden für die vielen schönen gemeinsamen Momente und Erinnerungen an die Studienzeit.

Zusammenfassung

Diabetes mellitus Typ 2 – eine Erkrankung der Erwachsenen?

Diabetes mellitus Typ 2 – eine globale Bedrohung für unsere Kinder?

Zwischen diesen beiden zu verneinenden Fragen versucht vorliegende Diplomarbeit, ein korrektes und wissenschaftlich belegtes Bild dieser endokrinologischen Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen zu ziehen.

Der Großteil der Neuerkrankungen betrifft nach wie vor Patienten höheren Alters, Typ 2-Diabetiker unter 18 Jahren sind jedoch keine Seltenheit mehr und werden in Zukunft vermehrt diagnostiziert werden. Publikationen aus dem nordamerikanischen Raum berichten zwar von Anteilen von bis zu 76 % des Diabetes mellitus Typ 2 an neuerkrankten, pädiatrischen Diabetikern in Hochrisikogruppen, die Verwendung des Begriffes „Epidemie“ wäre jedoch weit gefehlt.

Dennoch müssen Pädiater stets in Betracht ziehen, dass Diabetes mellitus Typ 1 nicht die einzige bei Kindern vorkommende Form ist. Vor allem bei adipösen Kindern mit positiver Familienanamnese, ethnischen Risikogruppen und insbesondere bei Mädchen sollte der Typ 2 angedacht werden.

Von dieser Erkrankung betroffene Patienten zeigen dieselben Komplikationen wie Erwachsene, mit Notfällen die schnelles Handeln erfordern können. Zahlreiche Komplikationen zeigen eine schnelle Progression im Vergleich mit dem Typ 1. Besonders beim kardiovaskulären System werden aggressive Verläufe beobachtet.

Um der Krankheit rechtzeitig vorbeugen zu können, wurden Screeningmodelle herausgegeben, deren Umsetzung sich bisher als mangelhaft erwiesen hat. Präventive Maßnahmen sind eng mit Adipositas verwachsen und greifen beim Lebensstil an.

Diese Änderung des Lebensstils, mit den Eckpfeilern Aufklärung, Verhaltensänderung, Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität, nimmt auch eine zentrale Rolle in der Therapie ein. Für das weitere Vorgehen existieren auf Erfahrung und Übereinstimmung basierende Empfehlungen. Die medikamentöse Therapie ist in ihren Grundzügen auf Wirksamkeit und Sicherheit erprobt, aber auch für pädiatrische Patienten nicht freigegebene Medikamente kommen zum Einsatz. Weitere Studien sind notwendig, um dem Vorgehen eine wissenschaftliche Grundlage zu geben.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus – an adults' disease?

Type 2 diabetes mellitus – a global threat for our children?

In between these two questions that have to be negated, this thesis tries to draw a correct picture based on scientific knowledge of the endocrine disease in children and adolescents.

The majority of newly diagnosed cases still affects older patients. However, young people under the age of 18 facing type 2 diabetes aren't rare anymore and will be detected more often in the future. Studies from North America report rates of 76 % of type 2 diabetes mellitus in all new diabetes cases in high risk groups. Nevertheless, we should be careful with using the term "epidemic".

Still, paediatricians need to consider that type 1 diabetes is not the only diabetes in children. Especially in the case of obese children with a positive family history, in particular female and from an ethnic risk group, type 2 is possible.

Young patients develop the same complications as the older ones do, involving emergencies that require immediate treatment. Many of them tend to show a quick progression compared to type 1 diabetes. Aggressive courses were seen especially in the cardiovascular system.

Screening recommendations were published to prevent from the disease, yet their implementation was proved as deficient to date. Public health measures focussing on lifestyle changes are strongly related with obesity.

These lifestyle modifications, including education, behavioral change, dietary management and exercise management, take a central position in the treatment of this condition. Further approach is determined by recommendations based on experience and consensus. Medical treatment is proved for efficiency and safety in its basics, nevertheless, drugs that are not approved for paediatric patients are in use. Further research is required to create a scientific basis for the actions we take.

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	I
DANKSAGUNG.....	II
ZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT	IV
1 EINLEITUNG	1
2 HINTERGRUND	3
2.1 Klassifikation und Diagnostik	4
2.1.1 Klassifikation.....	4
2.1.2 Diagnostik.....	6
2.2 Epidemiologie.....	8
2.2.1 Prävalenz aller Altersgruppen	9
2.2.2 Internationale Studien.....	10
2.2.3 Europäische Studien.....	11
2.2.4 Österreichische Daten.....	11
2.3 Pathophysiologie.....	13
2.3.1 Risikofaktoren	13
2.3.2 Transiente pubertäre Insulinresistenz	19
2.3.3 Mechanismus.....	19
2.4 Komplikationen	21
2.4.1 Akute Komplikationen	22
2.4.2 Chronische Komplikationen.....	23
2.5 Screening	28
2.6 Prävention	31
3 MATERIAL UND METHODEN	33
4 ERGEBNISSE UND RESULTATE	34
4.1 Empfehlungen.....	35
4.1.1 Anwendung bestehender Empfehlungen.....	37
4.1.2 Zielwerte.....	37
4.2 Therapieoptionen	38
4.2.1 Lebensstilmodifikation	38
4.2.2 Orale Antidiabetika.....	39
4.2.3 Insulin.....	43
4.2.4 Lipidsenkende Therapie	43
4.2.5 Antihypertensive Therapie.....	45
4.2.6 Behandlung des diabetischen Komas	45
4.2.7 Pädiatrie-spezifische Problemstellungen	46
5 DISKUSSION	48
LITERATURVERZEICHNIS.....	I
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XIV
TABELLENVERZEICHNIS	XV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	XVI
ANHANG: LEBENSLAUF	

1 Einleitung

Als ich mich selbst für die Prüfung der Kinder- und Jugendheilkunde vorbereitete, verwendete ich ein Lehrbuch, das dem Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) dieser Altersgruppe gerade einmal vier Zeilen gewidmet hat. Die Thematik genießt in unseren Breiten nach wie vor keine große Aufmerksamkeit, in anderen Teilen der Welt jedoch steht sie seit längerer Zeit im Blickpunkt der Forschung. Fast genau 30 Jahre ist es nun her, dass von jungen Individuen mit „Altersdiabetes“ unter Pima-Indianern berichtet wurde. [1]

Bis vor geraumer Zeit hätte man, abgesehen von wenigen Ausnahmen, vermutet, dass alle Kinder und Jugendliche mit Diabetes vom Typ 1 (T1DM) wären, und der Typ 2 eine Erkrankung der Erwachsenen wäre. Heute ist dieser bei jungen Patienten Realität, und bildet in Risikogruppen die Mehrheit bei Neudiagnosen.

Zahlreiche Arbeiten haben den pädiatrischen Diabetes mellitus Typ 2 als neue Epidemie [2], aufkommende Epidemie [3] oder sich entwickelnde Epidemie [4] bezeichnet. Vielleicht wurden diese Bezeichnungen wegen der unerwarteten Tatsache, diesen Zustand bei Kindern und Jugendlichen zu beobachten, gewählt. Die Verwendung des Begriffs Epidemie zieht Aufmerksamkeit auf sich und alarmiert die Leser dahingehend, dass sich die Krankheitsbilder unserer Gesellschaft verändern. Auch wenn die Frage „Wo ist die Epidemie“ [5] bereits gestellt wurde – diese lässt sich schließlich nicht belegen - es gibt auf jeden Fall eine Epidemie der Adipositas bei Kindern sowie einigen, weit häufiger als T2DM vorkommenden, Begleiterkrankungen, wie Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen und Steatohepatitis.

Die hier behandelte endokrinologische Störung des Glukosestoffwechsels ist dennoch mit Adipositas und dem metabolischen Syndrom eng assoziiert. Es wurde, soweit möglich, versucht, aus auf Diabetes mellitus Typ 2 fokussierenden Arbeiten die Erkenntnisse zu gewinnen. Viele Komponenten des Gesamtbildes sind von älteren Patienten bekannt. Unterschiede zu betroffenen Kindern und Jugendlichen werden besonders hervorgehoben. Besonders interessant erscheinen dabei Komplikationsraten der Individuen, die nach unserem Verständnis eigentlich gerade ihre besten Jahre durchleben, sowie gewisse nur bei jungen Menschen vorkommende Faktoren, wie etwa die transiente pubertäre Insulinresistenz.

Im ersten großen Teil dieser Diplomarbeit, dem Kapitel Hintergrund, wird das Thema Schritt für Schritt aufgearbeitet. Informationen stammen aus Überblicksarbeiten und Lehrbüchern, sie wurden um aktuelle Studien ergänzt. Viele davon stammen aufgrund des höheren Stellenwertes gewählter Krankheit in den USA von ebendort. Wo immer möglich wurde versucht, auf österreichische bzw. europäische Zahlen zuzugreifen.

Der zweite Teil wird als methodischer Teil geführt. Die Suchmaschine Pubmed wurde systematisch nach relevanten Publikationen zum Thema Therapie durchsucht, leider mit einer unter der Erwartung bleibenden Anzahl an brauchbaren Arbeiten. In weiterer Folge wurden Rückschlüsse gezogen und die klinische Praxis bzw. die frühe systematische Medikamentengabe bei noch vulnerablen Individuen kritisch hinterfragt.

2 Hintergrund

Diabetes mellitus, der honigsüße Durchfluss, ist eine Glukosestoffwechselstörung unterschiedlicher Ätiologie und Symptomatik mit relativem oder absolutem Mangel an Insulin und Hyperglykämie als gemeinsame Kennzeichen. Diese weltweit häufigste endokrine Erkrankung wird in folgende Formen eingeteilt [6]:

I.	Diabetes mellitus Typ 1	(in 5-10 %)	(zerstörte B-Zellen)
	A - immunologisch		
	B – idiopathisch		
II.	Diabetes mellitus Typ 2	(in 90-95 %)	(Insulinresistenz und/oder Insulinmangel)
III.	andere spezifische Diabetestypen		
IV.	Gestationsdiabetes		

Abbildung 1: Ätiologische Klassifikation

Pathobiochemisch werden damit verminderte Glukoseaufnahme in peripheres Muskel- und Fettgewebe; gesteigerte Glukoneogenese und verminderte Glykogenese mit Hyperglykämie; gesteigerte Lipolyse und erhöhter kataboler Proteinabbau mit Anstieg von Triglyceriden, freien Fettsäuren und Aminosäuren; verminderte Verwertung von Brenztraubensäure sowie verminderte Glykolyse als direkte Folge der Hyperglykämie in Verbindung gebracht.

2.1 Klassifikation und Diagnostik

Verschiedenste pathogenetische Prozesse können zu Insulinmangel, gestörter Insulinsekretion sowie herabgesetzter Insulinwirkung und in weiterer Folge zur Hyperglykämie führen. Diese reichen von autoimmun-mediierter Zerstörung der B-Zellen des Pankreas bis zu Mechanismen, die zu inadäquater Ausschüttung und fehlerhafter Reaktion des Zielgewebes führen.

Der Großteil der Erkrankungen kann in zwei Kategorien eingeteilt werden: Diabetes mellitus Typ 1, der durch einen absoluten Mangel an Insulin gekennzeichnet ist, und der viel häufigere Diabetes mellitus Typ 2, eine Kombination aus Insulinresistenz und inadäquater kompensatorischer Sekretion.

Die Zuordnung eines Typs zu einem Individuum ist häufig von der Symptomatik zum Zeitpunkt der Diagnose abhängig und kann sich schwierig gestalten. Aufgrund ihrer therapeutischen Konsequenzen ist sie jedoch unausweichlich.

2.1.1 Klassifikation

Die am häufigsten verwendete Klassifikation ist die der American Diabetes Association (ADA) [7,8,9]. Sie wird auch für den Großteil der Publikationen herangezogen.

I. Typ-1-Diabetes (B-Zell Zerstörung, absoluter Insulinmangel)

Diese Form, die etwa 5-10 % der Fälle ausmacht, wurde früher fälschlicherweise als Insulin-abhängiger Diabetes und, aufgrund seiner häufigen Erstmanifestation im jugendlichen Alter, als juveniler Diabetes bezeichnet. Sie ist Folge einer Autoimmuninsulitis und daraus resultierender Zerstörung der Insulin-produzierenden B-Zellen der Langerhansschen Inseln. Marker der Immunreaktion sind zytoplasmatische Inselzell-AK (ICA), Anti-GAD (Glutamatdekarboxylase)-AK (GADA), Anti-IA-2-AK (Tyrosinphosphatase 2) und Insulin-Auto-AK (IAA). Einer oder mehrere dieser Antikörper liegen normalerweise vor. Kinder und Jugendliche zeigen meist Ketoazidose als Erstsymptom. Über 90 % der Patienten tragen die HLA-Merkmale DR3 und/oder DR4 [10].

Idiopathischer Diabetes – eine Minderheit der Typ 1-Patienten fällt in diese Kategorie. Trotz permanenten Insulinmangels und häufiger Ketoazidose lässt sich kein Nachweis eines Autoimmunprozesses finden.

II. Typ-2-Diabetes (Insulinresistenz, sekretorischer Defekt)

Diese Form des Diabetes, die etwa 90 – 95 % der Fälle ausmacht, wurde früher als nicht-Insulin-abhängiger Diabetes und als Altersdiabetes bezeichnet. Die spezifische Ätiologie ist nicht bekannt, Autoimmunprozesse gegen B-Zellen können ausgeschlossen werden. Viele Betroffene sind adipös oder tragen einen besonders hohen Körperfettanteil um die Bauchregion. Ketoazidose wird selten beobachtet. Häufig wird die Hyperglykämie über Jahre nicht diagnostiziert, da sie zu schwach ausgeprägt ist, um Symptome hervorzurufen.

III. Andere spezifische Diabetestypen

MODY (Maturity-onset Diabetes of the Young), genetische Defekte der B-Zellfunktion – sechs Genorte wurden bisher identifiziert, die für diese monogenetische Störung der B-Zell-Funktion verantwortlich sind. Es liegt kein Zusammenhang mit Adipositas vor, Auto-AK-Nachweis ist nicht möglich. Charakteristisch ist eine Manifestation vor dem 25. Lebensjahr. Die Prävalenz liegt bei ca. 1 % aller Diabetiker.

Weitere Formen sind: Genetische Defekte der Insulinwirkung, Erkrankungen des exokrinen Pankreas, Endokrinopathien, Arzneimittel oder Chemikalien induziert, Infektionen, seltene immunologisch vermittelte Formen und andere genetische Formen.

IV. Gestationsdiabetes

Jede Form der Glukoseintoleranz, die während der Schwangerschaft auftritt, wird als Gestationsdiabetes bezeichnet. Das schließt das gleichzeitige Auftreten einer anderen Form des Diabetes mit der Schwangerschaft nicht aus. Ca. 4 % aller Schwangerschaften in den Vereinigten Staaten [8] sind betroffen.

Doppel- / Hybrid Diabetes [11]

Eine steigende Zahl von Kindern und Jugendlichen mit einer Mischung von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 wurde kürzlich beschrieben. Mit der gängigen ADA-Klassifikation ist es schwierig, diese jungen Individuen einzuordnen, tragen sie doch Merkmale des Typs 2, da sie adipös und resistent gegen Insulin sind, und erfüllen durch das Vorliegen von Antikörpern Kriterien des Typs 1. Aufgrund dieses Phänomens sollte eine Überarbeitung der Klassifikation, zumindest für pädiatrische Patienten, angedacht werden. Große epidemiologische Studien fehlen bislang.

Abnorme Nüchternglukose und gestörte Glukosetoleranz

Diese Begriffe werden verwendet, wenn die Definition des Diabetes nicht erfüllt wird, die Werte aber zu hoch sind, um sie als normal zu bezeichnen. Dieser auch als Prädiabetes bezeichnete Zustand liegt vor, wenn die Blutzuckerkonzentration zwischen 100 mg/dl (5.6 mmol/l) und 126 mg/dl (7.0 mmol/l) oder der 2-Stunden Wert des oralen Glukose-Toleranztests zwischen 140 mg/dl (7.8 mmol/l) und 200 mg/dl (11.1 mmol/l) liegt. Betroffene bilden eine Hochrisikogruppe für die Entwicklung von Diabetes.

2.1.2 Diagnostik

Nachfolgende Aufstellung veranschaulicht die Kriterien für die Diagnose des Diabetes. Es gibt drei Möglichkeiten, und jede davon muss an einem weiteren Tag mit einer der drei Methoden bestätigt werden.

- | |
|---|
| <p>1. Nüchternglukose ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l). Nüchtern ist definiert durch eine Periode ohne Nahrungsaufnahme von 8 Stunden</p> <p>oder</p> <p>2. Hyperglykämie-Symptome und Gelegenheitsblutzucker ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) zu einer beliebigen Tageszeit, ohne die letzte Nahrungsaufnahme in Betracht zu ziehen. Die typischen Hyperglykämie-Symptome sind Polyurie, Polydipsie und unerklärbarer Gewichtsverlust.</p> <p>oder</p> <p>3. Glukose 2 Stunden nach OGTT ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l).</p> |
|---|

Abbildung 2: Diagnosekriterien für Diabetes mellitus [8]

OGTT (oraler Glukose-Toleranztest): Der Test sollte wie von der WHO beschrieben durchgeführt werden, mit einer Testlösung bestehend aus 1,75 g/kg KG (max. jedoch 75 g) Glukose in Wasser aufgelöst. Sind die Nüchternblutzucker bereits eindeutig pathologisch, so ist der OGTT kontraindiziert. Seine Bedeutung liegt in der Beurteilung unklarer Fälle, für die klinische Routine wird er nicht empfohlen.

