

Diplomarbeit

Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen und dessen Spätfolgen

eingereicht von

Julia Wimmer

Geb. Dat.: 23.06.1987

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. Siegfried Gallist

Ort, Datum

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am

Unterschrift:.....

DANKSAGUNGEN

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Univ. Prof. Dr. Gallistl für die Betreuung und seine Unterstützung während des Schreibens meiner Diplomarbeit bedanken. Er war mir immer eine große Hilfe, wenn mir etwas unklar war und beantwortete meine Fragen stets bereitwillig.

Desweiteren war für mich die Möglichkeit, in meiner Diplomarbeit die Fachrichtungen Pädiatrie mit innerer Medizin zu kombinieren, ein großer Vorteil und ich bin sehr dankbar, dass Herr Prof. Gallistl mit meiner Themenwahl einverstanden war.

Besonderen Dank möchte ich meinen Eltern ausdrücken, die mich während des gesamten Studiums bedingungslos unterstützt haben. Ohne ihre emotionale Unterstützung wäre mir das Studium nicht möglich gewesen.

KURZFASSUNG

Der Diabetes mellitus Typ- 1 entsteht durch Zerstörung der β - Zellen der Langerhansschen Inseln der Bauchspeicheldrüse. Er wird auch als insulinabhängiger Diabetes mellitus bezeichnet. Bei dieser Form des Diabetes werden durch autoimmunologische Prozesse die insulinproduzierenden Betazellen der Bauchspeicheldrüse zerstört, wobei es zu einem relativen, später totalem Insulinmangel kommt. Der Diabetes mellitus Typ- 1 ist die häufigste Diabetesform in der Kindheit und Jugend. Er kann sich aber auch in jedem Lebensalter manifestieren. Ca. 5 – 10 % aller Diabetes PatientInnen sind Diabetes mellitus Typ- 1 Fälle. Die Entzündungsursache der Langerhansschen Inseln ist bisher nicht vollständig geklärt. Sicher ist, dass Genetik, Ernährung und Infektionen bei autoimmunologischen Prozessen eine entscheidende Rolle spielen.

Die diabetischen Folgeerkrankungen und hier im Besonderen die diabetischen Spätkomplikationen sind entscheidend für die Prognose der an Diabetes erkrankten Kinder und Jugendlichen. Die Makroangiopathie ist die Erkrankung der großen arteriellen Gefäße. Die Mikroangiopathie als vaskuläre Erkrankung kleiner Gefäße manifestiert sich am Auge als Retinopathie, an der Niere als Nephropathie und am Nervensystem als Neuropathie. Die diabetische Mikroangiopathie entwickelt sich langsam, wobei dysfunktionale Organschäden nach 10 bis 15- jähriger Diabetesdauer in Erscheinung treten. Die Makroangiopathie, die Atherosklerose der großen Gefäße, beginnt bereits in der Kindheit. Begleitende Risikofaktoren wie Hypertonie und Hyperlipidämie beschleunigen den Prozess und müssen bei der Behandlung berücksichtigt werden. Entscheidend ist, dass schon zu Beginn der Behandlung und der Betreuung eine qualitativ hochwertige Diabetes Einstellung erreicht werden muss, was einerseits für das psychische und physische Wohlbefinden und die somatische Entwicklung der PatientInnen entscheidend ist, andererseits aber bereits die optimale Prävention der diabetischen Folgeerkrankungen und Spätkomplikationen darstellt. Das heißt Prävention und Behandlung der diabetischen Folgeerkrankungen beginnen in der Kindheit mit der Manifestation des Diabetes.

ABSTRACT

Type 1 diabetes results from the destruction of β -cells in the Langerhans' islets of the pancreas. It is also referred to as insulin-dependent diabetes mellitus. In such a case of diabetes, the insulin-producing β -cells of the pancreas are destroyed by autoimmune mechanisms, which initially lead to a relative shortage and later absolute loss of insulin secretion. Type 1 is the most common form of diabetes affecting children and adolescents, but can manifest itself at any age. Approximately 5 to 10 % of all patients with diabetes mellitus are type 1 cases. The cause of inflammation in the islet cells is still not fully understood. It seems certain, that genetics, nutrition and infections play a decisive role in the autoimmune process.

The health conditions referred to as diabetic complications are of greatest relevance for the prognosis of children and adolescents with diabetes. Macroangiopathy is arteriosclerosis of larger arterial vessels. Microangiopathy as arteriolosclerosis in small vessels afflicts the eye as retinopathy, the kidneys as nephropathy and the nervous system as neuropathy. Diabetic microangiopathy develops slowly leading to organic dysfunctions after 10 to 15 years of manifest diabetes. Macroangiopathy starts earlier and faster. Additional risk factors, such as hypertension and hyperlipidaemia, quicken the process and need to be addressed by treatment. It is of greatest importance to reach near normal glycaemia as early as possible in order to improve physical and mental health as well as somatic development on one hand, and prevent diabetic complications on the other. This means that prevention and treatment of complications associated with diabetes must begin during childhood at the time of manifestation of the disease.

INHALTSVERZEICHNIS

Danksagungen	iii
Kurzfassung.....	iv
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis.....	xi
1 Einleitung	1
2 Methodenwahl.....	2
3 Diabetes mellitus Typ- 1	3
3.1 Definition	3
3.2 Klassifikation und Ätiologie.....	4
3.3 Epidemiologie.....	4
3.4 Ätiopathogenese des Typ- 1 Diabetes.....	5
3.4.1 Genetik und Vererbung	5
3.4.2 Multifaktorielle Genese – Umwelteinflüsse.....	5
3.5 Früherkennung und Diagnostik des Diabetes mellitus Typ- 1.....	7
3.5.1 Humorale Autoantikörper.....	7
3.5.2 Zelluläre Autoimmunität	8
3.5.3 Blutglukosemessung.....	8
3.5.4 Harnzuckermessung	9
3.5.5 Ketonkörpernachweis	10
3.5.6 HbA1c.....	10
3.5.7 Fruktosamin.....	11
3.5.8 Kontrollhäufigkeit des Blutzuckers	11

3.6	Klinische Symptome	12
3.7	Physiologie und Pathologie der Insulinsekretion.....	13
3.7.1	Aufbau des Pankreas	13
3.7.2	Feinbau	13
3.7.3	Insulinsynthese und Sekretion	14
3.7.4	Wirkung des Insulins	15
3.7.5	Insulinrezeptoren	16
3.7.6	Insulindegradation	17
3.8	Glukosehomöostase	17
3.9	Akutkomplikation - Diabetische Ketoazidose	19
3.9.1	Entstehung eines Hirnödems bei DKA.....	21
4	Behandlung des Diabetes mellitus Typ- 1	23
4.1	Konventionelle oder intensivierte Insulintherapie	23
4.2	Insulinarten	24
4.3	Intravenöse Insulintherapie	25
4.4	Kombinationsinsuline	25
4.5	Kurzwirksame Insuline und Insulinanaloge.....	25
4.6	Langwirksame Insuline und Insulinanaloge	26
4.7	Kombinationstherapie mit Metformin	26
4.8	Möglichkeiten der Insulinverabreichung	27
4.9	Nebenwirkungen.....	28
5	Ernährungsmanagement	30
6	Folgeerkrankungen, Spätkomplikationen und Prognose des Diabetes Typ-1	31
6.1	Diabetesspezifische Mikroangiopathie	32
6.1.1	Diabetische Nephropathie	33
6.1.2	Diabetische Retinopathie und Makulopathie.....	36
6.1.3	Diabetische Neuropathie.....	41