Die Klassifizierung des Diabetes setzt sich aus klinischen und diagnostischen Parametern zusammen und kann sich schwierig gestalten. Nachfolgende Tabelle veranschaulicht die Unterschiede der beiden häufigsten Typen, sie können als Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen werden.

	Diabetes mellitus Typ 1	Diabetes mellitus Typ 2
Beginn	Akut – symptomatisch	Langsam – meist asymptomatisch
Klinik	Gewichtsverlust Polyurie Polydipsie	Adipös Familienanamnese für T2DM positiv Ethnische Minderheit Acanthosis nigricans PCOS
Ketoazidose	Fast immer	Selten
Insulin	c-Peptid negativ ICA positiv Anti-GAD positiv ICA 512 positiv	c-Peptid positiv ICA negativ Anti-GAD negativ ICA 512 negativ
Behandlung	Insulin, oral	Initial orale Antidiabetika
Assoziierte Autoimmunerkrankungen	Ja	Nein

Tabelle 1: Charakteristika zur Unterscheidung von Typ 1 und Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen
(American Diabetes Association 2004. Alberti et al.)

2.2 Epidemiologie

Im vergangenen Jahrzehnt wurde offensichtlich, dass sich der Diabetes mellitus Typ 2 nicht nur auf die jungen Erwachsenen ausbreitet, sondern auch Jugendliche und sogar Kinder erfasst – die Bezeichnung „Altersdiabetes“ wurde obsolet. Im Moment verfügbare Daten schaffen ein ungewisses Bild, mit einer großen Spannweite von Prävalenzen und Inzidenzen.

Die ersten Fälle wurden Ende der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts in der amerikanischen, indigenen Bevölkerung dokumentiert [1]. Eine zweite Welle trat Mitte der 90er in Erscheinung, sie involvierte vornehmlich ethnische Minderheiten wie Farbige und Lateinamerikaner. Ungefähr zur selben Zeit wurden ähnliche Beobachtungen in Japan publiziert. Im Jahr 1993 wurde erstmals auf unserem Kontinent, genauer gesagt in Birmingham, von betroffenen Kindern berichtet. Erst ein weiteres Jahrzehnt später hat die Problematik größere Teile der europäischen Fachwelt erfasst.

Die häufig dokumentierte steigende Inzidenz ist auch auf andere Gründe zurück zu führen: erhöhte Aufmerksamkeit für die Thematik sowie unterschiedliche Diagnosekriterien, wurde früher doch häufig schon der Insulin-Gebrauch sowie das Vorliegen von diabetischer Ketoazidose als Typ 1 klassifiziert. Generell ist zu vermuten, dass früher viele Fälle aus Mangel an Symptomen nicht diagnostiziert oder fehldiagnostiziert wurden.

Auf der anderen Seite steht jedoch ein deutlicher Anstieg des Hauptrisikofaktors Nummer 1, der Adipositas, und damit einhergehend eine logische Erklärung für die Datenlage.

Viele der verfügbaren Arbeiten stammen aus den USA, ein Gutteil fokussiert auf das Problem bei ethnischen Minderheiten. Die Datenlage in Europa hingegen ist, speziell über die kaukasische Bevölkerung, wesentlich dünner. Warum wir darüber so wenig finden können? Zu vermuten ist, dass es am selteneren Auftreten des Typs 2 sowie am geringeren Vorkommen von Adipositas im Vergleich zu den USA liegt.

Erwähnt sei auch die Schwäche vieler Arbeiten, ihre Rückschlüsse retrospektiv aus einer Krankenhauspopulation zu ziehen, höheren Wert haben prospektive Analysen des Vorkommens innerhalb der gesamten Bevölkerung.

Gewisse Ergebnisse sind allen Studien gemeinsam: an T2DM erkrankte pädiatrische Patienten haben meist eine positive Familienanamnese, eine hohe Prävalenz für Übergewicht und Adipositas, sie sind im Pubertätsalter und häufiger weiblich als männlich. Die Prävalenz in der kaukasischen Bevölkerung ist viel geringer als bei bestimmten ethnischen Minderheiten, deswegen aber nicht unerheblich.

2.2.1 Prävalenz aller Altersgruppen

Folgende Zahlen sollen die Tragweite des Problems veranschaulichen. Zu beachten ist, dass es sich bei diesen Daten aller Altersgruppen um alle Diabetesformen handelt. Die International Diabetes Federation spricht von 285 Millionen weltweit Erkrankten im Jahr 2010 [12].

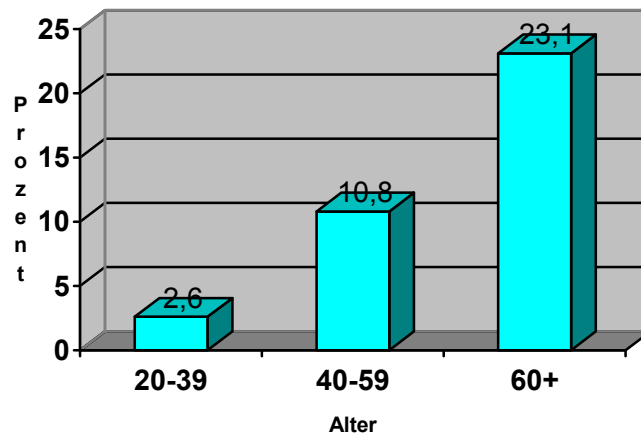


Abbildung 3: Geschätzte Prävalenz in Prozent von diagnostiziertem und nicht-diagnostiziertem Diabetes über 20 Jahre, nach Altersgruppen, USA 2007 [13]

Die Prävalenz in Zahlen von diagnostiziertem und nicht-diagnostiziertem Diabetes aller Altersgruppen in den Vereinigten Staaten im Jahr 2007 betrug 23,6 Millionen, das waren 7,8 % der Gesamtbevölkerung.

Die Datenerhebung in Österreich ist unbefriedigend. Die Leitlinien der Österreichischen Diabetesgesellschaft [14] nennen keine Zahlen. Oft werden in Gesundheitsberichten Zahlen des Mikrozensus Gesundheit zitiert, dieser weist jedoch gravierende methodische Mängel (Selbstdokumentation) auf. Zahlen von Gesunden-, Stellungs- und Screeninguntersuchungen geben lediglich Hinweise auf die Prävalenz. Eine sorgfältige Aufarbeitung wäre wünschenswert.

2.2.2 Internationale Studien

Die größte Studie aus den USA - SEARCH for Diabetes in Youth Study [15] – hat die Prävalenz von Diabetes bei Kindern und Jugendlichen im Jahr 2001 in den Vereinigten Staaten geschätzt. Dafür wurden an sechs Zentren Beobachtungssysteme, basierend auf Netzwerken mit niedergelassenen Ärzten und existierenden Datenbanken, installiert, und alle Fälle unter 20 Jahren registriert sowie entsprechend Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft und Typ aufgeschlüsselt.

Wie erwartet hatte die große Mehrheit der Kinder (0-9 Jahre) den Typ 1, der Typ 2 war extrem selten. Unter den Jugendlichen (10-19 Jahre) gab es dramatische Unterschiede zwischen den verschiedenen ethnischen Gruppen, mit einem Anteil des T2DM bei allen an Diabetes Erkrankten von 6 % bei nicht-hispanischen Weißen (0,19 / 1.000) bis zu 76 % bei indigenen Jugendlichen (1,74 / 1.000).

Unter den 1349 Fällen von Diabetes bei Kindern im Alter von 0-9 Jahren wurden gerade einmal 11 als Typ 2 klassifiziert, was einer Prävalenz von 0,01 / 1.000 entspricht. Diese steigt auf 0,22 / 1.000 in der Altersgruppe 10-19 an. Neuere Daten von SEARCH bestätigen diese niedrigen Zahlen bei jungen Patienten, in der Altersgruppe 10-19 konnte jedoch ein weiterer Anstieg beobachtet werden: der Typ II macht dort bereits 15 % bei nicht-hispanischen Weißen und 86 % bei indigenen Jugendlichen aus [16]. Ergebnisse, die angesichts der bereits lange bekannten Prävalenz der Erkrankung von 53 / 1.000 [17] bei der Pima-Indianerjugend in Arizona nicht verwundern.

Die zweifelsfrei größte Studie wurde in Japan durchgeführt [18], indem Schulkinder im Alter von 6-15 Jahren im Großraum Tokyo per Harntest gescreent wurden und in weiterer Folge bei positivem Ergebnis einem oralen Glukose-Toleranztest unterzogen wurden. Insgesamt wurden zwischen 1974 und 2002 beinahe 9 Millionen Probanden auf Glukosurie getestet.

Die Inzidenz über die Jahre gerechnet belief sich dabei auf 2,63 / 100.000, mit einer signifikant höheren Inzidenz nach 1981 im Gegensatz zu den Jahren davor (1,73 vs. 2,76 / 100.000). Vergleicht man die jährlichen Inzidenzen, so waren diese 1,73 (1974-1980), 3,23 (1981-1985), 3,05 (1986-1990), 2,90 (1991-1995) und 2,46 / 100.000 (1996-2000).

Die jährliche Inzidenz der Grundschüler (6-12 Jahre) betrug 0,78 / 100.000, die der Mittelschüler (13-15 Jahre) 6,43 / 100.000.

Eine weitere Studie mit mehreren Millionen Teilnehmern liegt aus Taiwan vor: im Jahre 1999 wurde von beinahe 3 Millionen Kindern zwischen 6 und 18 Jahren der Harn überprüft. Das unglaubliche Ergebnis nach weiterer Abklärung: Das Verhältnis von T2DM zu T1DM bei Neudiagnosen betrug 6:1 [19]. Etwa 6,5 / 100.000 Studienteilnehmer wurden dabei als Typ 2–Diabetiker identifiziert.

2.2.3 Europäische Studien

Eine Forschungsgruppe aus Großbritannien hat mit Hilfe eines Netzwerkes von 2665 Pädiatern über einen Zeitraum von 13 Monaten (Oktober 2004 – Oktober 2005) sämtliche neu aufgetretenen Fälle von Diabetes bei Kindern unter 17 Jahren dokumentiert [20]. Insgesamt wurden 168 Fälle von nicht – Typ 1 Diabetes mellitus gemeldet, was einer landesweiten Inzidenz von 1,3 / 100.000 entsprach. Von diesen waren 40 % vom Typ 2, daraus ergibt sich eine Inzidenz von 0,53 / 100.000. Kinder von ethnischen Minderheiten waren deutlich überrepräsentiert: Kinder schwarzafrikanischer oder südostasiatischer Abstammung wiesen eine Inzidenz von 3,9 sowie 1,25 / 100.000 auf, im Gegensatz zu 0,35 / 100.000 bei der kaukasischen Bevölkerung.

In Deutschland stellte eine Studie unter 721 Schulabgängern aus einer niedrigen sozioökonomischen Schicht (Durchschnittsalter 15,5 Jahre) eine Prävalenz an erhöhter Nüchtern glukose, erhöhter Glukoseintoleranz oder T2DM von 2,5 % fest [21]. Eine weitere Studie aus dem Jahr 2005 ermittelte einen Anteil von 0,9 % des T2DM an allen neudiagnostizierten Diabetikern [22].

2.2.4 Österreichische Daten

Die epidemiologische Aufarbeitung des Themas in Österreich ist dank der „Austrian Diabetes Incidence Study Group“ besonders zufriedenstellend und wird mit zahlreichen internationalen Erwähnungen ihrer Arbeiten honoriert. Einzige Schwäche der neuesten Zahlen [23] ist die Tatsache, dass nur Jugendliche bis 15 Jahre einbezogen wurden. Wie man aus anderen Arbeiten weiß, entgehen dadurch viele pädiatrische Patienten der Statistik.

Jahr	T1DM	Inzidenz T1DM	T2DM	Inzidenz T2DM
1999	165	12,0	2	0,14
2000	179	12,9	4	0,28
2001	166	12,3	6	0,42
2002	199	13,1	8	0,55
2003	239	16,1	3	0,20
2004	211	15,4	1	0,07
2005	238	17,1	3	0,21
2006	235	16,7	2	0,15
2007	249	18,4	5	0,34

Tabelle 2: Jährlich neu diagnostizierte Fälle und Inzidenzraten (pro 100.000) ≤ 15 Jahre für Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 in Österreich 1999-2007 [23]

Während den Jahren 1999-2007 wurden 1881 Fälle des Typs 1 sowie 34 Fälle des Typs 2 gemeldet. Die Inzidenz stieg in dieser Zeitspanne von 12,0 auf 18,4 / 100.000 für den Typ 1 und blieb stabil für den Typ 2. Während der Typ 1 also konstant und signifikant anstieg, blieb die Inzidenz des Typs 2 von Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren auf einem niedrigen Level. Die durchschnittliche Zahl der jährlichen Neudiagnosen lag bei 209 für Diabetes mellitus Typ 1 und gerade einmal 4 für den Typ 2.

Es sieht also so aus, als könnte man die Ergebnisse großer, internationaler Studien nicht ohne weiteres auf Österreich ummünzen. Die Zahlen nehmen in keiner Weise ein alarmierendes Ausmaß an, in der kaukasischen Bevölkerung decken sie sich mit den Daten aus Großbritannien. Aktualisierte Daten der SEARCH-Studie mit einer Typ 2-Inzidenz von 3,7 / 100.000 zwischen 10 und 19 Jahren in der kaukasischen Bevölkerung lassen auf noch größer werdende Unterschiede schließen [24]. Warum die nicht-hispanische weiße Bevölkerung der USA 10 Mal häufiger als die österreichische Bevölkerung betroffen ist, bleibt im Verborgenen.

2.3 Pathophysiologie

Die Literatur für Pathophysiologie und Risikofaktoren von Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen ist nicht so umfangreich wie die für Erwachsene. Bisherige Erfahrungen zeigen, dass viele bei den älteren Betroffenen beobachtete Einflüsse auch bei den Jungen eine Rolle spielen. Auf Besonderheiten wird in diesem Kapitel hingewiesen.

2.3.1 Risikofaktoren

Adipositas, Ernährung, Bewegung

Der Wandel unserer Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten ist mit großer Wahrscheinlichkeit der Hauptgrund für die frühzeitige Entwicklung von Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. Kinder im urbanen Umfeld leiden oft unter dem Mangel an sicherem und leistbarem sportlichen Angebot. Dichtere Unterrichtspläne bedeuten weniger Freizeit, diese wird überdies zunehmend vor dem Fernseher oder Computer verbracht. Familien tendieren immer häufiger dazu, auswärts zu essen oder mitgebrachte, industriell verarbeitete Speisen zu sich zu nehmen. Hinzu kommen zerrüttete Verhältnisse, die auf der psychogenen Ebene einfließen und für exzessives Essverhalten sorgen können.

Adipositas wird als eine pathologische Erhöhung der Körperfettmasse im Bezug auf die Gesamtkörpermasse definiert. Zur Abschätzung des Körperfettanteils hat sich bei Erwachsenen der Body Mass Index (BMI) durchgesetzt, die Berechnung kann mittels einfach messbarer Parameter wie Körpergröße und Körpergewicht durchgeführt werden. Der BMI bestimmt sich durch das Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch das Quadrat der Körperlänge in Metern.

Abbildung 4: Definition Adipositas [26]

Es scheint, als würde die Adipositas-Prävalenz den Grad der Urbanisierung und des ökonomischen Fortschritts in unserer Gesellschaft widerspiegeln. Der Vormarsch von Diabetes mellitus Typ 2 hängt damit stark zusammen. Studien aus Japan haben den parallelen Anstieg demonstriert.

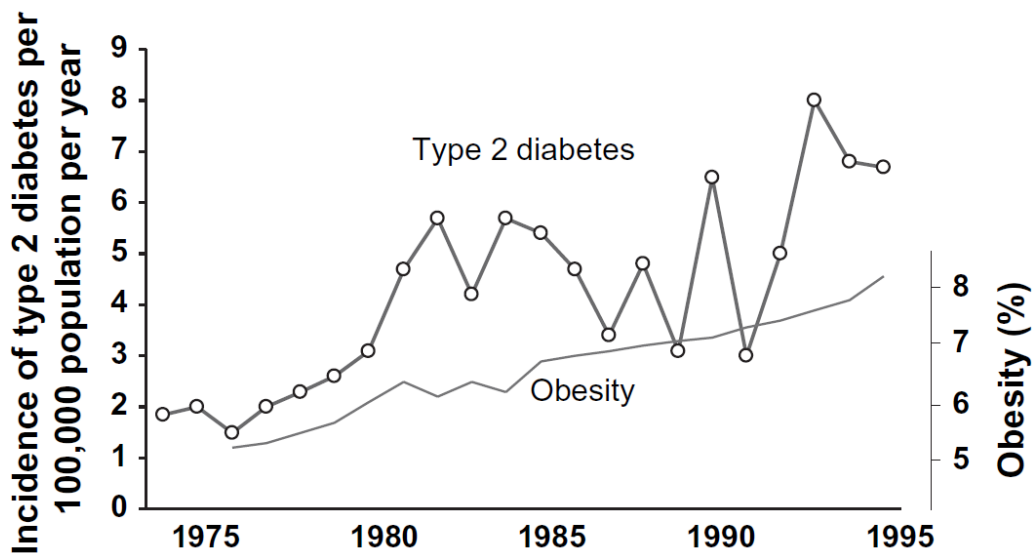


Abbildung 5: Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2 und Prävalenz von Adipositas bei japanischen Kindern, 1976 – 1995 [25]

Bevor auf die Korrelation von Körpergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 bei den großen Studien eingegangen wird, sei ein kleiner Hinweis zu den verschiedenen Auffassungen von Übergewicht gegeben. Während in Japan Übergewicht gerne in % angegeben wird, orientiert sich der angelsächsische Raum an den Perzentilen des BMI. Die genannte österreichische Studie bezieht sich auf die Perzentilen des Körpergewichts. Unmittelbare Vergleichbarkeit wäre lediglich durch direkte Anwendung des BMI geboten.