6.1.4	Diabetisches Fußsyndrom	43
7	Psychosoziale Aspekte	45
8	Diskussion	46
9	Literaturverzeichnis.....	48

GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN

DCC- Trial	Diabetes Control and Complications Trial
DKA	Diabetische Ketoazidose
EDIC- Trial	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
ELISA	Enzyme – Linked Immunosorbent Assay
GADA	Autoantikörper gegen Glutaminsäure-Decarboxylase
GIP	Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid
GLP – 1	Glucagon-like Peptide 1
HLA - System	Humanes Leukozytenantigen-System
IA2A	Autoantikörper gegen Tyrosinphosphase
IAA	Insulinautoantikörper
ICA	Inselzellantikörper
PNS	Peripheres Nervensystem
RIA	Radioimmunassays
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb.1: Necrobiosis lipoidica

[URL: <http://dermnetnz.org/dermal-infiltrative/necrobiosis-lipoidica.html>, 09.06.2012]

Seite 29

Abb.2: Proliferative diabetische Retinopathie

[URL: http://www.eyenet-aachen.de/pdf/diabetische_retinopathie.pdf , 09.06.2012]

Seite 38

Abb.3: Diabetisches Fußsyndrom

[URL: <http://gefaesszentrum-bremen.de/lexikon/images/diabetisches-fusssyndrom.jpg>,
09.06.2012]

Seite 44

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Diabetes mellitus Blutglukosegrenzwerte nach WHO 2006 [5].
Seite 3

Tabelle 2: Werte für die Qualität der Blutzuckereinstellung [25].
Seite 9

Tabelle 3: Werte für die Einschätzung des HbA1c [30].
Seite 11

Tabelle 4: Direkte und indirekte Kriterien für die Diagnose eines symptomatischen Hirnödems [53].
Seite 21

Tabelle 5: Empfehlungen zur konventionellen oder intensivierten Insulin Therapie [54, 55].
Seite 23

Tabelle 6: Stadieneinteilung der diabetischen Nephropathie [73, 74].
Seite 34

Tabelle 7: Stadien der nicht proliferativen Retinopathie nach DDG 2000 [82].
Seite 37

Tabelle 8: Arten der Makulaödeme [82].

Seite 39

Tabelle 9: Klassifikation der diabetischen Neuropathie. Zitat der DDG [85].

Seite 41

1 EINLEITUNG

Der Diabetes mellitus Typ- 1 ist charakterisiert durch einen Zerstörungsprozess der β - Zellen, meist durch eine autoimmunologische Erkrankung, die durch das Vorhandensein von Autoimmunmarkern (Inselzellantikörpern – ICA, Insulinautoantikörper – IAA, Autoantikörper gegen Glutaminsäure- Decarboxylase – GADA, Autoantikörper gegen Tyrosinphosphase IA 2) begleitet sind. Er entspricht ca. maximal 10 % aller Diabetes Erkrankten [1].

Genetik, exogene Faktoren wie Virusinfektionen und Ernährungsfaktoren sind mitverantwortlich für den autoimmunologischen Zerstörungsprozess wobei alle Faktoren nicht bekannt sind. Der Diabetes mellitus Typ- 1 tritt hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen sowie im jungen Erwachsenenalter auf, kann aber prinzipiell in jedem Alter auftreten [2].

Mikro und makrovaskuläre Folgeerkrankungen sind die gefürchteten Langzeitfolgen des Typ- 1 Diabetes und haben enorme medizinische und gesundheitspolitische Folgen und große Bedeutung für die Betroffenen. Durch die Möglichkeit einer beinahe normoglykämischen Diabeseinstellung von Geburt an, hat sich die Prognose von Kindern und Jugendlichen mit Typ- 1 Diabetes deutlich verbessert und ist auch als Prävention der diabetischen Folgeerkrankungen zu sehen. Die Makroangiopathie entspricht einer raschen Arteriosklerose der großen arteriellen Gefäße mit den Folgen wie Herzinfarkt und Herzinsuffizienz bei KHK, apoplexia cerebri bei cerebrovaskulärer Erkrankung, Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten bei PAVK .Die diabetische Mikroangiopathie als vaskuläre Folgeerkrankung der kleinen Gefäße hat die diabetische Makulo - und Retinopathie mit Erblindung , die diabetische Nephropathie mit terminaler Niereninsuffizienz und Nierenersatztherapie sowie die diabetischer Neuropathie mit zum Beispiel intractablen Schmerzen als mögliche Konsequenz [3].

2 METHODENWAHL

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, einen Überblick über die Krankheit „Diabetes mellitus Typ- 1“ bei Kindern und Jugendlichen zu geben und die möglichen Spätfolgen aufzuzeigen. Der erste Teil beschäftigt sich mit der Ätio- und Pathogenese der Erkrankung sowie mit den Symptomen und Behandlungsstrategien bei jungen Patienten. Im zweiten Abschnitt wird auf Spätkomplikationen näher eingegangen und Präventionsmaßnahmen besprochen.

Es handelt sich bei dieser Diplomarbeit um eine Literaturlarbeit. Die Literaturrecherche wurde hauptsächlich mit Hilfe der Datenbank PubMed mit dem Suchbegriff „Diabetes mellitus Type 1“ durchgeführt. Es wurde darauf Wert gelegt, wissenschaftliche Studien aus den letzten Jahren als Informationsquelle zu verwenden, um zu gewährleisten, dass die aktuellsten und neuersten Erkenntnisse über die Erkrankung zusammengetragen werden.

Zusätzlich standen diverse pädiatrische Journals sowie Bücher der Kinder- und Jugendheilkunde sowie auch spezielle Bücher, die sich mit dem Thema Diabetes mellitus befassen, zu Verfügung.

3 DIABETES MELLITUS TYP- 1

3.1 DEFINITION

Unter dem Begriff „Diabetes mellitus Typ- 1“ versteht man eine Störung des Stoffwechsels bei Kindern und jungen Erwachsenen. Das Hauptsymptom dieses Krankheitsbildes ist die Hyperglykämie, welche durch eine verminderte bis fehlende Insulinsekretion, verursacht durch die Zerstörung der insulinproduzierenden β - Zellen des Pankreas, bedingt ist. Dadurch kommt es zu einer Beeinträchtigung des Saccharid-, Lipid- und Proteinstoffwechsels, welche langfristig zu massiven Organschädigungen bis hin zum Organversagen führen kann. Zu unterscheiden sind diesbezüglich die Mikroangiopathie von der Makroangiopathie. Bei der Mikroangiopathie sind die kleinen Blutgefäße betroffen, was u.a. zu einer Erkrankung der Augen, Nieren und Nerven führt. Weiters beschleunigt der gestörte Zuckerstoffwechsel die Entstehung von Arteriosklerose an den großen Gefäßen (Makroangiopathie) [4].

Empfehlungen bezüglich der Blutglukosegrenzwerte für die Bestimmung des Diabetes mellitus nach WHO 2006:

	Nüchtern - Plasma venös [mmol/l (mg/dl)]	2 h nach 75g Glukose per os [mmol/l (mg/dl)]
Normal	<6.1 (<110)	<7.8 (<140)
Gestörte Glukosetoleranz (IGT)	<7.0 (<126)	≥ 7.8 (≥ 140)
Gestörte Nüchternglukose (IFG)	≥ 6.1 (≥ 110) <6.9(<125)	<7.8 (<140)
Diabetes mellitus	≥ 7.0 (≥ 126)	≥ 11.1 (≥ 200)

Tabelle 1: Diabetes mellitus Blutglukosegrenzwerte nach WHO 2006 [5]

3.2 KLASSIFIKATION UND ÄTIOLOGIE

Bis zum Jahr 1997 wurde der Diabetes mellitus nach Art der Behandlung eingeteilt. Diese überholte Klassifikation wurde 1999 durch die bis heute gültige Einteilung, die unter Berücksichtigung der Ursache der Erkrankung zustande kommt, von der WHO veröffentlicht. Die in vier Kategorien unterteilte Klassifikation besteht aus der Unterscheidung von Typ- 1 Diabetes, Typ- 2 Diabetes, weitere spezifische Diabetes Typen und Gestationsdiabetes [1].

Der Typ -1 Diabetes wird dann diagnostiziert, wenn es zu einer Zerstörung der β - Zellen des Pankreas mit Ketoazidoseneigung kommt, hauptsächlich bedingt durch Autoimmunprozesse. Am häufigsten tritt diese Form des Diabetes bei Kindern und Jugendlichen auf, die letztendlich in einem absoluten Insulinmangel resultiert. Die Autoantikörper ICA, IAA, GADA und IA2A können bei PatientInnen, die an Typ -1 Diabetes erkrankt sind, in 85-90% der Fälle nachgewiesen werden [6].

3.3 EPIDEMIOLOGIE

Der Diabetes mellitus stellt eine der häufigsten Erkrankungen weltweit dar, wobei allerdings nur 5-10% der Betroffenen an Diabetes mellitus Typ -1 erkranken [7]. Der Rest entfällt auf Diabetes mellitus Typ -2. In den letzten Jahrzehnten konnte man eine enorme Zunahme der Neuerkrankungen des Typ -1 vermerken. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass dieser Diabetes Typ während des ersten Lebensjahres auftritt. Die Häufigkeitsgipfel liegen um das 4. und 10. bis 14. Lebensjahr. Beachtenswert dabei ist, dass die Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen ausgeprägte regionale Unterschiede aufweist. So ist die jährliche Inzidenzrate für Typ-1 Diabetes am höchsten in Schweden und in Sardinien (Italien), am niedrigsten in den ostasiatischen Ländern wie Korea und Japan [8].

3.4 ÄTIOPATHOGENESE DES TYP- 1 DIABETES

3.4.1 GENETIK UND VERERBUNG

Aktuelle Studien belegen, dass es sich bei der Entstehung des Diabetes mellitus Typ- 1 um ein multifaktorielles Geschehen handeln muss. Das bedeutet, dass sowohl genetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse für die Entstehung dieser Erkrankung eine wichtige Rolle spielen. In den letzten Jahren konnten mehr als 26 verschiedene Genloci dem Diabetes Typ- 1 zugeordnet werden [9]. Insbesondere auf dem kleinen Arm des Chromosoms 6 (p21.3), in der HLA- Region, befinden sich die am stärksten mit Diabetes mellitus assoziierten Gene. Die HLA – Klasse – II- Loci HLA- DRB1 und DQB1 sind bestimmende Diabetes- prädisponierende Lokalisationen [10].

Es wurde erforscht, dass das Risiko an Diabetes Typ - 1 durch Vererbung zu erkranken gering ist und bei Verwandtschaftsverhältnissen 1.Grades bei DiabetikerInnen nur bei ca. 10 % liegt. Ausnahmen sind Kinder, deren beide Elternteile an Typ- 1 Diabetes leiden. Hier beträgt das Erkrankungsrisiko 20- 40%. Bei Geschwistern weisen eineiige Zwillinge eine maximale Konkordanz von 30 – 40 % auf [2].

3.4.2 MULTIFAKTORIELLE GENESE – UMWELTEINFLÜSSE

Dass es sich bei der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ- 1 nicht ausschließlich um eine genetische Ursache handeln kann, wird ersichtlich, wenn man Studien von eineiigen Zwillingen betrachtet. Diese zeigen, dass monozygote Zwillinge gemeinsam nur zu ca. 35 – 50% einen Diabetes entwickeln [11]. Weiters ist zu beachten, dass bei der Manifestation regionale Unterschiede auftreten, die nicht durch Genetik allein erklärbar sind. Es kristallisiert sich ein Nord- Süd Gefälle heraus, wobei Finnland die höchste Inzidenzrate mit 1.5 % aufweist. Andere südlichere sowie subtropische Länder zeigen eine deutlich niedrigere Neuerkrankungsrate. Zudem steigen die Neuerkrankungen der Folgegenerationen mit Migrationshintergrund, die aus Regionen mit wenig in Gebiete mit hoher Inzidenzrate ziehen und gleichen sich an die höhere Inzidenzrate an [12].

Es wird diskutiert, in wie weit Viren bei der Entstehung des Diabetes Typ- 1 eine Rolle spielen. Vor allem nach einer intrauterinen Rötelininfektion erkranken 50% der Kinder, die eine Rötelnembryopathie entwickeln, an Typ -1 Diabetes.

Viren sind aber auch in der Lage β - Zellen auf direktem Weg zu eliminieren. Dies würde aber nur kurzfristig zu einem Diabetes führen und ist zudem äußerst selten beobachtet worden [11].

Auch Coxsackie - B4 Viren stehen in Verdacht die Krankheit auszulösen, wobei es noch keine stichhaltigen Beweise dafür gibt. Hypothesen besagen, dass es sich bei der Entstehung der Krankheit um eine autoimmunologische zusammen mit einer virale Genese handeln könnte. Die Schädigung der Zellen durch Viren führt zu einer lokalen Immunantwort unter anderem mit der Beteiligung von Zytokinen, wie dem α - und γ -Interferon, welche eine antivirale Wirkung besitzen. Die Zytokine provozieren Abwehrreaktionen des Immunsystems gegen das Virus. Es wird vermutet, dass eben diese Zytokine auch eine autoimmunologische Reaktion in genetisch prädispositionierten Menschen auslösen können, in deren Folge es zur Zerstörung der β - Zellen des Pankreas kommt. Es wäre möglich, dass bestimmte Viren über ähnliche Antigene verfügen wie die β - Zellen, so dass das Immunsystem neben den Viren auch die β - Zellen angreift und schwer schädigt. Dies wird als „molecular mimicry“ bezeichnet. Eine andere Theorie besagt, dass die Viren die β - Zellen des Pankreas zur Bildung von Antigenen veranlassen, die vom Immunsystem als fremd erkannt werden und diese somit im Rahmen einer Autoimmunreaktion zerstört werden. [13 ,14].

Auch die Ernährung soll eine Rolle bei der Entwicklung von Diabetes bei Kindern spielen. Die Ergebnisse der Studien sind aber widersprüchlich. Sowohl die zu kurze Stilldauer von unter 3 Monate alten Säuglingen, als auch die Nahrungsergänzung von Kuhmilch unter dem 4. Lebensmonat könnten für die Auslösung der autoimmunologischen Zerstörung der β - Zellen verantwortlich sein, obwohl der sichere Beweis dafür nicht erbracht werden konnte. Von Nitrat und dessen Abbauprodukt Nitrit wird angenommen, dass es sich schädlich auf die Betazellen auswirkt [15]. Auch das Weizenprotein Gluten wird als diabetogene Ursache genannt [16].

Als Diabetes Typ- 1 protektive Faktoren konnten in Studien Vitamin D sowie Fischöl beschrieben werden. Vitamin D weist eine immunmodulatorische Wirkung auf und könnte sich zu einer Prävention gegen die Entstehung einer Inselzellautoimmunität entwickeln. In einer finnischen Studie mit 10.821 Kindern ausgehend vom Zeitpunkt der Geburt bis zum ersten Lebensjahr, die regelmäßig 2000 IE Vitamin D einnahmen, konnte eine Risikoreduktion für die Entstehung von Diabetes mellitus Typ- 1 festgestellt werden [17].