Klassifikation	BMI (kg/m ²)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht	≥ 25,0
Prä-Adipositas	25,0 – 29,9
Adipositas Grad 1	30,0 - 34,9
Adipositas Grad 2	35,0 – 39,9
Adipositas Grad 3	≥ 40,0

Tabelle 3: Definition von Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen anhand der BMI-Werte [26]

In der bereits im Kapitel Epidemiologie erwähnten Tokyo-Studie [18] zeigte sich, dass 83,4 % der an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Kinder zum Diagnosezeitpunkt übergewichtig waren, 48,7 % waren von Adipositas betroffen.

Noch drastischer sind die Resultate in Großbritannien [20]: Hier ist der Anteil von Übergewichtigen bei 95 % und von Adipösen bei 83 %.

Selbiges Bild zeigt die SEARCH-Studie mit einer Prävalenz von 89,8 % für Übergewicht und 79,4 % für Adipositas [27].

Von den 34 in Österreich gemeldeten Typ 2-Diabetikern zwischen 1999 und 2007 bis 15 Jahre lag bei 92 % (n=31) das Körpergewicht über der 90. Perzentile [23]. Zahlen, die uns angesichts unseres sich ändernden Lebensstils alarmieren sollten, stieg doch der Anteil übergewichtiger Männer zum Zeitpunkt der Musterung in nur 20 Jahren von 12,9 % auf 15,5 %, der Anteil von Adipösen hat sich von 2,5 % auf 5,8 % mehr als verdoppelt [28].

Definition des metabolischen Syndroms

Koinzidenz folgender kardiovaskulärer Risikofaktoren:

1. abdominale Adipositas
2. pathologischer oraler Glukose-Toleranztest bzw. Diabetes mellitus Typ 2
3. Dyslipidämie i.e.S.
4. arterielle Hypertonie

Das gemeinsame Auftreten dieser 4 Hauptsymptome hat ein besonders hohes Risiko für Arteriosklerose zur Folge.

Abbildung 6: Definition des metabolischen Syndroms [6]

Zahlreiche Studien warnen bereits vor den Folgen des metabolischen Syndroms und seinen Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System [29, 30, 31] bei Kindern und Jugendlichen. Vor allem jene mit einem BMI über der 99. Perzentile zeigten eine signifikant hohe Prävalenz [32] für biochemische Marker der genannten Risikofaktoren.

Ethnische Faktoren

Es war eine Minderheitenpopulation, die im Jahr 1979 erstmals am Begriff „Altersdiabetes“ rüttelte [1]. Die Pima-Indianer, ein aus ca. 12000 Menschen bestehender Stamm im Gebiet Arizona (USA) und Sonora (Mexiko), stehen aus mehreren Gründen im Fokus vieler Endokrinologen: sie haben die höchste Diabetes mellitus Typ 2-Prävalenz der Welt [33], viele Kinder und Jugendliche sind betroffen und sie bilden eine homogene Bevölkerungsgruppe. Besonders spannend ist die Tatsache, dass der in den USA lebende Teil einen „verwestlichten“ (englischsprachige Literatur: „westernized“ [34]) Lebensstil führt, während der in Mexiko lebende Teil alte Traditionen stärker behalten konnte.

Die Folgen sind beeindruckend: Die Prävalenz der Typ 2-Diabetiker bei den mexikanischen Pima-Indianern (alle Altersgruppen) (6,9 %) macht weniger als ein Fünftel der Prävalenz der US Pima-Indianer aus (38 %) [34]. Erwartungsgemäß konnte Adipositas seltener beobachtet werden, körperliche Aktivität im Gegensatz dazu viel häufiger. Wir schließen daraus, dass die Entstehung von Diabetes mellitus Typ 2 maßgeblich von vermeidbaren Umweltfaktoren abhängt. Die aktuellste Studie zeigt, dass die Inzidenz in dieser Population in den vergangenen 40 Jahren stabil blieb, mit einem signifikanten Anstieg lediglich in der Altersgruppe 5-24 Jahre [35].

Auch die weitere Datenlage lässt darauf schließen, dass der Faktor Rasse bei den Jüngeren eine noch größere Rolle spielt als bei den Erwachsenen. Besonders imposant die Daten der SEARCH Studie aus den USA, mit einer Bandbreite des Anteils von Typ 2 an allen neudiagnostizierten Diabetikern zwischen 10 und 19 Jahren von 6 % bei den nicht-hispanischen Weißen bis 76 % bei der indigenen Bevölkerung. Dazwischen liegen die Hispanics mit 22 %, Farbige mit 33 % und Jugendliche aus dem asiatischen / pazifischen Raum mit 40 % [15].

Auch in Großbritannien zeigten sich ein 3,5 Mal höheres Aufkommen bei Jugendlichen asiatischer Abstammung und ein 11 Mal höheres Aufkommen bei Jugendlichen afrikanischer Abstammung [20].

Die beobachteten 32 % junger Typ 2-Diabetiker nicht-österreichischer Abstammung hierzulande übersteigen deutlich den Anteil dieser Gruppe an der Gesamtpopulation (10 % lt. Statistik Austria). [23] Immigrantensstatus hat sich jedoch in einer Longitudinalstudie als kein wesentlicher Einflussfaktor auf Übergewicht und Adipositas erwiesen [36].

Familiärer Hintergrund

Die große Mehrheit der Kinder mit Diabetes mellitus Typ 2 hat einen starken familiären Hintergrund. Die Ursache dafür ist multifaktoriell. Neben der erblichen Komponente spielen ähnliche Ernährungsgewohnheiten und Zugänge zu körperlicher Bewegung innerhalb von Familien eine entscheidende Rolle. Die erhöhte Insulinresistenz der Betroffenen wurde in mehreren Arbeiten [37] bewiesen und spiegelt sich in den großen epidemiologischen Arbeiten wieder.

Die stärkste Korrelation zeigt die Studie aus Großbritannien. 84 % der Typ 2-Diabetiker haben eine positive Familienanamnese ersten oder zweiten Grades, zieht man nur die Verwandtschaft ersten Grades heran sind es noch immer 71 % [20].

Etwas schwächer präsentiert sich dieser Zusammenhang in der japanischen Arbeit. 56,5 % berichten von einem weiteren Betroffenen ersten oder zweiten Grades, betrachtet man nur den ersten Grad sind es immer noch 39,2 % [18].

In Österreich zeigen 56 % der jungen Typ 2-Diabetiker eine positive Familienanamnese [23].

Der Zusammenhang wird durch eine bei adipösen Geschwistern durchgeführte Studie untermauert [38]. Übergewichtige Geschwister von an Diabetes mellitus Typ 2 Erkrankten zeigten eine 3 Mal höhere Prävalenz für abnorme Glukosetoleranz im Vergleich zu nicht betroffenen Übergewichtigen (40,0 % zu 14,3 %).

Die Unterscheidung zwischen genetischer Komponente und Lebensstil bei familiärer Vorbelastung gestaltet sich aufgrund der geringen Anzahl an Forschungsobjekten und der hohen ethnischen Heterogenität als schwierig. Verlässliche Daten, ob die erst kürzlich identifizierten Gene für Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen auch bei Kindern im selben Ausmaß eine Rolle spielen, sind ausständig [39].

Geschlecht

Auch weibliches Geschlecht kann als Risikofaktor für die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 gewertet werden. Mit Ausnahme weniger ethnischer Gruppen in den USA [15] sind in sämtlichen Populationen Mädchen häufiger betroffen [18,20,23,24].

Intrauterine Bedingungen

Dem Zusammenhang zwischen fetalen Bedingungen und späterem Entstehen von Stoffwechsel-Abnormalitäten wurde zunehmend Bedeutung beigemessen [40-43]. Intrauterine Exposition zu mütterlichem Diabetes und mütterlicher Adipositas zeigen eine bedeutende Assoziation mit dem späteren Entstehen von Diabetes mellitus Typ 2. Der Unterschied ist auch zwischen Kindern derselben Mutter vor und nach Diagnose auszumachen [41].

Geburtsgewicht

Niedriges Geburtsgewicht begünstigt die spätere Entstehung von Diabetes, eine Tatsache, die auch in Zwillingsstudien bewiesen wurde [44]. Die Auswertung von Daten in Taiwan zeigte, dass hohes Geburtsgewicht noch stärker mit einem erhöhten BMI, metabolischem Syndrom und der Entstehung von Diabetes mellitus Typ 2 in jungen Jahren zusammenhängt [45].

Assoziierte Zustandsbilder

Akanthosis nigricans ist eine Hauterkrankung, die durch Hyperpigmentierung und Papillomatose, besonders im Nackenbereich, gekennzeichnet ist. Sie ist möglicherweise eine Begleiterscheinung von Glukoseintoleranz und wurde in 60-90% junger Typ 2 – Diabetiker beobachtet [46]. Das Auftreten beschränkt sich vor allem auf ethnische Minderheiten mit dunklerem Hauttyp und wird bei der kaukasischen Rasse selten gesehen.

Das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) wird mit Menstruationsstörungen und einer erhöhten Insulinresistenz in den peripheren Geweben in Verbindung gebracht. Von dieser Krankheit sind etwa 5-10 % der Frauen im fruchtbaren Alter betroffen. Mädchen mit PCOS zeigen eine Prävalenz für Glukoseintoleranz von 30-40 %. [47]

Zum Abschluss seien die klinischen Merkmale der von 1999-2007 in Österreich diagnostizierten Typ 2-Diabetiker unter 15 Jahren aufgelistet:

	n	%
Weiblich	21	62
Positive Familienanamnese für T2DM	19	56
Migrationshintergrund	11	32
BMI > 90. Perzentile	31	92
Diabetische Symptome	25	74
Ketonurie	2	6
Diabetische Ketoazidose	1	3
C-Peptid erhöht/normal	25	74

Tabelle 4: Klinische Merkmale der 34 österreichischen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 < 15 Jahren zum Diagnosezeitpunkt [23]

2.3.2 Transiente pubertäre Insulinresistenz

Der einzige nur bei Jugendlichen vorkommende Faktor zur Entstehung des Diabetes mellitus Typ 2 wurde 1986 von Amiel et al. beschrieben [48]. Es wurde gezeigt, dass der Insulin-stimulierte Glukosemetabolismus bei Pubertierenden in den Tanner-Stadien II-IV um 30 % niedriger ist als bei präpubertären Kindern oder Erwachsenen. Dieses Phänomen bedingt auch den Altersgipfel von Neudiagnosen des Typs 2 im Pubertätsalter sowie die schwierige Kontrolle des Typs 1 in dieser Phase. Die physiologische Erklärung für diese Veränderung der Insulinwirkung ist unklar, man vermutet eine Steigerung anabolischer Effekte in der Phase des schnellen Wachstums.

Die Veränderung der Insulinresistenz zeigt sich unabhängig von Geschlecht, ethnischem Hintergrund und Adipositas [49]. Sie konnte bei wachsenden, im Tanner-Stadium I verbleibenden Kindern nicht beobachtet werden.

2.3.3 Mechanismus

Da es sich bei diesem Krankheitsbild unter pädiatrischen Patienten um eine verhältnismäßig kurzfristige Entwicklung handelt, müssen wir damit rechnen, dass es spezifische Aspekte in der Entstehung gibt, die wir noch nicht verstehen. Im Moment wird

von denselben pathophysiologischen Mechanismen wie bei Erwachsenen ausgegangen, mit dem einzigartigen Aspekt der transienten pubertären Insulinresistenz.

Unter normalen, physiologischen Bedingungen herrscht eine Balance aus Insulinsekretion und Insulinresistenz. Individuen mit normaler Glukosetoleranz kompensieren steigende periphere Insulinresistenz durch vermehrte Insulinsekretion [50]. Das Versagen dieses Mechanismus führt zu Glukoseintoleranz und Diabetes. Wichtigster Faktor der steigenden peripheren Insulinresistenz ist ein Missverhältnis aus Energiezufuhr und -verbrauch. Dieses resultiert aus falscher Ernährung und Bewegungsmangel. Es herrscht die Meinung, dass beim Diabetes mellitus Typ 2 der Erwachsenen die Insulinresistenz stets von einer Beeinträchtigung der Beta-Zellfunktion begleitet wird. Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass diese auch bei den jungen Betroffenen eine wichtige Rolle spielt, doch liegen auch Studien vor, die Gegenteiliges behaupten [51].

2.4 Komplikationen

Über Jahrzehnte waren wir es gewohnt, Typ 2-Diabetiker in fortgeschrittenem Alter mit ihren Begleiterkrankungen zu beobachten und zu behandeln. Auch junge Menschen mit dieser Funktionsstörung nehmen Schaden aus der chronischen Hyperglykämie. Sie haben in ihren nach unserem Verständnis besten Lebensjahren mit Adipositas, Hypertonie, Hyperlipidämie und damit einhergehendem erhöhten makro- und mikrovaskulärem Risiko zu kämpfen.

Die Komplikationsraten von Erwachsenen sind eingehend dokumentiert. Österreich, mit einer hohen Zahl diabetischer Spätkomplikationen, ermittelte Prävalenzen von 12,2 % für Herzinfarkt oder Bypass, 8,7 % für Schlaganfall, 2,3 % für Amputation, 0,9 % für Blindheit und 0,8 % für Nierenversagen (Durchschnittsalter: $66,3 \pm 11,5$; Diabetesdauer $8 \pm 8,5$ Jahre) [52]. Eine Zeit lang durfte man hoffen, dass jüngere Betroffene über wirksamere Kompensationsmechanismen verfügen.

Eine Hoffnung, die vor Jahren zerstreut wurde, indem in jungen Erwachsenenjahren entstehender Diabetes mellitus Typ 2 als die aggressivere Form, vom kardiovaskulären Standpunkt aus, bezeichnet wurde. Die Diagnose zwischen dem 18. und 44. Lebensjahr war mit einem 14-fachen Risiko für Herzinfarkt gegenüber gesunden Gleichaltrigen verbunden, im Gegensatz zu einem 4-fach erhöhten Risiko bei älteren Patienten [53].

Was wird diese metabolische Störung bei Jugendlichen bewirken? Darauf gibt es noch keine eindeutige Antwort, nur Mutmaßungen. Existierende Arbeiten sind von mehreren Schwächen gekennzeichnet:

- große Variabilität bei Altersspanne und follow-up
- hinkende Vergleiche von Typ 1 und Typ 2 wegen der unterschiedlichen bisherigen Krankheitsdauer in jungen Jahren
- diese ist obendrein wegen der langen präsymptomatischen Phase beim Typ 2 schwierig einzuschätzen
- mangelnde Studien über große Populationen.

Die folgenden Komplikationen setzen die jungen Individuen einem erhöhten Risiko für Morbidität und Mortalität aus.

2.4.1 Akute Komplikationen

Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 2 können, selten aber doch, von akuten Notfällen betroffen sein, deren Folgen bis zur Letalität reichen.

Ketoazidotisches Koma

Wie bereits festgehalten, können auch Typ 2-Diabetiker von Ketoazidose betroffen sein. Mortalitätsraten bei Typ 1-Diabetikern bewegen sich im Bereich 0,15 % (USA) bis 0,31 % (Großbritannien) [54]. Es konnte keine Dokumentation über schwerwiegende Morbidität oder Mortalität dieser Komplikation bei Typ 2 gefunden werden.

Hyperosmolares Koma

Infektionen, Medikation, non-compliance, undiagnostizierter Diabetes und weitere chronische Erkrankungen können diesen Zustand auslösen. Die diagnostischen Kriterien sind Glukose > 33 mmol/L (600 mg/dl) und Osmolarität > 330 mosmol/L mit milder Azidose (Bikarbonat > 15 mmol/L) und milder Ketonurie (> 15mg/dl) [55]. Die potentielle Letalität ist in mehreren Fallberichten dokumentiert [56-59]. Eine etwas größere Studie aus Philadelphia hat 190 Patienten über einen Zeitraum von fünf Jahren beobachtet. Sieben von ihnen (3.7 %) zeigten ein hyperglykämisches, hyperosmolares Koma, alle afroamerikanischer Herkunft. Einer entwickelte ein Multiorganversagen und verstarb [60].