Die Einnahme von Fischöl während der Schwangerschaft könnte das diabetogene Risiko auch enorm reduzieren. Fischöl enthält neben Vitamin D langkettige Fettsäuren, die eine antiinflammatorische Wirkung besitzen. Dadurch kann es zu einer Stärkung des Immunsystems kommen, welche sich positiv auf prädispositionierte Kinder auswirkt [18].

3.5 FRÜHERKENNUNG UND DIAGNOSTIK DES DIABETES MELLITUS TYP- 1

Zum Zeitpunkt des Auftretens der klinischen Zeichen des Diabetes Typ- 1 sind nur mehr 10 bis 20 % der Inselzellen, die im Pankreas Insulin produzieren, noch aktiv. Der Rest der Zellen wurde bereits durch autoimmunologische Prozesse zerstört. Bevor das klinische Erscheinungsbild der Erkrankung sichtbar wird und es zur Manifestation des Typ- 1 Diabetes kommt, laufen asymptomatische Prozesse im Pankreas ab, die als prädiabetisches Stadium bezeichnet werden [19].

3.5.1 HUMORALE AUTOANTIKÖRPER

Um einen Diabetes mellitus Typ- 1 im prädiabetischem Stadium zu diagnostizieren, macht man sich die Präsenz von humoralen Autoantikörpern zunutze, die auch für die Differentialdiagnose von Diabetes mellitus Typ -1 von Relevanz sind. Für die Diagnostik eignen sich Inselzellantikörper (ICA), welche in Insulinautoantikörper (IAA), Antikörper gegen die 65 kDA Isoform von Glutamatdecarboxylase (GAD) und Thyrosinphosphatase IA-2A differenziert werden [20].

Es wird empfohlen, Verwandte von Typ -1 DiabetikerInnen mit erhöhtem Risiko, auf die oben genannten Antikörper zu testen. Einer deutschen Studie zu Folge, bei der rund 350 Kinder kurz nach Manifestation des Diabetes getestet wurden, konnte bei mehr als 15 % der Probanden die Antikörper IAA, GAD und IA-2A nachgewiesen werden. Mindestens ein Antikörper konnte bei 92% festgestellt werden [21].

IAA richten sich gegen das vom Körper produzierte Insulin und können mittels Radioimmunassays bestimmt werden. Besonders bei Kindern mit Diabetes, die das 5. Lebensjahr noch nicht erreicht haben, gelingt es diesen Antikörper bei fast 100% nachzuweisen. Der das β - Zellautoantigen angreifende GAD- Antikörper wird mit Hilfe von RIA und ELISA bestimmt und kann bei bis zu 70% der PatientInnen zum Manifestationszeitpunkt des Diabetes festgestellt werden [22].

3.5.2 ZELLULÄRE AUTOIMMUNITÄT

Zu der zellulären Autoimmunität gehören T- Lymphozyten, welche im Gegensatz zu den humoralen Autoantikörpern direkt an der Zerstörung der β - Zellen des Pankreas beteiligt sind. Es wird angenommen, dass die entzündlichen und lytischen Eigenschaften der

T- Lymphozyten zu einer schweren Schädigung der Inselzellen führen. Natürlich wäre es sinnvoll, die T-Lymphozyten als Prädikation für RisikopatientInnen zu verwenden. Bis heute gibt es allerdings massive Schwierigkeiten, die für die Entwicklung von Typ -1 Diabetes relevanten von den pathogenetisch nicht relevanten T- Lymphozyten zu unterscheiden. Daher spielt die Bestimmung der T- Lymphozyten in der Früherkennung des Diabetes mellitus momentan keine Rolle [23].

3.5.3 BLUTGLUKOSEMESSUNG

Durch die Blutglukosemessung kann die momentane Stoffwechsellage genau erfasst werden. Das Kontrollieren der Zuckerwerte im Blut kann problemlos mit Hilfe von speziellen Messgeräten von zu Hause aus durchgeführt werden. Natürlich muss der Zuckerwert im Blut mehrmals pro Tag gemessen und dokumentiert werden, damit man angemessene therapeutische Maßnahmen einleiten kann, die vom behandelnden Arzt/Ärztin beobachtet und kontrolliert werden. Bei den Blutglukoseeinzelswertbestimmung unterscheidet man bei den Messgeräten zwischen zwei Gerätetypen: den Reflektometer und die Blutglukosesensoren. Gemessen wird aus Kapillarblut, welches meistens aus der Fingerbeere oder dem Ohrläppchen mit Hilfe von Einmallinganzetten entnommen wird. Weiters besteht die Möglichkeit einer kontinuierlichen Zuckermessung durch minimal invasive und nicht invasive Geräte [24].

BZ - Kontrolle	Stoffwechsel normal	Einstellung des Stoffwechsels gut	Einstellung des Stoffwechsels mäßig	Einstellung des Stoffwechsels schlecht
Präprandial/ Nüchtern BZ mmol/l mg/dl	3,6-5,6 65-100	5-8 90-145	> 8 > 145	> 9 > 162
Postprandial BZ	4,5-7,0 80-126	5-10 90-180	10-14 180-250	> 14 > 250
BZ in der Nacht	3,6-5,6 65-100	4,5-9 80-162	< 4,2 oder > 9 < 75 oder > 162	< 4,0 oder > 11 < 70 oder > 200

Tabelle 2: Werte für die Qualität der Blutzuckereinstellung [25].

3.5.4 HARNZUCKERMESSUNG

Bei der Harnglukosemessung macht man sich zu Nutze, dass bei einem Zuckerwert ab ca. 180 mg/dl die Niere Glukose nicht mehr vollständig aufnehmen kann. Dadurch wird Glukose über den Harn ausgeschieden. Diese Messmethode ist eher in wirtschaftlich schlechter gestellten Ländern auf Grund der niedrigeren Kosten in Verwendung. Erwähnt muss werden, dass die Korrelation der Harnzuckerwerte mit der Blutzuckerwerten unsicher ist. Außerdem kann sie weder eine Hypoglykämie noch das Ergebnis der Therapie gegen Hypoglykämie darstellen [26].

3.5.5 KETONKÖRPERNACHWEIS

Tritt ein Glukosemangel in der Zelle auf, werden Triglyzeride gespalten. Die entstandenen Fettsäuren werden teilweise in der Leber zu Ketonkörpern verwandelt. Dabei unterscheidet man die Ketonkörper β - Hydroxybuttersäure, Azetessigsäure und Azeton. Hydroxybuttersäure wird im Blut, Azetessigsäure und Azeton im Urin nachgewiesen [27].

Das Auftreten einer Hyperketonämie zusammen mit Ketonurie spricht für eine Hyperglykämie, dem Mangel an Insulinzufuhr, unzureichende Nahrungsaufnahme, Verschlechterung des Gesundheitszustands bei Krankheit sowie einer drohenden Ketoazidose. Man kann Ketone sowohl im Urin als auch im Blut nachweisen, wobei sich aber gezeigt hat, dass die von PatientInnen durchgeführte Blutketonbestimmung effektiver ist als der Urinketonnachweis in Bezug auf die schnelle Erkennung einer Stoffwechselentgleisung. Allerdings ist die Blutketonbestimmung relativ teuer [28].

3.5.6 HbA1C

Mit der Messung des HbA1c ist man in der Lage eine exakte Aussage über die Qualität der Diabeteseinstellung zu tätigen. HbA1c wird gebildet, wenn sich Hämoglobin A₂ mit β -D-Glukose verbindet. Dieser Vorgang, bei dem Hämoglobin an Glukose gebunden wird, nennt man Glykierung. Mit dem HbA1c wird der mittlere Blutzucker der letzten sechs bis acht Wochen, was ungefähr der mittleren Lebensdauer eines Erythrozyten entspricht, bestimmt. Der HbA1c- Wert wird entweder mittels HPL -Kationenaustauschchromografie oder mittels Immunoassays ermittelt, wobei der Referenzwert für gesunde Menschen bei 4-6% liegt. Erniedrigte Messwerte können beispielsweise bei hämolytischen Anämien oder erhöhter Vitamin C Aufnahme vorkommen. Fehler bei der Bestimmung treten unter anderem auf, wenn man an einer chronischen Niereninsuffizienz oder pathologischen Veränderungen des Hämoglobins leidet oder Medikamentenabusus besteht. In diesem Fall kann es zu einer chemischen Veränderung des Hämoglobins und in weiterer Folge zu einem Messfehler kommen. Der HbA1c sollte bei Kindern und Jugendlichen mit Typ- 1 Diabetes alle 3 Monate kontrolliert werden [29].

BZ - Kontrolle	Stoffwechsel normal	Einstellung des Stoffwechsels gut	Einstellung des Stoffwechsels mäßig	Einstellung des Stoffwechsels schlecht
HbA1c	< 6,05	< 7,5	7,5-9,0	> 9

Tabelle 3: Werte für die Einschätzung des HbA1c [30].

3.5.7 FRUKTOSAMIN

Zur Vollständigkeit soll die Fruktosaminbestimmung noch kurz besprochen werden. Neben dem Hämoglobin werden Serumproteine ab einem gewissen Wert und einer längeren Dauer der Hyperglykämie glykolytisch. Dieser Prozess ist irreversibel und kann somit eine Aussage über die Höhe des Blutzuckerspiegels der letzten Wochen machen. Ungefähr 65% der Serumproteine bestehen aus Albumin und es wird somit zur Messung genutzt. Das glykierte Albumin hat eine Halbwertszeit von ungefähr drei Wochen, welche daher die Zeitspanne zur Evaluierung der Blutzuckereinstellung darstellt. Bei der Bestimmung des Wertes macht man sich zu Nutze, dass bei der Reaktion eines Proteins, in diesem Fall Albumin mit Glukose, Fruktosamine entstehen. Da sich allerdings gezeigt hat, dass sich die Bestimmung von Fruktosaminwerten bei Kindern mit Typ-1 Diabetes in den Ambulanzen nicht häufig genutzt wird, soll an dieser Stelle nicht näher darauf eingegangen werden [31].

3.5.8 KONTROLLHÄUFIGKEIT DES BLUTZUCKERS

Bei der Messung des Blutzuckerspiegels ist es entscheidend, dass der Zuckerwert in Abhängigkeit von der Insulininjektion sowie zur aufgenommenen Nahrung ermittelt wird.

Damit man weiß, welche Menge an Insulin zu spritzen ist, ist es wichtig, den Glukosewert im Blut vor dem Frühstück, Mittag- und Abendessen und am späten Abend zu messen. Der

Nüchternwert nach dem Aufstehen am Morgen stellt unter anderem einen wichtigen Kontrollwert dar, da man ausgehend von ihm Aussagen über die vergangene Nacht in Bezug auf eine mögliche Hypoglykämie oder die oftmals auftretende Morgenhyperglykämie treffen kann. Natürlich ist zu beachten, dass es sich bei den PatientInnen und dessen/deren Familien um eigenständig denkende Menschen handelt, die die Frequenz der Selbstkontrolle selbst bestimmen. Die Aufgabe des Arztes/ der Ärztin ist es, ihnen die Wichtigkeit der Messung verständlich zu machen und auf eine kontinuierliche Notierung der Werte zu bestehen. Dazu werden spezielle Protokollhefte von Pharmafirmen sowie in den Ambulanzen ausgegeben, welche die Protokollierung erleichtern sollen. Weiters sind in den letzten Jahren verschiedenen Software Programme entwickelt worden, welche die Zuckerwerte direkt elektronisch erfassen und graphisch und statistisch darstellen können [26].

3.6 KLINISCHE SYMPTOME

Die klinische Symptomatik steht im direkten Zusammenhang mit der Zerstörung der β -Zellen und dem daraus resultierendem Insulinmangels. Die katabole Stoffwechselentgleisung beinhaltet die Störung des Kohlenhydrat-, Fettstoff- und Proteinstoffwechsels. Aufgrund des fehlenden Insulins entsteht eine Hyperglykämie, welche eine erhöhte Serum- Osmolarität und Glukosurie zur Folge hat. Klinisch äußert sich diese durch eine pathologisch erhöhte Urinausscheidung, der Polyurie, sowie Polydipsie. Die durch den Insulinmangel ausgelöste Lipolyse verursacht eine starke Erhöhung der Cholesterinwerte im Körper. Dies führt häufig zur Entstehung einer Steatosis hepatis, der Fettleber. Aufgrund der vermehrten Produktion von Ketonkörpern in der Leber kann es zur Entwicklung einer Ketose mit dem typischen Acetongeruch in der Ausatemluft kommen. Hier zeigt sich Übelkeit und Erbrechen als Primärsymptomatik, die durch die Ketoazidose hervorgerufen wird. Bei Nichtbehandlung kann es zum ketoazidotischem Coma diabeticum und letztendlich zum Tod kommen [32].

Durch das Fehlen des Insulins im Blut wird auch vermehrt Protein abgebaut. Übersteigt dabei die Proteolyse die Proteinsynthese, äußert sich dieser katabole Prozess in allgemeiner Erschöpfung und Muskelschwäche [32].

Charakteristisch für Diabetes mellitus Typ- 1 ist der starke Gewichtsverlust, welcher durch die Stoffwechselstörung begründet ist und in ca. 90 % der Fälle beobachtet werden kann. Weiters klagen einige PatientInnen im Anfangsstadium des Diabetes über Sehbeeinträchtigungen. Es bilden sich osmotische Gradienten an den brechenenden Medien des Auges aus. Ursache ist der erhöhte Blutzuckerspiegel. Hierbei handelt es sich aber keinesfalls um eine diabetische Retinopathie, sondern eine vorübergehende Beeinträchtigung, die sich unter Therapie zurückbildet [32].

3.7 PHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE DER INSULINSEKRETION

3.7.1 *AUFBAU DES PANKREAS*

Die Bauchspeicheldrüse, das Pankreas, ist ein ca. 15 cm langes, keilförmiges Drüsenorgan. Es befindet sich auf Höhe des 1. bis 2. Lendenwirbels und liegt transversal zwischen dem Duodenum, welcher den Pankreaskopf umfasst und der Milz, im Retroperitonealraum. Die Oberfläche ist in Läppchen gegliedert. Das Pankreas wird in Caput, Corpus und Cauda pankreatis unterteilt. Längs durch das Organ verläuft der Ductus pancreaticus, der gemeinsam oder in unmittelbarer Nähe des Ductus choledochus über die Papilla duodeni major ins Duodenum mündet. Die Blutversorgung erfolgt durch die Arteria pancreaticoduodenalis superior sowie inferior und die Arteria splenica, welche teilweise anastomosieren. Über die Vena splenica und Vena mesenterica gelangt das venöse Blut in die Vena portae. Die Bauchspeicheldrüse wird sowohl von Sympathikus als auch Parasympathikus innerviert. Der Nervus vagus innerviert das Pankreas parasympathisch. Die sympathische Innervation wird von Nervenfasern der Plexus coelicus übernommen [33].

3.7.2 *FEINBAU*

Das Pankreas besteht sowohl aus exokrinen als auch aus endokrinen Anteilen. Der rein seröse exokrine Drüsenanteil ist für die Produktion von Verdauungsenzymen verantwortlich. Die Sekret produzierenden Zellen, die sich in diesem Bereich befinden, umgeben Drüsengänge, die Azini. Diese münden in lange Schaltstücke, welche sich wiederum in größere Ausführungsgänge fortsetzen. Der Ductus pancreaticus wird letztendlich von diesen Ausführungsgängen gebildet [22].