	DKA	HK	gemischt
Blutzucker (mg/dl)	< 600	> 600	> 600
pH-Wert	< 7,3	> 7,3	< 7,3
Bikarbonat (mmol/L)	< 15	> 15	< 15
Osmolarität (mosmol/L)	< 330	> 330	> 330

Tabelle 5: Differentialdiagnose zwischen diabetischer Ketoazidose (DKA) und hyperosmolarem Koma (HK) bei Kindern

In der Unterscheidung wichtiger als genannte Laborparameter sind klinische Parameter wie familiäre Vorbelastung, ethnische Risikogruppe oder Adipositas.

2.4.2 Chronische Komplikationen

Das bereits erwähnte hohe Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei in jungen Erwachsenen Jahren aufgetretenem Diabetes mellitus Typ 2 ist auch in noch jüngerem Alter vorhanden. Unglaubliche 92 % der Erkrankten bis 19 Jahre weisen mindestens zwei Risikofaktoren dafür auf [62].

Hypertonie

Daten der SEARCH-Studie haben ergeben, dass 73 % der jungen Typ 2-Diabetiker einen Blutdruck über der 90. Perzentile haben [62]. Die Diagnose Hypertonie lässt sich in 10 – 36 % der Patienten stellen [63,64]. Die Prävalenz von 36 % aus einer australischen Vergleichsstudie ist signifikant höher als die ermittelten 16 % der Typ 1-Diabetiker (definiert durch einen Blutdruck über der 95. Perzentile) [64].

Kardiovaskuläre Folgen

Bahnbrechende Studien, wie die „Bogalusa Heart Study“ [65], die „Muscatine Study“ [66], die „Young Finns Study“ [67] und die Studie über pathobiologische Determinanten der Atherosklerose bei Jugendlichen (PDAY) [68] haben gezeigt, dass der atherosklerotische Prozess in der Kindheit beginnt.

Die entscheidende Frage ist, wie schnell wir bei diesen jungen Individuen mit damit verbundenen Konsequenzen zu rechnen haben. Eine Arbeit an 129 Typ 2-Diabetikern gemischter Herkunft zwischen 10 und 23 Jahren hat die Intima-Media-Dicke der Karotiden (IMT) als Marker verwendet. 13,4 % zeigten eine verdickte A. carotis communis, 16,5 % eine verdickte Bifurkation sowie 18,9 % eine verdickte A. carotis interna [69]. Es wurde außerdem erwiesen, dass erhöhter HbA1c und längere Diabetesdauer unabhängige Risikofaktoren darstellen. Diese erschienen beim männlichen Geschlecht ausgeprägter.

Die aktuellsten Daten auf diesem Gebiet sind ein Vergleich der Starrheit der Arterien, ein weiterer Vorbote von Atherosklerose, zwischen Typ 1 und Typ 2-Diabetikern. [70] Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 2 zeigen dabei schlechtere Werte

als die Vergleichsgruppe. Es wird jedoch festgehalten, dass die Auswirkungen für zukünftige Ereignisse noch in Longitudinalstudien erprobt werden müssten.

Dyslipidämie

Eine Zusammenfassung über die Datenlage von Dyslipidämien gestaltet sich wegen verschiedener Definitionen und den unterschiedlichen verwendeten Werten schwierig. Eine Durchsicht zeigt dennoch eine erhöhte Prävalenz sowohl gegenüber Gesunden als auch gegenüber Typ 1-Diabetikern.

Bei den Jugendlichen der SEARCH-Studie war die Prävalenz pathologischer Werte bei Typ 2-Diabetikern höher als bei Typ 1-Diabetikern: 33 % bzw. 19 % hatten ein Gesamtcholesterin > 200 mg/dl, 24 % bzw. 15 % eine LDL-C Konzentration > 130 mg/dl, 29 % bzw. 10 % Triglyceride von > 150 mg/dl, 44 % bzw. 12 % eine HDL-C Konzentration < 40 mg/dl. [71]

In der taiwanesischen Überwachungsstudie wurde eine Prävalenz für Hypercholesterinämie, definiert durch einen Wert > 200 mg/dl, bei 27 % der jungen Typ 2-Diabetiker ermittelt. [72]

Laboranalysen von 99 kanadischen Jugendlichen zeigten erhöhte Werte für Gesamtcholesterin in 60 %, Triglyceride in 43 % und LDL-C in 41,4 % der Fälle sowie niedrige Werte für HDL-C in 35,4 % der Fälle. [73]

Steatohepatitis

Bei Erwachsenen sind wir es gewohnt, den Begriff NASH – nicht-alkoholische Steatohepatitis, wegen seinen morphologischen Ähnlichkeiten zur ASH – alkoholischen Steatohepatitis, zu verwenden. Alkoholische Lebererkrankungen werden bei Kindern nicht beobachtet, somit sind beide Begriffe irrelevant und die Begriffswahl Steatohepatitis ist ausreichend.

Bei etwa der Hälfte der jungen Typ 2-Diabetiker ist mit einem erhöhten ALT-Wert zu rechnen [74]. Dieser Labormarker tritt bei übergewichtigen Jugendlichen nur in 6 % und bei Adipösen im selben Alter nur bei 10 % der Fälle auf [75]. Diese signifikante Erhöhung zeigte keine Korrelation mit Alter, BMI, Blutzuckereinstellung, Blutfetten oder diabetischer Therapie.

Pädiatrische Patienten sind von einer Progression zur Zirrhose und den damit verbundenen Konsequenzen nicht verschont [61].

Das Vorliegen einer gestörten Leberfunktion hat auch entscheidende Auswirkungen auf die zu verabreichenden Medikamente (z.B. Kontraindikation Biguanide). Über die ALT-Obergrenze herrscht Uneinigkeit, es wird sowohl der 3-fache als auch der 6-fache Wert als Ausschlusskriterium verwendet.

Nephropathie

Einfach anzuwendende, günstige, aussagekräftige Tests sind die Gründe für eine zufriedenstellende Datenlage hinsichtlich Frühstadien einer Nierenschädigung. Sowohl über Prävalenz und Progression als auch über Vergleiche zu Diabetes mellitus Typ 1 ist ausreichend Material verfügbar. Die Zahlen demonstrieren einen schnellen Krankheitsverlauf.

Ein japanisches Forscherteam hat die Inzidenzen diabetischer Nephropathie aus einem Patientengut mit 1578 an Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 Erkrankten verglichen, Kriterium war eine Diagnose vor dem 30. Lebensjahr. Die kumulative Inzidenz nach 30 Jahren war beim Typ 2 mit 44,4 % deutlich höher als beim Typ 1 mit 20,2 %. Daraus folgend ist der Typ 2 ein wesentlicher Faktor für Nephropathie in Japan [76]. Als maßgebliche Einflussfaktoren gelten der mittlere HbA1c-Wert, der diastolische Blutdruck sowie die Dauer des Diabetes [77].

Die australische Vergleichsstudie liefert ein ähnliches Bild. Mikroalbuminurie war bei jungen Typ 2-Diabetikern mit 28 % signifikant häufiger präsent als bei Typ 1-Diabetikern mit 6 %. Als einziger wichtiger Risikofaktor wurde ein erhöhter HbA1c-Wert ausgemacht. [64]

Ein ebenso klares Ergebnis lieferte überraschenderweise der Vergleich von jugendlichen Typ 2 - Diabetikern mit adipösen Gleichaltrigen. Bei 40 % wurde > 30 mg Mikroalbumin/d nachgewiesen, im Gegensatz zu keinem einzigen der Kontrollgruppe. Zwischen den betroffenen und nicht-betroffenen Patienten mit Diabetes konnte kein signifikanter Unterschied bei den weiteren Parametern ausgemacht werden (Blutdruck, HbA1c, Alter, Geschlecht). [78]

Das besondere Risiko des frühen Krankheitsbeginns illustriert die Studie der Pima-Indianer. Vergleicht man das Vorkommen von Nierenversagen im Endstadium in der Altersgruppe von 25 bis 50 Jahren, so zeigt sich ein 5 Mal höheres Vorkommen bei Diagnose vor dem 20. Lebensjahr im Vergleich zu nach dem 20. Lebensjahr Diagnostizierten [79].

Retinopathie

Da es sich um eine weitere mikrovaskuläre Komplikation des Diabetes mellitus Typ 2 handelt, würde man sich am Auge ähnliche Ergebnisse wie an der Niere erwarten. Falsch. Deutliche bessere Werte im Vergleich zu an Diabetes mellitus Typ 1 Erkrankten zeigen uns die Grenzen unseres Verständnisses der pathophysiologischen Mechanismen. Kleine Veränderungen lassen sich dennoch ausmachen.

Die Vergleichsstudie zwischen 1433 Typ 1- und 68 Typ 2-Diabetikern unter 18 Jahren aus Australien zeigte eine Prävalenz von 20 % bei Erstgenannten, bei Zweitgenannten konnte lediglich ein Fall von früher Retinopathie ausgemacht werden (männlich, 20a, Diabetesdauer 9,3 Jahre). [64]

In den USA wurde eine Kohorte mit 40 jugendlichen Erkrankten, größtenteils aus einer ethnischen Minderheit kommend, untersucht. Gerade einmal einer präsentierte sich mit Retinopathie (2,5 %), während Mikroalbuminurie bei 9 (27,3 %) nachgewiesen werden konnte. [80]

Nicht nur der Vergleich Typ 2 gegenüber Typ 1 zeigt die geringere Gefahr, auch der Vergleich früher Beginn gegenüber spätem Beginn zeigt bei den PIMA Indianern ein gänzlich anderes Bild als bei Nephropathie. Korrigiert für Geschlecht, Blutzucker und Blutdruck, zeigt sich bei frühem Beginn ein milderer Verlauf. [81]

Entwarnung kann jedoch keine gegeben werden. Das Bild präsentiert sich differenzierter, betrachtet man die vor dem 30. Lebensjahr eingeschlossenen Patienten der japanischen Kohorte. Zu den 99 (9,3 %) vor dem ersten Besuch von Retinopathie betroffenen Patienten kamen noch 135 (12,7 %) vor dem 35. Lebensjahr hinzu. Von diesen 135 erblindeten 32 (24 %) in einem Durchschnittsalter von 32 Jahren. Weibliches Geschlecht und erhöhter Blutdruck stellten sich als zusätzliche Risikofaktoren heraus, viele haben keine adäquate Behandlung erhalten. [82]

Elektroretinographische Messungen sowie optische Methoden zeigten schon in jungen Jahren Strukturveränderungen wie fokale retinale Neuropathie, eine verdünnte Retina sowie Venolendilatation [83]. Als wichtigste Risikofaktoren konnten weibliches Geschlecht sowie ein mittlerer HbA1c-Wert über 8,0 % ausgemacht werden [84].

Periphere Neuropathie

Das Aufkommen von abnormer peripherer Nervenfunktion im Vergleich von Typ 1-Diabetikern (27 %) mit Typ 2-Diabetikern (21 %) zeigte keine signifikanten Unterschiede. [64] Eine Studie mit geringer Fallzahl (n=7) stellt jedoch in den Raum, dass, im Gegensatz zu Diabetes mellitus Typ 1, die periphere Neuropathie schon bei Diagnose vorhanden sein kann [85].

Neuropsychiatrische Probleme

Das gemeinsame Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2 und neuropsychiatrischen Krankheitsbildern muss sowohl als prädisponierender Risikofaktor als auch als Komplikation betrachtet werden. Studien zeigen eine höhere Rate im Vergleich mit jugendlichen Typ 1-Diabetikern [64,31].

In einer vorwiegend afro-amerikanischen Population in Philadelphia wiesen 19,4 % neuropsychiatrische Störungen wie z.B. Depression, Aufmerksamkeitsstörungen, Schizophrenie oder bipolare Störung auf. In dieser Gruppe nahmen 63 % der Betroffenen psychotrope Medikamente ein. Durch Gewichtszunahme und den Eingriff in den Zuckerstoffwechsel, der mit atypischen, antipsychotischen Arzneimitteln assoziiert ist, kann ein Teufelskreis entstehen. [86]

Die umfangreiche SEARCH-Studie ermittelte ebenso eine Prävalenz von nahezu 20 % an Typ 2-Diabetikern zwischen 10 und 21 Jahren mit moderater oder schwerer Depression. [87]

Die Entwicklung zahlreicher klinischer Komplikationen scheint also bei frühem Entstehen von Diabetes mellitus Typ 2 häufiger als bei Diabetes mellitus Typ 1. Hinzu kommt, dass die Krankheitsbilder durch schnellere Progression geprägt sein können. Eine ernstzunehmende Herausforderung für unsere Gesellschaft ist im Entstehen. Um ihr optimal begegnen zu können, ist detaillierteres Wissen über ihr Ausmaß notwendig.

2.5 Screening

Die mit dieser Krankheit verbundenen Risiken unterstreichen die Notwendigkeit, gefährdete Kinder und Jugendliche als bald als möglich zu identifizieren. Die, im Gegensatz zum Typ 1, lange präklinische Phase des Diabetes mellitus Typ 2 bietet aufgrund abnormer Parameter die Chance, mit geeigneten Screeningmodellen die metabolische Störung früh zu entdecken. Desweiteren ist, wie bei den Erwachsenen auch, mit einer nicht unbeträchtlichen Dunkelziffer zu rechnen. Komplikationen könnten vermieden bzw. hinaus gezögert werden und der Glukosestoffwechsel durch Lebensstilmodifikation normalisiert werden, damit aus jungen Diabetikern nicht alte, multimorbide Patienten werden.

Bei vorliegender Krankheit stehen mit Nüchternglukose und oralem Glukose-Toleranztest Möglichkeiten zur Verfügung, die sensibel, ausreichend spezifisch und vergleichsweise günstig sind. Das Wissen über Therapie genügt, um einen Vorteil aus frühzeitiger Anwendung zu ziehen. Die Kosten/Nutzen-Relation der größten durchgeführten Screeningprogramme [18,19] wirkt unbefriedigend, sinnvoller erscheint das Abzielen auf Risikopopulationen.

Auch der Reaktion von Individuen auf das Vorliegen der Krankheit muss Aufmerksamkeit geschenkt werden. Wären Betroffene im asymptomatischen Stadium überhaupt motivierter, vorbeugende Maßnahmen zu ergreifen? Würden Eltern, häufig selbst kein Vorbild in Sachen Lebensstil, versuchen, ihre eigenen Kinder besser zu erziehen? Wie reagieren Kinder darauf, mit dem „Stempel“ Diabetes mellitus Typ 2 durchs Leben zu schreiten?

Im Jahr 2000 hat die American Diabetes Association Empfehlungen für das Screening nach Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern herausgegeben [88]:

Gefahr für Übergewicht (BMI > 85. Perzentile für Alter und Geschlecht; oder Gewicht für Alter, Geschlecht und Größe > 85. Perzentile; oder Gewicht > 120 % des Idealgewichts für die Körpergröße)

plus zwei der folgenden Risikofaktoren

- Familienanamnese positiv für T2DM bei einem Verwandten 1. oder 2. Grades
- Ethnische Risikogruppe
- Symptome der Insulinresistenz oder damit assoziierte Zustände (Akanthosis nigricans, Hypertonus, Dyslipidämie, PCOS)

- Beginn des Screenings: 10 Jahre oder zu Pubertätsbeginn wenn früher

- Frequenz: alle 2 Jahre

- Methode: Nüchtern glukose

Abbildung 7: Empfehlungen der ADA für das Screening nach Diabetes mellitus Typ 2

Wie diese Kriterien in der Realität umgesetzt werden, wurde unter anderem in nachfolgend angeführten Arbeiten evaluiert.

An einer pädiatrischen Klinik wurden 997 Patientenakten von Kindern zwischen 10 und 18 Jahren ausgewertet. Gerade einmal bei 38 % (n=73) der Individuen, die die Kriterien erfüllten, wurde ein Screening angeordnet. Bei 65 von diesen (89 %) wurde dieses dann auch tatsächlich durchgeführt. Besonders auffällig an dieser Arbeit ist die Tatsache, dass Akanthosis nigricans als ausschlaggebender Faktor für die weitere Abklärung ausgemacht wurde. [89]

In einer ähnlich konstruierten Studie wurden 7710 elektronische Krankenakten gesichtet. 8,7 % der Patienten erfüllten die Kriterien der American Diabetes Association. Von diesen wurden 45,4 % einem Screening unterzogen, ein signifikant höherer Wert verglichen mit den Typ 1 - Diabetikern (19,0 %). Trotzdem, weniger als die Hälfte der

Kinder, die die Vorgaben erfüllten, wurde tatsächlich gescreent. Die Autoren schließen daraus, dass sich das Verhalten der Entscheidungsträger nicht an den Leitlinien der ADA orientiert. [90]

Eine Vermutung, die durch eine weitere Arbeit bestärkt wird. Fallvignetten mit der Fragestellung nach Abklärung wurden an 62 Ärzte versendet. 21 % verhielten sich gemäß den ADA-Kriterien, 39 % hätten auch bei geringerem Risiko bereits ein Screening angeordnet, 35 % hätten erst beim Vorliegen zu vieler Risikofaktoren reagiert. [91]

Zum Abschluss dieses Kapitels seien noch ein paar Worte über HbA1c als wichtigstem Parameter der Zukunft verloren. In der Vergangenheit nie empfohlen, wurde dieser Laborwert im vergangenen Jahr von der ADA wieder ins Spiel gebracht. Als vorteilhaft erscheinen die geringe Variabilität, die Immunität gegenüber akuten Einflüssen sowie das Widerspiegeln der Langzeit-Glukoseexposition. Als optimales Limit wird ein HbA1c von 6,5 % genannt. [92]

Eine noch nicht publizierte Studie hat die Diabetes (alle Typen)-Prävalenz > 20 Jahre in den USA unter Verwendung des neuen Parameters auf 9,6 % (7,8 % bereits diagnostiziert, 1,8 % nicht diagnostiziert) geschätzt. Weitere 3,5 % wurden auf hohes Risiko für Diabetes eingestuft (HbA1c 6,0-6,5 %). Verglichen mit den Kriterien für Blutzucker sind die Prävalenzen für undiagnostizierten Diabetes um ein Drittel und für hohes Risiko um ein Zehntel niedriger. Die Verwendung von HbA1c würde also geringere Zahlen bringen, sie birgt jedoch die Gefahr in sich, dass Individuen einer adäquaten Behandlung entgehen. [93]

2.6 Prävention

Die wenigen Zeilen, die hier über Prävention von Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen verloren seien, stehen in keiner Relation zu ihrer Bedeutung für die Gesellschaft.

Würde die Politik tatsächlich ein Gesundheitssystem installieren, anstatt weiterhin ein Krankheitssystem zu betreiben, könnten in Vorbeugung investierte Euro ein Vielfaches an Therapie ersparen. Die Frage ist nicht, ob wir uns Primärprävention leisten können, sondern ob wir es uns leisten können, sie nicht durchzuführen.

Das Krankheitsbild ist eng mit Faktoren wie Lebensstil, Körpergewicht, Ernährungsgewohnheiten und körperlicher Bewegung verwachsen. Genannte Einflussgrößen sind auch Ziel präventiver Ansätze. Die Auswahl an Arbeiten zu diesem Thema in Zusammenhang mit metabolischen Störungen bietet Material für zahlreiche weitere Arbeiten. Ihre systematische Erläuterung würde hier den Rahmen sprengen. Das Hauptaugenmerk wird auf den Vergleich von Lebensstilmodifikation mit oralen, antidiabetischen Medikamenten als präventive Maßnahme gelegt. Festgehalten sei, dass die ADA im Moment keine Arzneimittel zur Prävention von Diabetes mellitus Typ 2 bei pädiatrischen Patienten empfiehlt [94].

Empfehlungen für das Ernährungsverhalten [95] sind allgemein bekannt. Bei einer Steigerung von Obst und Gemüse sollte auf Fastfood, Snacks und gesüßte Getränke verzichtet werden. Mahlzeiten sollten gemeinsam und nicht vor dem Fernseher eingenommen werden. Die Politik ist gefordert, gesunde Nahrung besser zugänglich und günstiger zu machen. Lokale Präventionsprogramme erfordern Zusammenarbeit von Gemeinden, Schulen und Betreuungseinrichtungen. Weiters ist eine Änderung des Bewegungsverhaltens anzustreben. Es wird angenommen, dass bereits eine Steigerung der körperlichen Fitness um 8-10 % die Insulinwirkung verbessert. Dieser Effekt ist vermutlich an das Vorliegen erhöhter Insulinspiegel vor Trainingsbeginn gebunden [96]. Bewegung ohne Verbesserung der körperlichen Leistung war nicht mit einer verbesserten Insulinwirkung verbunden. Daraus lässt sich folgern, dass ein gewisser Aufwand vonnöten ist. Die American Diabetes Association empfiehlt mindestens 30 Minuten körperliche Aktivität am Tag, verminderte sitzende Tätigkeiten, sowie Teilnahme an Jugendsportprogrammen [97].

Bereits im Jahr 2002 wurde im NEJM eine Studie über die Einflüsse von Lebensstilmodifikation, Metformin und Placebo auf die Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2, bei allen Altersgruppen wohlgeordnet, publiziert. Änderung des Lebensstils reduzierte dabei die Inzidenz um 58 % und Metformin um 31 % gegenüber der Placebo-kontrollierten Gruppe. Damit zeigte erstgenannte Maßnahme eine signifikant höhere Effektivität [98].

Höchstens wissenschaftlichen Wert im Moment besitzt eine in der Cochrane Database verfügbare Übersichtsarbeit über Interventionen bei von Adipositas betroffenen Jugendlichen. 64 Studien wurden in den Vergleich zwischen Lebensstil- und Arzneimittelintervention eingeschlossen [99]. Bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen konnten sowohl kurz- als auch langfristig die besten Ergebnisse mit einer auf die gesamte Familie abzielenden, kombinierten Verhaltens- und Lebensstilintervention erzielt werden. Bei adipösen Jugendlichen sollte zusätzlich über die Gabe von Orlistat oder Sibutramin, in sorgfältiger Abwägung mit den potentiellen Nebenwirkungen, nachgedacht werden.

3 Material und Methoden

In diesem Kapitel wird erläutert, welche Literatur für diese Arbeit Verwendung fand und auf welcher Grundlage die Materialien ausgewählt wurden.

Wichtigstes Rechercheinstrument bildete die elektronische Literaturdatenbank PubMed. Verwendete Suchbegriffe waren „type 2 diabetes“, „children“, „adolescents“ oder „pediatric“ kombiniert mit dem Wirkstoff oder der Intervention. Häufig wurden lediglich Daten über Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen oder Adipositas bei pädiatrischen Patienten gefunden. Mit dem Thema zusammenhängende Publikationen wurden auf Studienaufbau, Zielgruppe und Diabetestyp überprüft und fanden je nach Wertigkeit Einfluss in vorliegende Arbeit.

Keine unmittelbar relevanten Ergebnisse brachte die Verwendung von Cochrane Library: Ovid. Ein Artikel über Interventionsmöglichkeiten bei Adipositas fand bereits im Kapitel Prävention Beachtung.

Zur Ergänzung wurde fachspezifische Literatur herangezogen.

Für die meisten gefundenen Studien war die Zugangsberechtigung über die Universitätsbibliothek der Medizinischen Universität Graz gegeben. War dies nicht der Fall, entpuppte sich die direkte Kontaktaufnahme mit den Studienautoren als besonders effektiver Weg. Keine Anfrage wurde abgelehnt, die persönliche Zusendung ließ nie länger als 24 Stunden auf sich warten.

Der erste große Teil dieser Arbeit, Hintergrund, beinhaltet Grundlegendes wie Klassifikation, Diagnostik, Epidemiologie, Pathophysiologie, Komplikationen, Screening und Prävention. Die verfügbaren Reviews wurden zusammengefasst und durch aktuelle Studien ergänzt. Dies ermöglichte den Einstieg in die Thematik und bildet, auch für die zukünftigen Leser/innen, das für den methodischen Teil notwendige Fundament.

Der zweite, methodische Teil fokussiert auf die Therapie unter besonderer Beachtung des Alters der Patienten. Die Anwendung basiert im Moment in weiten Zügen auf bei Erwachsenen gemachten Erfahrungen. Die Notwendigkeit der Arzneimittelgabe wird hinterfragt, der Vergleich mit nicht-medikamentösen Therapieoptionen angestellt. Im Moment steht kein standardisiertes Therapieschema zur Verfügung.

4 Ergebnisse und Resultate

In der Vergangenheit waren Kinder und Jugendliche mit Diabetes gut versorgt, mit einem funktionierenden System zur Entdeckung von Diabetes mellitus Typ 1 und einem Team, das nur aus einer Disziplin bestand. Ständige Weiterentwicklung der verfügbaren Insuline brachte Einfachheit in der Anwendung und bessere Blutzuckerkontrolle.

Mit dem Aufkommen von Diabetes mellitus Typ 2 in dieser Altersgruppe sind noch nicht etablierte Überwachungsmechanismen gefragt, mit sensibilisierten Ärzten und interdisziplinärer Kooperation in der Behandlung. Evidenz-basierte Medizin ist aufgrund nicht befriedigender Studienlage über Sicherheit und Effektivität der Interventionsmöglichkeiten begrenzt. Es existieren im Moment keine als solche definierte Richtlinien für die Behandlung dieser metabolischen Störung bei pädiatrischen Patienten, lediglich auf Übereinstimmung basierende Empfehlungen liegen vor. Ob die Richtlinien für Erwachsene adaptierbar sind, wird noch für Jahre diskutiert werden. Viele Experten empfehlen einen stärkeren Fokus auf Lebensstilmodifikation statt der Erprobung weiterer Arzneimittelgruppen. Die Verabreichung von Medikamenten in dieser Altersgruppe ist von Metformin und Insulin bestimmt, den einzigen von der FDA (Food and Drug Administration) bei Kindern genehmigten Arzneimitteln [100].

Im Umgang mit dieser Krankheit sollten wir, vor allem bei pädiatrischen Patienten, auch im 21. Jahrhundert eines nicht vergessen: primum non nocere.

4.1 Empfehlungen

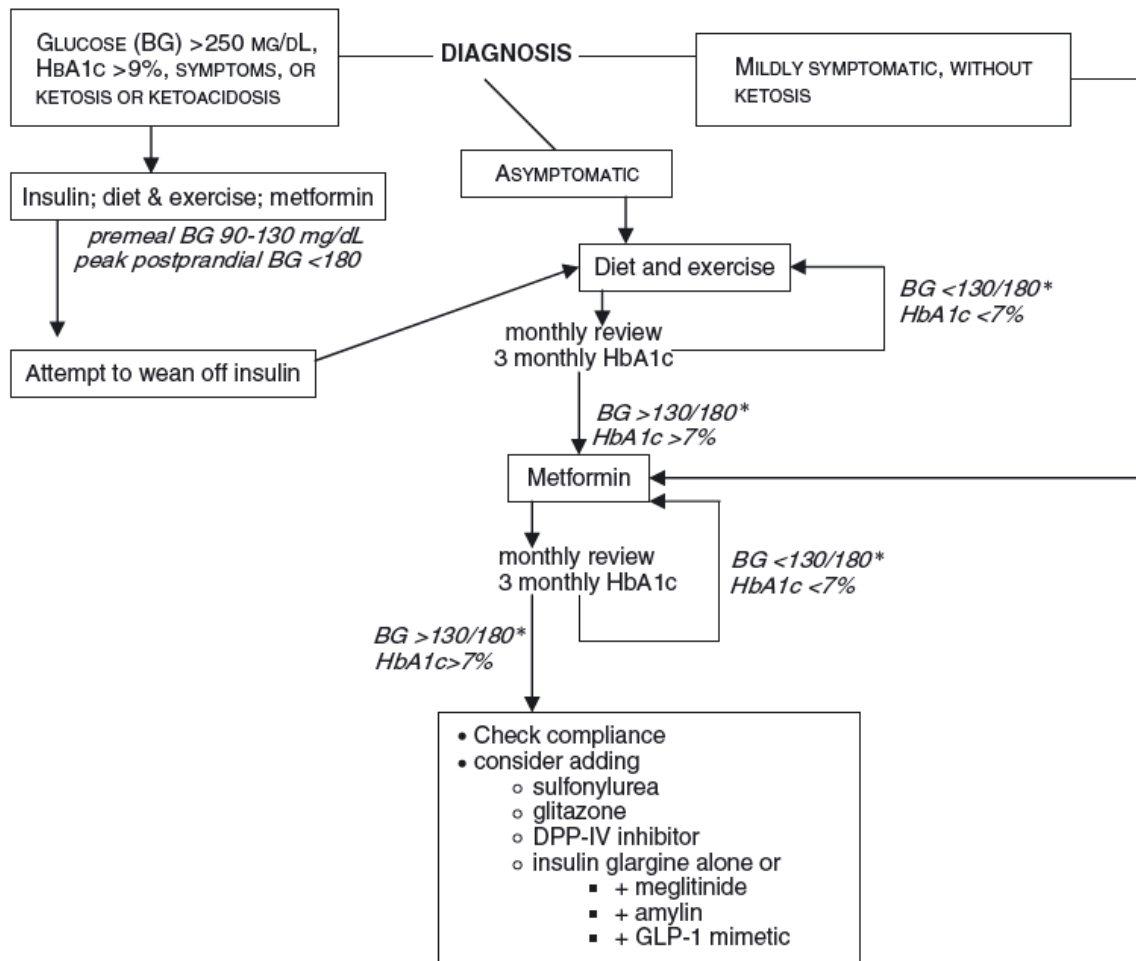
Die wichtigsten und meistbeachteten Vorgaben zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen hat die American Diabetes Association herausgegeben. Sie sind im Jahr 2000 entstanden und damit bereits zehn Jahre alt. [97] Sie stammen damit aus einer Zeit, in der nur Insulin von der FDA zugelassen war. Die Verabreichung oraler, antidiabetischer Medikamente war damals zwar schon gängige Praxis, jedoch noch nicht genehmigt.

In dieser Stellungnahme empfiehlt die ADA, zum Diagnosezeitpunkt asymptomatische Patienten mit Ernährungsumstellung und körperlicher Aktivität zu behandeln. Zur Verwendung von Insulin wird bei Vorliegen von klinischen Merkmalen wie Dehydrierung oder Ketoazidose geraten. Besonders hervorgehoben wird die Bedeutung der Untersuchung nach Komorbiditäten sowie deren Behandlung. Ist die Modifikation des Lebensstils nicht ausreichend, wird Metformin als Medikament der ersten Wahl zur Erreichung besserer Zielwerte angegeben.

Ist die Monotherapie über einen gewissen Zeitraum nicht erfolgreich (3-6 Monate), sollte über Alternativen nachgedacht werden. Sulfonylharnstoffe, Insulin, Insulinsekretagoga und Alpha-Glukosidase-Inhibitoren werden genannt. Bei besonders starker Symptomatik wird Insulin zur initialen Therapie empfohlen.

Bei vorliegendem Hypertonus sind ACE-Hemmer Mittel der Wahl, sie beugen auch der Entstehung einer diabetischen Nephropathie vor. Kinder mit Diabetes mellitus Typ 2 sind möglicherweise auch von Hyperlipidämie betroffen. Sind Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität nicht ausreichend, wird zu medikamentöser Therapie geraten. Besondere Vorsicht ist bei Statinen geboten, da sie bei Schwangerschaft absolut kontraindiziert sind und daher entsprechende Vorkehrungen getroffen werden müssen.

Ein regelmäßig erscheinendes Kompendium der ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) bietet eine weitere gute Grundlage zur Behandlung [101]. Auch dieses unterstreicht die Bedeutung von Aufklärungsarbeit, Verhaltensänderung, Ernährungsumstellung und körperlicher Betätigung um Ziele wie Gewichtsverlust, Normalisierung der Blutzuckerwerte und Kontrolle der Komorbiditäten zu erreichen. Eigenständige Überwachung des Blutzuckerspiegels sollte regelmäßig mit individualisierter Frequenz durchgeführt werden.



*blood glucose values < or >130/180 (7.2/10 mmol/L) refer to self-monitoring plasma BG values of 90-130 mg/dL (5-7.2 mmol/L) fasting or preprandial and peak postprandial values of <180 mg/dL (10 mmol/L).

Abbildung 8: Entscheidungsfindungsbaum der ISPAD für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen [101]

Auch bei initiiertem medikamentöser Therapie soll die Lebensstiländerung beibehalten werden. Die Ziele der pharmakologischen Anwendung sind niedrigere Insulinresistenz, erhöhte Insulinsekretion oder langsamere postprandiale Glukoseaufnahme. Auch die ISPAD nennt Metformin als Mittel der Wahl. Als entscheidende Vorteile werden geringes Risiko für Hypoglykämien, Gewichtsreduktion und die Senkung von LDL-C und Triglycerid-Werten genannt. Drei-monatiges Versagen von Metformin indiziert den Bedarf nach Glitazon, einem Sulfonylharnstoff, Insulin allein oder Insulin in Kombination mit Metiglinid, Amylin oder einem DPP-4-Hemmer.

Kein orales, antidiabetisches Medikament soll während einer Schwangerschaft eingenommen werden. Die ISPAD unterstreicht, dass nur Metformin und Insulin in der Mehrheit der Länder für Kinder freigegeben sind. Sulfonylharnstoffe haben die Freigabe in wenigen Ländern erhalten.

4.1.1 Anwendung bestehender Empfehlungen

Die Ergebnisse einer noch nicht publizierten Studie unter pädiatrischen Endokrinologen zeigen die Realität in der Behandlung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen auf. Häufig ist das Vorgehen nicht übereinstimmend mit den Empfehlungen der ADA. [102]

Eine Umfrage wurde in den USA landesweit an pädiatrische Endokrinologen versendet, 40 % von ihnen haben geantwortet (211/527). Drei Fallvignetten sollten das Vorgehen evaluieren: 1. 15a, Dyslipidämie; 2. 14a, Hypertonus, 3. 17a, Bluthochdruck und Hypertonie. 45 % der Teilnehmer gaben an, mindestens drei Mal pro Woche einen Patienten mit T2DM zu betreuen. Die Übereinstimmung in der Überwachung der Komplikationen variierte mit Raten von 36 % (Fußpflege) bis 93 % (Blutdrucküberwachung) stark. Das Verhalten von 34 % der Ärzte entsprach den Vorgaben der ADA. Alter < 45 Jahre und klinische Erfahrung < 10 Jahren korrelierte signifikant mit einem aggressiveren Vorgehen und einer höheren Konkordanz mit den Empfehlungen.