Die Verdauungsenzyme, welche über den Ductus pankreaticus in das Duodenum gelangen, setzen sich unter anderem aus proteolytischen Enzyme und Proteaseinhibitoren zusammen. Amylasen, Lipasen und Nukleasen, welche in aktiver Form abgesondert werden, können körpereigenes Gewebe nicht schädigen [3].

Den endokrinen Anteil des Pankreas bildet das Inselorgan, welches sich aus bis zu 1.5 Millionen Langerhans- Inseln zusammensetzt. Sie befinden sich im oder am Rand der exokrinen Läppchen. Hierbei handelt es sich um endokrine Epithelzellverbände, die mit nächstliegenden exokrinen Zellen in Verbindung stehen. Die von ihnen produzierten Proteohormone werden ins Blut abgeben. Man unterscheidet fünf verschiedene endokrine Zelltypen. Die α -Zellen produzieren Glukagon (ca. 20 % der Inselzellen), welches für die Glykogenolyse und die Glukoneogenese verantwortlich ist. Die Insulin produzierenden β -Zellen, die regelmäßig über das Organ verteilt sind, machen bis zu 80% der Zellen im Inselorgan aus. Insulin treibt die Glykogensynthese in der Leber und quergesteiften Muskulatur voran und senkt den Zuckergehalt im Blut. δ -Zellen stellen Somatostatin her, welches die Ausschüttung von Insulin und Glukagon hemmt. Sie machen nur ca. 5 % aller endokrinen Zellen aus. PP- Zellen sind die Produzenten von pankreatischem Polypeptid. Als weitere Zelltypen sind noch D1- Zellen und G- Zellen zu erwähnen, auf die speziell aber nicht näher eingegangen werden soll [34].

3.7.3 INSULINSYNTHESE UND SEKRETION

Das Proteohormon Insulin, welches in den β - Zellen des Pankreas gebildet wird, spielt eine entscheidende Rolle bei der Steuerung des Glukosespiegels im Blut und dessen Konzentration im Gewebe. Der Mangel oder das komplette Fehlen des Insulins sind verantwortlich für die Pathophysiologie des Diabetes mellitus, da das Insulin als einziges Hormon in der Lage ist, den Glucosewert im Blut zu senken. Die genetische Information des Insulins befindet sich beim Menschen auf Chromosom 11 und wird ausschließlich in den β - Zellen der Langerhans Inseln der Bauchspeicheldrüse gebildet. Es besteht aus 51 Aminosäuren. An Ribosomen wird die mRNA translatiert und das Präproinsulin gebildet. Das Proinsulin entsteht durch Abspaltung vom Präproinsulin, welches im Golgi – Apparat gespeichert wird. Bei Bedarf spaltet sich das C- Peptid des Proinsulins durch spezifische Peptidasen ab und dadurch hat das Insulin seine endgültige strukturelle Form angenommen. Das doppelkettige Insulin enthält jetzt eine A- und B- Kette, die durch zwei Disulfidbrücken kovalent miteinander verbunden sind [35].

Stimulanzen, welche die Ausschüttung von Insulin bewirken, sind Glukose, Gastrin Sekretin, Aminosäuren wie Arginin und Leucin, freie Fettsäuren und Ketonkörper. Auch Inkretine wie GLP – 1 und GIP sowie verschiedene Steroide sind für die Sekretion verantwortlich. Als Inhibitoren wirken Adrenalin, Noradrenalin, Somatostatin und Galanin [36].

Leber, Fett- und Muskelgewebe sind insulinabhängig, was bedeutet, dass durch Insulin die benötigte Glukose aufgenommen werden kann. Dagegen ist im peripheren und zentralen Nervensystem sowie in der Nieren und den Erythrozyten Insulin für die Glukoseaufnahme nicht notwendig [37].

Die Insulinfreisetzung erfolgt pulsatil, wobei schnelle Insulinausschüttungen alle 8-15 Minuten von langsameren, ultradianen von 80- 150 Minuten unterschieden werden. Insulin wird nach der Aufnahme von Nahrung in verschiedenen Phasen ausgeschüttet. Steigt der Zuckerspiegel im Blut akut an, kommt es zur einer schnellen Freisetzung des Insulins aus den β - Granula. Bei anhaltender und massiverer Glukose- und Kohlenhydrataufnahme wird Insulin abhängig von der Zufuhr ausgeschüttet. Weiters gibt es noch die sogenannte Desensibilisierungsphase, bei der die Ausschüttung von Insulin über mehrere Stunden plateauartig anhält [38].

3.7.4 WIRKUNG DES INSULINS

Insulin ist dafür zuständig, den Glukosespiegel im Blut innerhalb eines Bereichs von 60- 160 mg/dl (3,3-8,9 mmol/l) gleichmäßig zu halten, wobei dessen Ausschüttung durch Glukose am stärksten gereizt wird. Die Halbwertszeit beträgt zwischen 4 – 6 min und folglich sehr kurz. Es fungiert als anaboles Hormon, was bedeutet, dass es die Speicherung von Stoffwechselprodukten fördert und dessen Abbau im Körper hemmt. Insulin wird benötigt, um Glukose, Fett- und Aminosäuren in die Zelle zu befördern. Durch Insulin wird die Herstellung von Glykogen, Lipiden und Proteinen eingeleitet. Es gewährleistet die Aufrechterhaltung des Zuckerspiegels im Blut, in dem es in Muskulatur und Fettgewebe die Aufnahme von Glukose in die Zelle sowie die Glykogensynthese sicherstellt. Weiters wird die Lipogenese angeregt, die Lipolyse im Fettgewebe sowie die Glukoneogenese und Glykogenolyse in der Leber inhibiert. Die Einschleusung von Glukose in die Zellen von Muskel und Fettgewebe wird durch Insulin gefördert [39].

Das Carrier-Protein GLUT 4 dient als Glukosetransporter der Zellen. Insulin steigert die Glukoseaufnahme, indem es GLUT 4 zur Translokation aus dem intrazellulären Bereich an die Zelloberfläche bewegt [39].

Da ZNS und PNS als auch Nieren und Erythrozyten insulinunabhängig sind, findet bei Ausbleiben der enteralen Glukosezufuhr durch Anregung von Glukagon eine gesteigerte Glykogenolyse und später Glukoneogenese in der Leber statt. Durch diese Maßnahmen bleibt der Zuckergehalt im Blut gleich, obwohl keine Nahrung wie beim Fasten oder Hungern zugeführt wird. Aufgrund des gesunkenen Insulinspiegels wird die Lipolyse im Fettgewebe weniger gehemmt und die dadurch freigewordenen Fettsäuren und Ketonkörper dienen als Energiequelle für den Organismus. Trotz der hohen Anzahl an Ketonkörper kommt es beim gesunden Menschen allerdings nicht zur Ausbildung einer manifesten Ketoazidose [40].