Im vergangenen Jahr verdeutlichte die Auswertung von Daten der SEARCH-Studie den dringenden Bedarf nach neuen Vorgehensweisen. Die 552 jungen, in Behandlung stehenden Typ 2-Diabetiker wiesen einen durchschnittlichen HbA1c Wert von 7,99 % ($\pm$ 2,51 %) auf. 27 % von ihnen waren unter besonders schlechter Observanz (HbA1c > 9,5 %). [103]

4.1.2 Zielwerte

Angestrebt werden Normalisierung des Blutzuckerspiegels und HbA1c sowie Kontrolle der Komorbiditäten wie Hypertonie und Hyperlipidämie. Ziel ist die Risikoreduktion von akuten und chronischen Komplikationen.

Die ADA bezeichnet erfolgreiche Behandlung durch Lebensstilmodifikation als Ende der Gewichtszunahme mit linearem Wachstum, beinahe normale Glukosewerte (< 126 mg/dL) und normales HbA1c (< 7 %) [97].

Ansonsten konnten von der ADA nur Zielwerte für Erwachsene gefunden werden.

Die ISPAD nennt ein HbA1c für Kinder und Jugendliche von 7,5 % als Richtwert [104].

Der HbA1c-Zielwert der European Association for the Study of Diabetes, für Erwachsene, ist noch niedriger: 6,5 %. [105]

4.2 Therapieoptionen

Große, bei Kindern und Jugendlichen durchgeführte Studien über die Wirksamkeit und Sicherheit der bei Erwachsenen gebräuchlichen Medikamente sind Mangelware. Mit Spannung werden die Resultate der TODAY (Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth) – Studie erwartet, die drei Interventionsmöglichkeiten miteinander vergleicht [106]. Die Teilnehmer wurden per Zufallsprinzip in eine der drei Therapiegruppen eingeteilt: Metformin alleine, Metformin und Rosiglitazon sowie Metformin und intensive Lebensstilmodifikation. Forscher in 15 teilnehmenden Zentren gaben als Ziel an, 750 Kinder und Jugendliche zwischen 10 und 17 Jahren mit in den vergangenen zwei Jahren diagnostiziertem T2DM in die Arbeit einzuschließen. Mit Ergebnissen wird 2011 gerechnet. Eine weitere Vergleichsstudie zwischen Lebensstiländerung und Metformin ist auf dem Weg [107].

Wirkmechanismen, Nebenwirkungen und bereits gewonnene Erkenntnisse über die Anwendung der verfügbaren antidiabetischen Arzneimittel bei pädiatrischen Patienten werden auf den folgenden Seiten erläutert.

4.2.1 Lebensstilmodifikation

Die vier von der ISPAD [101] genannten Eckpfeiler der Lebensstilmodifikation sind Aufklärung, Verhaltensänderung, Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität.

Aufklärung über das Krankheitsbild schafft Verständnis für die Bedeutung der Lebensstiländerung. Eine randomisierte, kontrollierte Studie bei jugendlichen Typ 1-Diabetikern hat den Einfluss von Motivationsgesprächen untersucht. Sowohl nach einem als auch nach zwei Jahren zeigte die Versuchsgruppe niedrigere HbA1c-Werte als auch eine verbesserte Lebensqualität im Vergleich mit der Kontrollgruppe. [108]

Unter **Verhaltensänderung** fällt die selbständige Überwachung von Quantität und Qualität der Nahrung als auch des Essverhaltens.

Die **Ernährungsumstellung** zielt auf die Vermeidung gezuckerter Getränke, fettarme Nahrung und normale Portionsgrößen ab.

Mit **körperlicher Aktivität** ist nicht nur regelmäßiger Sport gemeint, sondern auch Kleinigkeiten wie Stiegensteigen, Verwendung des Fahrrades für kurze Strecken oder Beteiligung bei Haus- und Gartenarbeit.

Arbeiten über den Einfluss der einzelnen Komponenten bei pädiatrischen Patienten mit T2DM konnten nicht gefunden werden. Die verfügbaren Erkenntnisse beziehen sich entweder auf T1DM [109], Adipositas oder das metabolische Syndrom.

4.2.2 Orale Antidiabetika

Dieses Kapitel wurde aus mehreren Quellen [14,101,110,111] exzerpiert.

Biguanide

Substanz: u.a. Metformin

Pharmakodynamik: Metformin vermindert die Insulinresistenz und wirkt deshalb nur, wenn Insulin vorhanden ist. Es hat keine direkte sekretionssteigernde Wirkung an der B-Zelle. Die Glukoneogenese in der Leber wird gehemmt.

Vorteile: Gewichtsneutralität, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse, zeigte Verbesserung bei PCOS

Nachteile: GI-Nebenwirkungen, erhöhtes Schwangerschaftsrisiko

Kontraindikationen: Serumkreatinin > 1,2 mg/dl, Lebererkrankungen

für pädiatrische Patienten zugelassen

Das aus der Gruppe der Biguanide kommende Metformin wurde nach Publikation der Zulassungsstudie im Jahr 2002 für pädiatrische Patienten freigegeben [112]. Sicherheit und Wirksamkeit von 2 x 1000 mg / d wurden in einem randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindversuch bewiesen.

Unter den gefundenen Publikationen gibt es viel Material in Verbindung mit Adipositas und Insulinresistenz, nicht jedoch die Behandlung von T2DM. Dafür müssen wohl die Ergebnisse der TODAY-Studie abgewartet werden. Zwei publizierte, kleinere Arbeiten äußern Zweifel an der Wirkung bei pädiatrischen Patienten. Ein Vergleich zwischen Metformin und Lebensstilmodifikation sowie Placebo und Lebensstilmodifikation zeigte, dass Metformin Gewichtsverlust nicht unterstützt [113]. Clarson et al. zeigten in einer Studie aus dem Vorjahr mit 25 adipösen, insulinresistenten Jugendlichen zwar einen stärkeren Gewichtsverlust bei einer Kombination aus

strukturierter Lebensstilintervention und Metformin, jedoch keine verbesserte Insulinresistenz [114].

Thiazolidindione

Substanzen: u.a. Rosiglitazon, Pioglitazon

Pharmakodynamik: senkt Insulinresistenz in Muskel-, Fett- und Lebergewebe, vermehrter Glukoseverbrauch im Muskel

Vorteile: mögliche Betazellprotektion, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse (Pioglitazon)

Nachteile: Gewichtszunahme, periphere Ödeme, Frakturen bei Frauen

für pädiatrische Patienten nicht zugelassen

Es wurden keine größeren, relevanten Studien gefunden. Eine Gruppe hat die Pharmakokinetik von Pioglitazon bei 36 Jugendlichen mit T2DM getestet [115]. Desweiteren lässt sich ein Fallbericht finden, der von erfolgreicher Blutzuckerkontrolle eines Kindes mit Alström-Syndrom unter Verwendung von Metformin und Rosiglitazon handelt [116]. Mit Abschluss der TODAY-Studie wird man auf umfangreicheres Material zurück greifen können.

Sulfonylharnstoffe

Substanzen: u.a. Glimepirid, Gliclazid

Pharmakodynamik: gesteigerte Insulinsekretion durch Schließen von K⁺ - Kanälen

Vorteile: verbesserte postprandiale Glukosereduktion, gute Blutzuckerkontrolle

Nachteile: schwere Hypoglykämien möglich, Gewichtszunahme

Kontraindikationen: Diabetes mellitus Typ 1, Sekundärversagen, schwere Leber- oder Nierenerkrankungen

für pädiatrische Patienten teilweise zugelassen

Der Wirkstoff Glimepirid wurde in einer randomisierten, mit Metformin vergleichenden Einzelblindstudie getestet [117]. 285 pädiatrische Probanden erhielten entweder Glimepirid (1 x 1-8 mg / d) oder Metformin (2 x 500-1000mg / d) für 24 Wochen. Beide Medikamente reduzierten HbA1c im selben Ausmaß mit vergleichbarer Sicherheit. Die Einnahme von Glimepirid war mit stärkerer Gewichtszunahme verbunden.

Es wurden keine weiteren, relevanten Publikationen gefunden. Aufgrund der Problematik der Diabetes-Einstellung bei Schwangeren sei ein Fallbericht erwähnt, der über die Geburt eines gesunden Kindes trotz 16-wöchiger Einnahme von Gliclazid berichtet [118].

Alpha-Glukosidase-Inhibitoren

Substanzen: Acarbose, Miglitol

Pharmakodynamik: hemmen Verdauung und Absorption von Kohlehydraten im Dünndarm

Vorteile: verbesserte postprandiale Blutzuckerkontrolle, gewichtsneutral

Nachteile: GI-Nebenwirkungen, Flatulenz

für pädiatrische Patienten nicht zugelassen

Aufgrund der häufig auftretenden Flatulenz als Nebenwirkung ist diese Arzneimittelgruppe für Jugendliche nicht akzeptabel. Sie ist für Patienten unter 18 als kontraindiziert ausgewiesen [110].

In der Literatur finden sich keine für pädiatrische Patienten relevanten Publikationen.

Amylin

Pharmakodynamik: wird gemeinsam mit Insulin aus der B-Zelle sezerniert, hemmt Glukagonsekretion, verlangsamt Magenentleerung und vermindert Nahrungsaufnahme

Vorteile: senkt HbA1c, Gewichtsstabilisierung

Nachteile: Hypoglykämien, Nausea

für pädiatrische Patienten nicht zugelassen, für Erwachsene nur in Kombination mit Insulin zugelassen

Der Hersteller empfiehlt bei Verwendung von Amylin die Insulindosis um 50 % zu reduzieren.

In der Literatur finden sich lediglich Publikationen für pädiatrische Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 [119,120].

Inkretinmimetika

*Substanz: **Exenatid***

Vorteile: steigert Insulinsekretion, hemmt Glukagon, Gewichtsreduktion

Nachteile: Nausea, Diarrhoe, unbekannte Langzeitsicherheit (neuer Wirkstoff)

für pädiatrische Patienten nicht zugelassen

Inkretinmimetika werden zwei Mal täglich subkutan verabreicht, gewöhnlich mit Frühstück und Abendessen.

Die Wirkung von Exenatid in Dosen von 2,5 und 5 Mikrogramm wurde in einer Studie an 16 jugendlichen Typ 2-Diabetikern untersucht [121]. Es zeigte dabei eine verbesserte postprandiale Glukosekonzentration gegen Placebo. Die Verträglichkeit erwies sich als gut, es wurden keine hypoglykämischen Episoden registriert.

DPP-4-Hemmer

*Substanz: **Sitagliptin***

Pharmakodynamik: ähnliche Effekte wie Inkretinmimetika, kein Einfluss auf Magenentleerung und Gewichtsverlust

Vorteile: verbesserte postprandiale BZ-Kontrolle, gewichtsneutral, mögliche Betazellprotektion

Nachteile: unbekannte Langzeitsicherheit (unbekannter Wirkstoff)

für pädiatrische Patienten nicht zugelassen

In der Literatur finden sich keine für pädiatrische Patienten relevanten Publikationen.

4.2.3 Insulin

Insulin ist durch seinen Einsatz bei Diabetes mellitus Typ 1 umfangreich erprobt und seit Jahrzehnten auch bei Kindern und Jugendlichen im Einsatz. Da es bei T2DM nur in Ausnahmesituationen zum Einsatz kommt, wird auf eine Aufstellung und Evaluierung aller verfügbaren Präparate in dieser Arbeit verzichtet.

Insulin ist bei pädiatrischen Typ 2-Diabetikern wichtig, wenn sie sich symptomatisch präsentieren oder wenn die Zielwerte mit Ernährungsumstellung, Bewegung, Gewichtsverlust und der Verwendung von ein oder zwei oralen Medikamenten nicht erreicht werden können. Weitere Indikationen sind plötzliche Verschlechterung der Werte, Intoleranz oder Kontraindikationen gegenüber antidiabetischen Medikamenten sowie Nichteinhaltung von deren Einnahme.

4.2.4 Lipidsenkende Therapie

Richtlinien für das Einleiten einer antihypertensiven oder lipidsenkenden Therapie für Erwachsene sind gut etabliert. Kinderärzte können auf solche Leitlinien nicht zurückgreifen und verwenden mit Blick auf das Alter der Patienten und mögliche Nebenwirkungen Medikamente zögernd. Bei bestehender Indikation kann dies später das Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erhöhen.

Initiales Screening	bei Diagnosestellung
Rescreening bei normalen Lipidwerten	nach zwei Jahren
Optimale Werte	LDL-C < 100 mg/dl HDL-C > 35 mg/dl Triglyceride < 150 mg/dl
Behandlung erhöhtes LDL-C	Blutzuckerkontrolle, Ernährungsumstellung, körperliche Aktivität, Nikotinkarenz

Nach 3 – 6 Monaten

LDL-C > 160 mg/dl: Medikation

LDL-C 130 – 159 mg/dl: nach Versagen
der anderen Maßnahmen empfohlen,
abhängig von kardiovaskulären
Risikofaktoren

Schwangerschaftsabklärung bei
Statintherapie

Tabelle 6: Empfehlungen der ADA zu Lipidscreening und –therapie bei Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 [122]

Die ADA [122] empfiehlt Screening der Blutfette bei Diagnose und danach alle zwei Jahre. Als optimale Werte bezeichnet sie ein LDL-C < 100 mg/dl und ein HDL-C > 35 mg/dl. Bei erhöhtem LDL-C ist Lebensstilmodifikation Initialtherapie der Wahl. Bei Therapieversagen nach 3-6 Monaten soll über medikamentöse Unterstützung nachgedacht werden. Auch die AHA (American Heart Association) empfiehlt initial Ernährungsumstellung und körperliche Betätigung [123].

Statine sind für die Behandlung pädiatrischer Patienten zugelassen und werden häufig als first-line Therapie genannt. Fibrate, erste Wahl bei der Behandlung von Hypertriglyceridämie bei Erwachsenen, sind für Kinder und Jugendliche nicht zugelassen, werden aber verwendet. Ezetimib besitzt die Zulassung für familiäre Hypercholesterinämie bei Patientenalter > 10 Jahre. Niacin findet wegen unerwünschten Nebenwirkungen kaum Anwendung. [122]

Vor allem Statine sorgen immer wieder für negative Schlagzeilen [124]. Obwohl einige von ihnen die Zulassung der FDA für pädiatrische Patienten erhalten haben, herrscht Skepsis in der Fachwelt. Berichtete Fälle von Rhabdomyolyse haben sogar bewirkt, dass die Zahl der Verschreibungen in den USA von 2004 auf 2007 bei Jugendlichen rückläufig war [125]. Bedenken über die Langzeitverwendung und Nebenwirkungen sind nicht gänzlich ausgeräumt. Vor der Verabreichung wird eine sorgfältige Selektion hinsichtlich Indikation, Patientenalter (> 10a und Tanner-Stadium ≥ 2 bei Burschen, Postmenarche bei Mädchen) und Ausschluss von Kontraindikationen (v.a. Lebererkrankungen) empfohlen. Die Behandlung sollte mit der niedrigsten Dosis erfolgen und ständig auf Laborabnormalitäten, Nebenwirkungen und Entwicklungsstörungen überprüft werden.

Aufgrund der spärlichen Datenlage besteht die Gefahr, dass gewisse Medikamente routinemäßig angewendet werden, obwohl keine Daten von großen Studien vorliegen. Eine internationale, an vielen Zentren durchgeführte Studie über die medikamentöse Behandlung von Dyslipidämie und Hypertonus bei Jugendlichen wurde bereits registriert [126]. Auch die TODAY-Studie wird, obwohl es nicht die primären Endpunkte sind, Ergebnisse dazu liefern.

Abschließend wird festgehalten, dass zur Behandlung von Dyslipidämie bei pädiatrischen Diabetikern keine verlässlichen Daten über Sicherheit, Wirksamkeit und Langzeitfolgen vorliegen [122]. Die Anwendung basiert auf der Erfahrung bei adipösen, nicht-diabetischen Jugendlichen und diabetischen Erwachsenen.

4.2.5 Antihypertensive Therapie

Mittel der Wahl bei verifiziertem Hypertonus ($> 95.$ Perzentile für Alter, Geschlecht, Größe) ist ein ACE-Hemmer, zweite Wahl ein Angiotensin-Rezeptor-Blocker. Diese Wirkstoffe sind für pädiatrische Patienten zugelassen, Schwangerschaft ist bei Einnahme jedoch durch Kontrazeption vorzubeugen. [101]

Ist die Monotherapie nicht ausreichend, kann eine Kombination mit einem niedrig dosierten Diuretikum in Erwägung gezogen werden.

ACE-Hemmer wurden für die Verwendung bei Kindern und Jugendlichen in randomisierten und Placebo-kontrollierten Studien untersucht [127-129].