3.7.5 *INSULINREZEPTOREN*

Insulin bindet mit Hilfe des Insulinrezeptors an Zielzellen, um seine Wirkung freizusetzen. Die spezifischen Rezeptoren für Insulin befinden sich an verschiedenen Zellmembranen, die hauptsächlich an Muskel-, Fett- Leber und Blutzellen vorkommen. Zusammengesetzt werden sie aus dimeren α - und β - Untereinheiten, die über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Hierbei liegt die α - Untereinheit extrazellulär und dient als Andockstelle für das Insulinmolekül. Die transmembranöse, überwiegend intrazellulär lokalisierte β – Untereinheit besitzt die Teilfunktion einer Tyrosinkinase. Das bedeutet, dass es bei Insulinbindung zur Autophosphorylierung der Tyrosinreste kommt. Dadurch wird die Tyrosinkinase ausgelöst, welche das Insulinsignal verstärkt, indem sie Phosphorylierungskaskaden startet. Bei diesen Signalkaskaden haben die Insulinrezeptorsubstrate IRS 1-4 eine entscheidende Rolle. Durch sie werden verschiedene Signalübermittlungen ausgelöst, die unter anderem die Glukosetransporter in insulin sensitiven Zellen aktivieren. Bei Diabetes mellitus Typ- 1 tritt eine Prärezeptorstörung auf, welche durch den letztendlich totalen Insulinmangel bedingt ist [39].

3.7.6 INSULINDEGRADATION

Alle Zellen, welche eine Sensibilität auf Insulin aufweisen, besitzen das „Insulin – degrading Enzyme“ (IDE). Nach Andockung an den Rezeptor kann Insulin auf verschiedene Wege degradiert werden. Entweder durch IDE, welches sich in der Zellmembran befindet oder indem es durch Endozytose ins Innere der Zelle geschleust wird und dort letztendlich abgebaut wird. Möglich ist auch Zurückgabe des Insulins in die Zirkulation. Der Abbau erfolgt in mehreren Schritten. Zuerst wird, eingeleitet durch IDE, die β - Kette abgespalten und die Disulfidbindungen gelöst. Proteolytische Enzyme übernehmen den weiteren Abbau und es erfolgt die Ausscheidung über die Niere [41].

3.8 GLUKOSEHOMÖOSTASE

Entscheidend für die Glukosehomöostase ist das Gegenspiel von Insulin und Glukagon. Nur durch den Antagonismus dieser beiden Hormone ist eine konstante Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels möglich. Das einkettige Peptid Glukagon wird hauptsächlich in den α –Zellen des Pankreas aus Proglukagon synthetisiert. Bei normaler Ernährung bleibt die Ausschüttung von Glukagon konstant mit 0,10- 0,15 mg und wird unter anderem von cholinergen, α - und β - adrenergen sowie dopaminergen Agonisten gefördert [42].

Weitere Stimulatoren sind nervöse Agonisten wie Nervus vagus und Nervus splanchnikus und Hormone wie beispielsweise Cholezystokinin, Gastrin und Sekretin [43]. Auch ein zu niedriger Blutzuckerspiegel oder proteinreicheres Essen führt zur Sekretion. Ausschlaggebend für eine stoffwechselangepasste Insulin- Glukagon Sekretion ist die Durchblutung auf Grund der speziellen Struktur der Inselorgane im Pankreas. Das arterielle Blut fließt hier vom β - zellreichen Kern zum α - zellreichen Randsaum. Die Hormone gelangen dann über das Portalvenenblut in die Leber. Das katabole Glukagon wirkt zusammen mit Kortisol, Wachstumshormonen sowie den Katecholaminen Adrenalin und Noradrenalin dem Insulin, welches anabol ist, entgegen. Glukagon fördert die Glukoneogenese, Glykogenolyse und Ketogenese in der Leber sowie die Lipolyse im Fettgewebe. Vor allem in Ausnahmesituation wie vermehrte körperliche Arbeit, Stress, Schmerz etc. steigt der Glukagonspiegel im Blut rasch an, wobei Glukagon hauptsächlich die Energieversorgung für das Gehirn bereitstellt [42].

Die Glukoseaufnahme im Gehirn erfolgt insulinunabhängig. Erst ab einem Glukosewert von 50 mg/dl im arteriellen Blut ist das Gehirn in der Lage zu funktionieren. Für die Versorgung der Muskulatur setzen Katecholamine Fettsäuren frei [42].

Zur Vermeidung von Hyper- und Hypoglykämien ist die exakte Regulation der Insulin-Glukagonsekretion von größter Wichtigkeit. Durch sie wird die extrazelluläre Glukosekonzentration im gesunden Körper, ungeachtet der Zuckeraufnahme durch die Nahrung, beständig zwischen 60 – 180 mg/dl gewährleistet. Ungefähr 10g Glukose pro Stunde benötigt der Organismus in Ruhe. 50% verbraucht das Gehirn, der Rest entfällt auf Muskulatur, Fettgewebe und Leber. Nach einer Mahlzeit wird Glukose über den Darm aufgenommen und gelangt ins Blut. Um den Blutglukosespiegel postprandial nicht über 180 mg/dl steigen zu lassen, reagiert sofort das Insulin- Glukagon System. Durch die Freisetzung von Insulin wird Glukose in die Zellen transportiert und gleichzeitig die Glukagonausschüttung als auch die Glukoseherstellung in der Leber gehemmt [44].

Die Insulinausschüttung wird aber nicht nur von dem Blutglukosespiegel im Blut stimuliert. Wird eine Glukoseerhöhung im Darm detektiert, werden die Inkretine GIP und GLP-1 frei, welche die Insulinsekretion zusätzlich unterstützen. Bei körperlicher Anstrengung kommt es zu einer erhöhten Glukoseproduktion in der Leber, welche durch Glykogenolyse und Glukoneogenese bewirkt wird. Die Insulinausschüttung wird dabei adrenerg inhibiert [44].

Bei Hungerzuständen oder Fasten wird die zu Verfügung stehende Glukose für den Verbrauch im Gehirn, der für das Überleben entscheidend ist, genützt. Die Insulinausschüttung wird supprimiert, wohingegen die Glukagonsekretion stimuliert wird. Zu Beginn werden aus der Leber Glukosereserven aus Glykogen gewonnen. Nach spätestens 12 bis 18 Stunden mit einer Zuckerproduktion von 1,5 mg/kg/min ist diese Möglichkeit erschöpft. Daher versucht der Körper durch Lipolyse, Ketogenese und hepatische Glukoneogenese die benötigte Energie zu gewinnen. In den Zellen des Fettgewebes werden so Fettsäuren frei, die teilweise zu Ketonkörpern umgewandelt werden. Generell werden bei Hungerzuständen in der Leber vermehrt Ketone gebildet, die für die Energiebereitstellung für Gehirn und Muskulatur entscheidend sind. Besonders bei Kindern stellt der Ketonkörperproduktion die wichtigste Alternative bei Fehlen von Glukose dar [45].

Der Zustand einer akut auftretenden schweren Hypoglykämie mit Zuckerwerten im Blut von unter 50 mg/dl tritt bei gesunden Menschen so gut wie nicht auf. Bei großer körperlicher Belastung oder schwerer Krankheit ist dieser Wert aber möglich. Der erste Schritt, um eine drohende Hypoglykämie abzuwenden, ist die Blockierung der Insulinausschüttung, gefolgt von gesteigerter Glukagonsekretion [45].

3.9 AKUTKOMPLIKATION - DIABETISCHE KETOAZIDOSE

Die diabetische Ketoazidose stellt auch in der heutigen Zeit eine schwerwiegende, sehr ernstzunehmende Akutkomplikation bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ- 1 dar. Sie tritt bei einem absoluten oder relativen Insulinmangel kombiniert mit der gleichzeitigen Erhöhung der Gegenspieler Glukagon, Katecholamine, Cortisol und Somatotropin auf [46].