4.2.6 Behandlung des diabetischen Komas

Die ISPAD nennt folgende Kriterien für die Anwendung von Insulin: Blutzucker > 250 mg/dL, HbA1c $> 9\%$, Symptome, Ketonurie oder Ketoazidose. Werden mit Insulin, Metformin, Ernährungsumstellung und Bewegung Glukosewerte zwischen 90 und 130 mg/dl erreicht, kann die Entwöhnung von Insulin versucht werden. [101]

Die ADA empfiehlt bei ketoazidotischem Koma für Kinder mit T2DM dasselbe wie für T1DM: vorsichtiger Flüssigkeitsausgleich sowie Insulin und Kalium um die Entstehung eines Hirnödems zu vermeiden [130]. Die Flüssigkeit soll über einen Zeitraum von 48 Stunden ausgeglichen werden.

Das Kardinalsymptom des hyperosmolaren Komas ist schwere Dehydrierung. Bei Erwachsenen wird eine schnelle Volumenkorrektur empfohlen [131]. Zu beachten ist, dass

schwere Hyperosmolarität starke Dehydrierung und damit große Gefahr eines Multiorganversagens kaschieren kann.

4.2.7 Pädiatrie-spezifische Problemstellungen

Die Schwierigkeiten des T2DM beginnen bei diesen jungen Patienten schon bei der Erstvorstellung. Die Diagnose ist nicht immer einfach, es gibt keine eindeutigen, klinischen Indikatoren. Davon abhängig ist jedoch die initiale Behandlung sowie die weitere Therapiestrategie.

Häufig fällt das Auftreten in die Pubertät, eine Zeit psychologischer und emotionaler Unruhe. Dadurch wird die Einhaltung von Vereinbarungen über Behandlungsziele verkompliziert, Verordnungspläne werden nicht befolgt. Die Patienten kommen häufig aus Bevölkerungsschichten mit niedrigem Einkommen, weniger Ressourcen und schlechter Versicherung – Gruppen, die erfahrungsgemäß selbiges Verhalten zeigen.

Der Diagnosezeitpunkt des T1DM fällt in ein Alter, in dem der Einfluss der Eltern stark ist. T2DM tritt später auf, typischerweise in einer Zeit, in welcher der Einfluss des Freundeskreises überwiegt.

Der Therapieschwerpunkt bei T2DM liegt auf der Änderung des Lebensstils. Diese Art der Intervention ist häufig schwieriger zu vermitteln als die bei T1DM dominierende Verabreichung von Insulin.

Die Patienten zeigen außerdem eine starke Tendenz, Wiedervorstellungstermine nicht wahrzunehmen. Die Nachforschung bei 129 Kindern und Jugendlichen (Durchschnittsalter 13,4 Jahre, 75 % weiblich) in Österreich und Deutschland ergab, dass 78 (60 %) nach einer durchschnittlichen Dauer von 7,1 Monaten der Behandlung entgingen. In der mit Lebensstilmodifikation intervenierten Gruppe war dieses Verhalten außergewöhnlich stark [132]. Einen ähnlichen Wert ergab eine japanische Studie in den 90ern: 57 % der 10-19 jährigen Typ 2-Diabetiker waren nicht in der Lage, über einen Zeitraum von 20 Monaten regelmäßig zu Nachuntersuchungen zu erscheinen [133].

Schlussendlich muss man sich auch über den Übergang ins Erwachsenenalter Gedanken machen. Die Interdisziplinarität der Behandlung stellt eine besondere Herausforderung dar. Selbst beim T1DM, in dessen Therapiekonzepte wesentlich weniger Personen involviert sind, wurden dabei Probleme aufgezeigt [134].

Die Prävalenz der Einnahme von antihypertensiven, antidiabetischen oder lipidsenkenden Medikamenten bei 6 bis 18-jährigen Patienten in den USA im Juni 2007 betrug 3,8 / 1.000 [125]. Während die zwei Erstgenannten eine steigende Tendenz aufwiesen, waren Letztgenannte, vermutlich wegen Kontroversen um Statine, rückläufig. Die Prävalenz der Verwendung für orale Antidiabetika betrug 0,5 / 1.000, 1,5 / 1.000 für Insulin, 0,2 / 1.000 für Lipidsenker und 1,5 / 1.000 bei antihypertensiven Medikamenten.

5 Diskussion

Die medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen beruht in weiten Zügen auf Studien, die bei Erwachsenen mit dieser Erkrankung oder bei Patienten derselben Altersgruppe mit Adipositas gemacht wurden. Verlässliche Daten pädiatrischer Patienten mit dieser endokrinologischen Störung sind rar.

Metformin ist Medikament der ersten Wahl und wurde nach Veröffentlichung der Zulassungsstudie im Jahr 2002 von offizieller Seite freigegeben. Es darf hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit als ausreichend erprobt bezeichnet werden. Zweifel äußernde Arbeiten existieren dennoch, mit schlechten Ergebnissen gegenüber Lebensstilmodifikation in der Prävention oder bei adipösen Jugendlichen mit Insulinresistenz.

Glimepirid, ein Sulfonylharnstoff, ist ein weiteres orales, antidiabetisches Medikament, welchem in einer randomisierten, klinischen Studie mit pädiatrischen Patienten gute Wirksamkeit und Nebenwirkungsarmut bescheinigt wurde. Die Datenlage ist wesentlich dünner als bei Metformin.

Thiazolidindione werden von führenden Gesellschaften bei Monotherapieversagen empfohlen, sind aber für Kinder und Jugendliche nicht freigegeben. Troglitazon wurde wegen tödlicher Komplikationen (Leberversagen) vom Markt genommen. Es ist zu erwarten, dass diese Arzneistoffe bei Abschluss der TODAY-Studie mit guten Ergebnissen stärker auf den Markt drängen.

Alpha-Glukosidase-Inhibitoren, Amylin, Inkretinmimetika und DPP-4-Hemmer werden ebenso als mögliche Kombinationspräparate genannt, es konnten keine verlässlichen Studien über ihren Einsatz bei pädiatrischen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gefunden werden.

Insulin ist bei Diabetes mellitus Typ 1 erprobt und seit jeher bei Kindern und Jugendlichen im Einsatz.

Statine sind für junge Patienten freigegeben, in ihrer Anwendung aufgrund berichteter Nebenwirkungen wie Rhabdomyolyse aber immer wieder umstritten. Es zeigte sich eine rückläufige Verordnung in der Altersgruppe unter 18 Jahren in den USA. Vor der Verabreichung werden eine sorgfältige Selektion sowie Ausschluss von Kontraindikationen empfohlen.

ACE-Hemmer, wie auch **Angiotensin-Rezeptor-Blocker**, bei Hypertonie scheinen in ihrer Anwendung unbedenklich.

Abschließend wird ein Therapieschema zur Orientierung gegeben. Die initialen Behandlungsmodalitäten werden durch Symptome, Schweregrad der Hyperglykämie und Vorliegen von Ketoazidose bestimmt. Die klinische Symptomatik, vor allem Erbrechen, kann, so wie bei T1DM auch, rasche Verschlechterung aufweisen und sofortige Behandlung erfordern.

Fundament und wichtigstes Element bleibt stets der Fokus auf Lebensstilmodifikation. Bei ungenügender Kontrolle mit gegebener metabolischer Stabilität ist Metformin die Therapie der Wahl. Die Anfangsdosis von 250 mg wird einmal täglich für 3-4 Tage verabreicht. Wenn gut toleriert, kann die Dosis auf zweimal täglich gesteigert werden. Über einen Zeitraum von 3-4 Wochen kann auf diese Weise die Dosis auf 2 x 1000 mg/d erhöht werden.

Wenn diese Monotherapie nicht genügt, kann eine Kombination mit Glimepirid versucht werden. Anfangsdosis ist 1 mg, es kann bis auf 6 mg in 2 Dosen gesteigert werden.

Werden die Blutzuckerspiegel noch immer nicht kontrolliert, steht die Überlegung einer Dreierkombination im Raum. Nicht freigegebene Substanzklassen wie Thiazolidindione kommen dabei häufig zum Einsatz.

Nicht gegebene metabolische Stabilität als auch klinische Symptomatik oder Ketoazidose bei Diagnose indizieren Insulin. Bei entsprechender Kontrolle kann, über einen Zeitraum von mehreren Wochen, in Metformin übergegangen werden.

Weitere Studien sind notwendig, um dem Vorgehen eine wissenschaftliche Grundlage zu verleihen. Sie sind teilweise bereits in Planung oder in Durchführung begriffen und werden mit Spannung erwartet, allen voran die TODAY-Studie.

Die für Pharmaunternehmen in diesen Bereich geöffnete Tür wird sich allem Anschein nach nicht mehr schließen, dadurch wird die volle Ausschöpfung konservativer Ansätze ausbleiben.

Ob die teilweise ungezügelter Arzneimittelverordnung bei pädiatrischen Patienten andere, nicht vorhersehbare, langfristige Komplikationen hervorruft, ist mit dem Namen des Indianerstammes zu beantworten, mit dem alles begann: Pima, was übersetzt soviel wie „ich weiß es nicht“ bedeutet.

Literaturverzeichnis

- [1] Savage PJ, Bennett PH, Senter RG, Miller M. High prevalence of diabetes in young Pima Indians. *Diabetes* 1979;28:937–942.
- [2] Kaufman FR. Type 2 diabetes in children and young adults: a “new epidemic”. *Clin Diabetes* 2002; 20: 217-8.
- [3] Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999;22:345-54.
- [4] Bloomgarden ZT. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic. *Diabetes Care* 2004;27:998-1010.
- [5] Goran MI, Davis J, Kelly L, Shaibi G, Spruijt-Metz D, Soni SM, Weigensberg M. Low Prevalence of Pediatric Type 2 Diabetes: Where’s the Epidemic?. *J Pediatr* 2008;152:753-5
- [6] Pschyrembel online. Zugriff am 6.1.2010.
- [7] Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26 Suppl 1:S5-20.
- [8] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009;32 Suppl 1:S62-7
- [9] Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klingensmith GJ; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Type 2 diabetes mellitus in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes* 2008;9(5):512-26.
- [10] Herold G. Innere Medizin. 2007.
- [11] Pozzilli P, Guglielmi C. Double diabetes: a mixture of type 1 and type 2 diabetes in youth. *Endocr Dev* 2009;14:151-66.
- [12] <http://www.diabetesatlas.org/>. Zugriff am 13.1.2010.
- [13] http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2007.pdf. Zugriff am 11.1.2009.
- [14] Österreichische Diabetes Gesellschaft. Leitlinien für die Praxis. 2009.

[15] Group SfDiYS. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2006;118:1510-8.

[16] Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007;297:2716–2724.

[17] Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ. Increasing prevalence of type II diabetes in American Indian children. *Diabetologia* 1998;41:904–910

[18] Urakami T, Kubota S, Nitadori Y, Harada K, Owada M, Kitagawa T. Annual incidence and clinical characteristics of type 2 diabetes in children as detected by urine glucose screening in the Tokyo metropolitan area. *Diabetes Care* 2005;28:1876–1881.

[19] Wei JN, Sung FC, Lin CC, Lin RS, Chiang CC, Chuang LM. National surveillance for type 2 diabetes mellitus in Taiwanese children. *JAMA* 2003;290:1345–1350.

[20] Haines L, Wan KC, Lynn R, Barrett TG, Shield JP. Rising incidence of type 2 diabetes in children in the U.K. *Diabetes Care* 2007;30:1097–1101.

[21] Herder C, Schmitz-Beuting C, Rathmann W, et al. Prevalence of impaired glucose regulation in German school-leaving students. *Int J Obes* 2007;31:1086–1088.

[22] Schober E, Holl RW, Grabert M, Thon A, Rami B, Kapellen T, Seewi O, Reinehr T. Diabetes mellitus type 2 in childhood and adolescence in Germany and parts of Austria. *Eur J Pediatr* 2005;164:705–707.

[23] Schober E, Waldhoer T, Rami B, Hofer S; Austrian Diabetes Incidence Study Group. Incidence and Time Trend of Type 1 and Type 2 Diabetes in Austrian Children 1999–2007. *J Pediatr* 2009;155(2):190-3.

[24] Bell RA, Mayer-Davis EJ, Beyer JW, D'Agostino RB Jr, Lawrence JM, Linder B, Liu LL, Marcovina SM, Rodriguez BL, Williams D, Dabelea D; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Diabetes in Non-Hispanic White Youth. *Diabetes Care* 2009;32:102–111.

[25] Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Yamauchi K. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr (Phila)* 1998;37:111–115.

[26] Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Leitlinien. Verabschiedet auf der Konsensus-Konferenz der AGA;2004.

[27] Liu LL, Lawrence JM, Davis C, Liese AD, Pettitt DJ, Pihoker C, Dabelea D, Hamman R, Waitzfelder B, Kahn HS; for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatr Diabetes* 2009; Epub ahead of print.

[28] Schober E, Rami B, Kirchengast S, Waldhör T, Sefranek R. Recent trend in overweight and obesity in male adolescents in Austria: a population based study. *Eur J Pediatr* 2007;166:709-14.

[29] Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. The metabolic syndrome in children and adolescents – how should it be defined? *Lancet* 2007;369:2059–2061.

[30] Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.

[31] Amemiya S, Dobashi K, Urakami T, Sugihara S, Ohzeki T, Tajima N. Metabolic syndrome in youths. *Pediatric Diabetes* 2007;8 (Suppl. 9):48–54.

[32] Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr* 2007;150:12–17.

[33] <http://en.wikipedia.org/wiki/Pima>. Zugriff am 22.1.2010.

[34] Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, Kidd JR, Kidd KK, Esparza J, Valencia ME. Effects of Traditional and Western Environments on Prevalence of Type 2 Diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S.. *Diabetes Care* 2006;29:1866–1871.

[35] Pavkov ME, Hanson RL, Knowler WC, Bennett PH, Krakoff J, Nelson RG. Changing Patterns of Type 2 Diabetes Incidence Among Pima Indians. *Diabetes Care* 2007;30:1758-1763.

[36] Kirchengast S, Schober E. Obesity among male adolescent migrants in Vienna, Austria. *Econ Hum Biol* 2008;6:204-11.

[37] Arslanian SA, Bacha F, Saad R, Gungor N. Family history of type 2 diabetes is associated with decreased insulin sensitivity and an impaired balance between insulin sensitivity and insulin secretion in white youth. *Diabetes Care* 2005;28:115–119.

[38] Magge SN, Stettler N, Jawad AF, Levitt Katz LE. Increased Prevalence of Abnormal Glucose Tolerance among Obese Siblings of Children with Type 2 Diabetes. *J Pediatr* 2009;154(4):562–566.

[39] Gill-Carey O, Hattersley AT. Genetics and type 2 diabetes in youth. *Pediatric Diabetes* 2007;8 (Suppl. 9):42–47.

[40] Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lamichhane AP, D'Agostino RB Jr, Liese AD, Vehik KS, Narayan KM, Zeitler P, Hamman RF. Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth: the SEARCH Case-Control Study. *Diabetes Care* 2008;31(7):1422-6.

[41] Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000;49:2208–2211.

[42] Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care* 2008;31:340–346.

[43] Sobngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvis F, et al. Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet* 2003;361:1861–1865.

[44] Bo S, Cavallo-Perin P, Scaglione L, Ciccone G, Pagano G. Low birthweight and metabolic abnormalities in twins with increased susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17:365–370.

[45] Wei JN, Sung FC, Li CY et al. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan. *Diabetes Care* 2003;26:343–348.

[46] Scott CR, Smith JM, Craddock MM, Pihoker C. Characteristics of youth-onset noninsulin-dependent diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Pediatrics* 1997;100:84—91.

[47] Lewy VD, Danadian K, Witchel SF, Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr* 2001; 138:38—44.

[48] Amiel S, Sherwin R, Simonson D, Lauritano A, Tamborlane W. Impaired insulin action in puberty: a contributing factor to poor glycaemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986;315:215–219.

[49] Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 2001;50:2444–50.

[50] Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46(1):3-19.

[51] Tfayli H, Arslanian S. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus in youth: the evolving chameleon. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53/2

[52] Rakovac I, Plank J, Jeitler K, Beck P, Seereiner S, Mrak P, Bauer B, Pieber TR. Gesundheitsstatus der Typ-2-Diabetiker in Österreich aus der Sicht einer Qualitätssicherungs-Initiative. *Wien Med Wochenschr* 2009;159/5–6:126–133

[53] Hillier TA, Pedula KL. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes: losing the relative protection of youth. *Diabetes Care* 2003;26(11):2999-3005.

[54] Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004;89:188-94.

[55] American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001;24:1988–1996.

[56] Pettigrew DC. Index of suspicion. Case 2. Diagnosis: hyperglycemic nonketotic hypertonicity (HNKH). *Pediatr Rev* 2001;22:169–173.

[57] Morales AE, Rosenbloom AL. Death caused by hyperglycemic hyperosmolar state at the onset of type 2 diabetes. *J Pediatr* 2004;144:270–273.

[58] Carchman RM, Dechert-Zeger M, Calikoglu AS, Harris BD. A new challenge in pediatric obesity: pediatric hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:20–24.28.

[59] Bhowmick SK, Levens KL, Rettig KR. Hyperosmolar hyperglycemic crisis: an acute life-threatening event in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2005;11:23–29.

[60] Fournier SH, Weinzimer SA, Levitt Katz LE. Hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic syndrome in children with type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005;6:129-35.

[61] Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:48–53.

[62] Rodriguez BL, Fujimoto WY, Mayer-Davis EJ, Imperatore G, Williams DE, Bell RA, Wadwa RP, Palla SL, Liu LL, Kershner A, Daniels SR, Linder B. Prevalence of cardiovascular disease risk factors in U.S. children and adolescents with diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care* 2006;29:1891–1896.

[63] Zdravkovic V, Daneman D, Hamilton J. Presentation and course of type 2 diabetes in youth in a large multi-ethnic city. *Diabetic Med* 2004;21:1144-48.

[64] Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, Hing S, Chan AK, Howard NJ, Silink M, Donaghue KC. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29;1300–1306, 2006

[65] Newman WP III, Freedman DS, Voors AW, Gard PD, Srinivasan SR, Cresanta JL, et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1986;314:138-44.

[66] Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine Study. *Circulation* 2001;104:2815-9.

[67] Mattsson N, Rönnekaa T, Juonala M, Viikari JS, Raitakari OT. Childhood predictors of the metabolic syndrome in adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Ann Med* 2008;40:542-52.

[68] PDAY Research Group. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking: a preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA* 1990;264:3018-24.

[69] Shah AS, Dolan LM, Kimball TR, Gao Z, Khoury PR, Daniels SR, Urbina EM. Influence of Duration of Diabetes, Glycemic Control, and Traditional Cardiovascular Risk Factors on Early Atherosclerotic Vascular Changes in Adolescents and Young Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3740–3745.

[70] Wadwa RP, Urbina EM, Anderson AM, Hamman RF, Dolan LM, Rodriguez BL, Daniels SR, Dabelea D; for the SEARCH study group. Measures of arterial stiffness in

youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetes Care* 2010. Epub ahead of print

[71] Kershner AK, Daniels SR, Imperatore G, et al. Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr* 2006;149:314–19.

[72] Wei JN, Sung FC, Lin CC, Lin RS, Chiang CC, Chuang LM. National surveillance for type 2 diabetes mellitus in Taiwanese children. *JAMA* 2003;290:1345–50.

[73] Yung G, Dean H, Sellers E. Dyslipidemia in youth with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2003;52(suppl 1):A405 (abstr).

[74] Nadeau KJ, Klingensmith G, Zeitler P. Type 2 diabetes in children is frequently associated with elevated alanine aminotransferase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:94–98.

[75] Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000;136:727–33.

[76] Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Sato A, Miura J, Takaike H, Yamada H, Muto K, Uchigata Y, Ohashi Y, Iwamoto Y. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int* 2000;58:302–311.

[77] Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, et al. High incidence of diabetic nephropathy in early-onset Japanese NIDDM patients: risk analysis. *Diabetes Care* 1998;21:1080–85.

[78] Ettinger LM, Freeman K, Dimartino-Nardi JR, Flynn JT. Microalbuminuria and abnormal ambulatory blood pressure in adolescents with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005;147:67–73.

[79] Pavkov ME, Bennett PH, Knowler WC, Krakoff J, Sievers ML, Nelson RG. Effect of youth-onset type 2 diabetes mellitus on incidence of end-stage renal disease and mortality in young and middle-aged Pima Indians. *JAMA* 2006;296:421–426.

[80] Farah SE, Wals KT, Friedman IB, Pisacano MA, Dimartino-Nardi J. Prevalence of retinopathy and microalbuminuria in pediatric type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:937–942.

[81] Krakoff J, Lindsay RS, Looker HC, Nelson RG, Hanson RL, Knowler WC. Incidence of retinopathy and nephropathy in youth-onset compared with adult-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:76–81.

[82] Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, et al. Existence of early-onset NIDDM Japanese demonstrating severe diabetic complications. *Diabetes Care* 1997;20:844-47.

[83] Bronson-Castain KW, Bearse MA Jr, Neuville J, Jonasdottir S, King-Hooper B, Barez S, Schneck ME, Adams AJ. Adolescents with Type 2 diabetes: early indications of focal retinal neuropathy, retinal thinning, and venular dilation. *Retina* 2009;29(5):618-26.

[84] Lee Z, Sato Y, Urakami T. Relationship between retinopathy development and systemic factors in type 2 childhood diabetes. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2007;111(5):397-400.

[85] Karabouta Z, Barnett S, Shield JPH, Ryan FJ, Crowne EC. Peripheral neuropathy is an early complication of type 2 diabetes in adolescence. *Pediatric Diabetes* 2008;9:110-114.

[86] Levitt Katz LE, Swami S, Abraham M, Murphy KM, Jawad AF, McKnight-Menci H, Berkowitz R. Neuropsychiatric disorders at the presentation of type 2 diabetes mellitus in children. *Pediatr Diabetes* 2005;6:84–89.

[87] Lawrence JM, Standiford DA, Loots B et al. Prevalence and correlates of depressed mood among youth with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatrics* 2006;117:1348–1358.

[88] American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents (Consensus Statement). *Diabetes Care* 2000;23:381–389.

[89] Drobac S, Brickman W, Smith T, Binns HJ. Evaluation of a Type 2 Diabetes Screening Protocol in an Urban Pediatric Clinic. *Pediatrics* 2004;114:141–148.

[90] Anand SG, Mehta SD, Adams WG. Diabetes Mellitus Screening in Pediatric Primary Care. *Pediatrics* 2006;118:1888-1895.

[91] Rhodes ET, Finkelstein JA, Marshall R, Allen C, Gillman MW, Ludwig DS. Screening for type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: attitudes, barriers, and practices among pediatric clinicians. *Ambul Pediatr* 2006;6(2):110-4.

[92] The International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-1334.

[93] Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, Bainbridge KE, Fradkin JE. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using hemoglobin A1c criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010. Epub ahead of print.

[94] Sherwin RS, Anderson RM, Buse JB et al. The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl.1):S62-S69 (position statement, American Diabetes Association).

[95] Ritchie L, Ivey S, Masch M, Woodward-Lopez G, Ikeda JP, Crawford PB. Pediatric Overweight: a Review of the Literature. Conducted by the Center for Weight and Health, University of California, Berkeley. Prepared for the California Department of Health Services, Childhood Obesity Prevention Initiative, 2001. Available from <http://www.nature.berkeley.edu/cwh/PDFs/Full-COPI-secure.pdf>

[96] McMurray RG, Bauman MJ, Harrell JS, Brown S, Bangdiwala SI. Effects of improvement in aerobic power on resting insulin and glucose concentrations in children. *Eur J Appl Physiol* 2000;81:132-139.

[97] American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. (consensus statement). *Diabetes Care* 2000;23:381–389.

[98] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393-403.

[99] Oude Luttikhuis H, Baur L, Jansen H, Shrewsbury VA, O'Malley C, Stolk RP, Summerbell CD. Interventions for treating obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD001872.

[100] Weigensberg MJ, Goran MI. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Lancet* 2009;373(9677):1743-4.

[101] Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klingensmith G. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatric Diabetes* 2009;10 (Suppl. 12):17–32.

[102] Wong K, Potter A, Mulvaney S, Russell WE, Schlundt DG, Rothman RL. Pediatric Endocrinologists' Management of Children With Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. Publish Ahead of Print.

[103] Petitti DB, Klingensmith GJ, Bell RA, Andrews JS, Dabelea D, Imperatore G, Marcovina S, Pihoker C, Standiford D, Waitzfelder B, Mayer-Davis E; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Glycemic control in youth with diabetes: the SEARCH for diabetes in Youth Study. *J Pediatr* 2009;155:668-72

[104] Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2007;8:408–418.

[105] Alberti G. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1998–1999 International Diabetes Federation European Region. *Diabetic Medicine* 1999;16:716-730.

[106] The TODAY Study Group. Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY): a study of the comparative efficacy of metformin alone or in combination with rosiglitazone or lifestyle intervention in adolescents with type 2 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2007;8:74–87.

[107] Wilson AJ, Prapavessis H, Jung ME, Cramp AG, Vascotto J, Lenhardt L, Shoemaker JK, Watson M, Robinson T, Clarson CL. Lifestyle modification and metformin as long-term treatment options for obese adolescents: study protocol. *BMC Public Health* 2009;9:434.

[108] Channon SJ, Huws-Thomas MV, Rollnick S, Hood K, Cannings-John RL, Rogers C, et al. A multicenter randomized controlled trial of motivational interviewing in teenagers with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1390-5.

[109] Wysocki T, Harris MA, Buckloh LM, Mertlich D, Lochrie AS, Mauras N, et al. Randomized trial of behavioral family systems therapy for diabetes: maintenance of effects on diabetes outcomes in adolescents. *Diabetes Care* 2007;30:555-60.

[110] Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 2005.

[111] Reinhardt D. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. 2007.

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

[113] Love-Osborne K, Sheeder J, Zeitler P. Addition of Metformin to a Lifestyle Modification Program in Adolescents with Insulin Resistance. *J Pediatr* 2008;152:817-22.

[114] Clarson CL, Mahmud FH, Baker JE, Clark HE, McKay WM, Schauteet VD, Hill DJ. Metformin in combination with structured lifestyle intervention improved body mass index in obese adolescents, but did not improve insulin resistance. *Endocrine* 2009;36(1):141-6.

[115] Christensen ML, Meibohm B, Capparelli EV, Velasquez-Mieyer P, Burghen GA, Tamborlane WV. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of pioglitazone in adolescents with type 2 diabetes. *J Clin Pharmacol* 2005;45(10):1137-44.

[116] Sinha SK, Bhangoo A, Anhalt H, Maclaren N, Marshall JD, Collin GB, Naggert JK, Ten S. Effect of metformin and rosiglitazone in a prepubertal boy with Alström syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20(9):1045-52.

[117] Gottschalk M, Danne T, Vlainic A, Cara JF. Glimepiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized, single-blind comparative study. *Diabetes Care* 2007;30(4):790-4.

[118] Kolagasi O, Sari F, Akar M, Sari R. Normal pregnancy and healthy child after continued exposure to gliclazide and ramipril during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2009;43:147-149

[119] Rodriguez LM, Mason KJ, Haymond MW, Heptulla RA. The role of prandial pramlintide in the treatment of adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Res* 2007;62:746–749

[120] Heptulla RA, Rodriguez LM, Bomgaars L, Haymond MW. The role of amylin and glucagon in the dampening of glycemic excursions in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;54:1100–1107.

[121] Malloy J, Capparelli E, Gottschalk M, Guan X, Kothare P, Fineman M. Pharmacology and tolerability of a single dose of exenatide in adolescent patients with type 2 diabetes mellitus being treated with metformin: a randomized, placebo-controlled, single-blind, dose-escalation, crossover study. *Clin Ther* 2009;31(4):806-15.

[122] Maahs DM, Wadwa RP, Bishop F, Daniels SR, Rewers M, Klingensmith GJ. Dyslipidemia in Youth with Diabetes: To Treat or Not to Treat?. *J Pediatr* 2008;153:458-65.

[123] Mccrindle BW, Urbina EM, Dennison BA et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents. A scientific statement from the American Heart Association. Atherosclerosis Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007;115:1948–1967.

[124] de Ferranti S, Ludwig DS. Storm over Statins — The Controversy Surrounding Pharmacologic Treatment of Children. *N Engl J Med* 2008;359(13):1309-12.

[125] Liberman JN, Berger JE, MD, Lewis M. Prevalence of Antihypertensive, Antidiabetic, and Dyslipidemic Prescription Medication Use Among Children and Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163(4):357-364.

[126] <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN91419926/>. Zugriff am 28.1.2010.

[127] Wells T, Frame V, Soffer B, Shaw W, Zhang Z, Herrera P, et al. Enalapril Pediatric Hypertension Study Group. A double-blind, placebo-controlled, dose–response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. *J Clin Pharmacol* 2002;42:870–880.

[128] Li JS, Berezny K, Kilaru R, Hazan L, Portman R, Hogg R, et al. Is the extrapolated adult dose of fosinopril safe and effective in treating hypertensive children? *Hypertension* 2004;44:289–293.

[129] Soffer B, Zhang Z, Miller K, Vogt BA, Shahinfar S. A double-blind, placebo-controlled, dose–response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:795–800.

[130] Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29:1150-9.

[131] Nugent BW. Hyperosmolar hyperglycemic state. *Emerg Med Clin North Am* 2005;23:629-48.

[132] Reinehr T, Schober E, Roth CL, Wiegand S, Holl R; DPV-Wiss Study Group. Type 2 diabetes in children and adolescents in a 2-year follow-up: insufficient adherence to diabetes centers. *Horm Res* 2008;69:107–113.

[133] Kawahara R, Amemiya T, Yoshino M, Miyamae M, Sasamoto K, Omori Y. Dropout of young non-insulin-dependent diabetics from diabetic care. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;24:181-85.

[134] de Beaufort C, Jarosz-Chobot P, Frank M, de Bart J, Deja G. Transition from pediatric to adult diabetes care: smooth or slippery?. *Pediatr Diabetes* 2009. Epub ahead of print.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ätiologische Klassifikation	3
Abbildung 2: Diagnosekriterien für Diabetes mellitus [8]	6
Abbildung 3: Geschätzte Prävalenz in Prozent von diagnostiziertem und nicht- diagnostiziertem Diabetes über 20 Jahre, nach Altersgruppen, USA 2007 [13]	9
Abbildung 4: Definition Adipositas [26]	13
Abbildung 5: Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2 und Prävalenz von Adipositas bei japanischen Kindern, 1976 – 1995 [25]	14
Abbildung 6: Definition des metabolischen Syndroms [6]	15
Abbildung 7: Empfehlungen der ADA für das Screening nach Diabetes mellitus Typ 2... ..	29
Abbildung 8: Entscheidungsfindungsbaum der ISPAD für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen [101]	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika zur Unterscheidung von Typ 1 und Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen	7
Tabelle 2: Jährlich neu diagnostizierte Fälle und Inzidenzraten (pro 100.000) ≤ 15 Jahre für Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 in Österreich 1999-2007 [23].....	12
Tabelle 3: Definition von Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen anhand der BMI-Werte [26].....	14
Tabelle 4: Klinische Merkmale der 34 österreichischen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 < 15 Jahren zum Diagnosezeitpunkt [23]	19
Tabelle 5: Differentialdiagnose zwischen diabetischer Ketoazidose (DKA) und hyperosmolarem Koma (HK) bei Kindern	22
Tabelle 6: Empfehlungen der ADA zu Lipidscreening und –therapie bei Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 [122]	44

Abkürzungsverzeichnis

ADA	American Diabetes Association
AK	Antikörper
BMI	Body-mass-Index
BZ	Blutzucker
FDA	Food and Drug Administration
ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
KG	Körpergewicht
NEJM	New England Journal of Medicine
OGTT	Oraler Glukose-Toleranztest
PCOS	Polyzystisches Ovarialsyndrom
T1DM	Typ 1 des Diabetes mellitus
T2DM	Typ 2 des Diabetes mellitus
TODAY	Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth

Anhang: Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Andreas Stummer

Geboren am 27.12.1983
Geburtsort Graz



Bildung

<i>Okt. 2004 - Feb. 2010</i>	Medizinische Universität Graz - Humanmedizin
<i>Okt. 2003 - Juni 2004</i>	Universität Graz - Rechtswissenschaften (1. Abschnitt)
<i>1994/95 - 2001/02</i>	BRG Körösisstraße, Graz
	Matura im Juni 2002 mit ausgezeichnetem Erfolg
<i>1990/91 - 1993/94</i>	Volksschule Graz-St.Veit

Famulaturen / Praktisches Jahr

<i>Dez. 2009 - Jän. 2010</i>	Famulatur für Allgemeinmedizin, Dr. Pätzold, Kainbach
<i>Okt. 2009 - Dez. 2009</i>	LKH Bruck / Mur - Unfallchirurgie
<i>Aug. 2009 - Sept. 2009</i>	Children's Hospital and Clinics St. Paul (Minnesota, USA) - Neonatologie
<i>Mai 2009 - Juni 2009</i>	Wollongong Hospital (New South Wales, Australien) - Kardiologie
<i>Juli 2008</i>	Policlinico di Bari (Apulien, Italien) - Pädiatrie
<i>August 2007</i>	Barmherzige Brüder Graz Marschallgasse - Innere Med.
<i>August 2006</i>	LKH Vöcklabruck - Innere Medizin
<i>Juli 2006</i>	Barmherzige Brüder Graz Marschallgasse - Chirurgie
<i>Juli 2001</i>	LKH Graz - Dermatologie (Praktikum als Schüler)

Fremdsprachen

<i>Englisch</i>	fließend in Wort und Schrift, 8 Jahre AHS, Auslandsaufenthalte im Rahmen des praktischen Jahres
<i>Französisch</i>	fließend in Wort und Schrift, 4 Jahre AHS, zahlreiche Auslandsaufenthalte
<i>Italienisch</i>	Basiskenntnisse, 2 Jahre AHS, Auslandsfamulatur
<i>Kroatisch</i>	Grundkurs

Persönliche Fähigkeiten und Interessen

<i>Hobbys</i>	Basketball, Segeln (B3-Lizenz), Kitesurfen, Klettern, Schifahren und -touren, Golf, Gitarre, Reisen
<i>Med. Zusatzkenntnisse</i>	Rettungssanitäter beim Roten Kreuz (Mittwoch-Nacht) Organisation des Forschungsaustausches für die AMSA