Kinder mit einem absoluten Insulinmangel bei nicht diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ- 1 PatientInnen entwickeln oft eine DKA. Auch bei einer defekten Insulinpumpe kann diese Akutkomplikation sehr schnell auftreten. Bei Erhöhung der Antagonisten des Insulins ausgelöst durch massiven Stress bei beispielsweise Trauma, Sepsis und gastrointestinalen Infekten kann der relative Insulinmangel eine DKA fördern. Durch den primären Insulinmangel, der Dehydratation und den ansteigenden gegenregulatorischen Hormonwerten gelangt der Körper in einen katabolen Zustand. Es kommt zur einer gesteigerten Glukoseproduktion in Leber und Niere sowie einer gestörten Glukosenutzung in der Peripherie. Als Resultat entwickelt sich eine Hyperglykämie mit einer Hyperosmolarität sowie eine gesteigerte Lipolyse und Ketogenese. Dadurch entsteht die Ketonämie und metabolische Azidose. Die diabetische Ketoazidose ist charakterisiert durch eine Hyperglykämie mit Blutglukosewerten von über 11 mmol/l, was ungefähr 200 mg/dl entspricht. Weiters einem venösen PH-Wert von unter 7,3 oder einem Bikarbonatwert von unter 15 mmol/l als auch Ketonämie und Ketonurie [47].

Klinisch variiert das Bild einer Ketoazidose abhängig vom Schweregrad. Die leichteren Verläufe machen sich durch Dehydratation, Müdigkeit, Durst, Enuresis und Gewichtsabnahme bemerkbar. Bei schweren Formen kommen noch Kopf- und Bauchschmerzen, Erbrechen und zerebrale Zeichen wie Bewusstseinsverlust hinzu.

Charakteristisch für eine DKA ist auch die Kussmaul - Atmung mit dem typischen Acetongeruch aus dem Mund [48].

Die Diagnose wird durch das klinische Erscheinungsbild, die Anamnese und durch die Messung des Blutzuckers sowie des Gehalt des Azetons im Urin ermittelt [48].

Die DKA stellt einen lebensbedrohlichen medizinischen Notfall dar und muss daher schnellstmöglich behandelt werden. Das therapeutische Management umfasst die Rehydratation, Insulintherapie und die Kaliumsubstitution. Die Hyperglykämie entzieht den Zellen Wasser, was intrazelluläre Dehydratation, extrazelluläre Flüssigkeitsexpansion und Hyponatriämie zur Folge hat. Wenn der Zuckerspiegel im Blut die Nierenschwelle übersteigt, führt das in weitere Folge zur Glukosurie und es kommt zur Polyurie, da mit der Glukose auch Wasser ausgeschieden wird. Durch die Gabe von 0,9% isotoner Kochsalzlösung ist man in der Lage den Blutzucker und die antagonistischen Hormone zu senken und die Gewebepfusion, die renale Glukoseausscheidung sowie die Insulinsensitivität zu steigern. Die Flüssigkeitsgabe wird anhand der Schwere der Dehydratation abgeschätzt. 10- 20 ml/kg/h ist als Infusionsdosis bei milder bis mittelschwere Dehydration über 1-2 Stunden indiziert. Nach Absenkung der Blutglukosewerte unter 250 mg/dl wird die weitere Flüssigkeitsgabe halbisoton fortgeführt. Das bedeutet, dass 5% Glukose zusätzlich zur Infusion dazugegeben wird um eine iatrogen provozierte Hypoglykämie zu verhindern [49].

Senkt sich der Blutglukosespiegel durch die intravenöse Gabe von Flüssigkeit nicht adäquat, wird empfohlen nach ein bis zwei Stunden mit der Insulingabe zu beginnen. 0,1 U/kg/h, bei jüngeren Kindern 0,05 U/kg/h, ist die Dosis, welche bis zu einer Normalisierung der Azidose (ab einem PH- Wert von über 7,3) gegeben werden sollte. Die Folge ist eine Zuckersenkung im Blut um 36-90 mg/dl/h, wobei es gilt eine Pause der Insulinzufuhr unbedingt zu verhindern. Die DKA verursacht einen erheblichen Kaliumausstrom aus der Zelle. Wird Insulin substituiert und die Azidose ausgeglichen, sinkt der zuvor hohe Serumkaliumspiegel wieder ab. Um ihn wieder zu normalisieren, wird Kalium in Lösungen intravenös verabreicht mit einer Tagesdosis von 4-8 mmol/kgKG. Von einer Bikarbonatgabe, wie es früher üblich war, wird in den neueren Guidelines auf Grund von beobachteten Nebenwirkungen gewarnt und abgeraten und ist nur in akuten Ausnahmefällen vertretbar [50].

3.9.1 ENTSTEHUNG EINES HIRNÖDEMS BEI DKA

Die Entwicklung eines Hirnödems stellt die meist gefürchtetste Komplikation bei der Therapie einer DKA dar. 60 – 90 % aller Todesfälle bei der DKA sind auf das Hirnödem zurückzuführen. [51] Die Ursache für die Entstehung eines Hirnödems in Folge der Behandlung der Ketoazidose ist noch nicht vollständig geklärt und muss noch genauer erforscht werden. Es wird aber vermutet, dass zu schnelle Flüssigkeitsgabe oder Überkorrektur der Hyperglykämie mitverantwortlich sein könnten [49].

Zu den Risiken ein Hirnödem zu entwickeln zählen unter anderem ein erst vor kurzem aufgetretener Diabetes mellitus, Kleinkindalter unter fünf Jahren bei Erstbeschreibung als auch eine über längere Zeit bekannte Symptombdauer [52].

Für die Diagnostik eines symptomatischen Hirnödems gelten folgende in der Tabelle angeführte Kriterien. Man unterscheidet direkt diagnostische Kriterien, indirekte Haupt- und indirekte Nebenkriterien. Zur Diagnosestellung benötigt man zwei Hauptkriterien oder ein Hauptkriterium und zwei Nebenkriterien.

- Direkte diagnostische Kriterien

- PatientIn zeigt auf gesetzte Schmerzreize eine inadäquate motorische / verbale Reaktion
- Dezerebrationsstarre bei Einklemmung des Mittelhirns wie z.B. erhöhter Muskeltonus, Opisthotonus
- Dekortikationsstarre bei Schädigung des Großhirns wie z.B. überstreckte Beine
- Lähmung der Hirnnerven vor allem III,IV,VI
- Pathologische Atmung z.B. Cheyne – Stokes – Atmung

• Indirekte Kriterien: Hauptkriterien

- Gestörte kognitive Leistung mit wechselnder Bewusstseinsbeeinträchtigung
- Konstante Bradykardie mit < 20 Schlägen/min
- Nicht dem Alter entsprechende Inkontinenz

• Indirekte Kriterien: Nebenkriterien

- Erbrechen
- Cephalea
- Erhöhte Schläfrigkeit
- RR diast. > 90 mmHg
- Alter < 5

Tabelle 4: Direkte und indirekte Kriterien für die Diagnose eines symptomatischen Hirnödems [53].

PatientInnen bei denen ein begründeter Verdacht auf ein Hirnödem besteht, werden mit Mannitol oder hypertoner Kochsalzlösung behandelt. Nachdem das Vorliegen einer Hypoglykämie ausgeschlossen worden ist, wird Mannitol mit einer Dosis von 0,5 – 1 g über einen Zeitraum von 20 Minuten intravenös verabreicht. Alternativ hat auch die Gabe von 5- 10ml/kg einer 3% hypertone Kochsalzlösung über 2 Stunden Wirkung gezeigt. Bei besonders schweren Fällen ist eine Intubation mit nachfolgender Beatmung indiziert. Nach Stabilisierung des Akutzustandes muss auch eine bildgebende Diagnostik zur weiteren Abklärung und zum Ausschluss anderer zerebraler Ursachen veranlasst werden [50].

4 BEHANDLUNG DES DIABETES MELLITUS TYP- 1

4.1 KONVENTIONELLE ODER INTENSIVIERTE INSULINTHERAPIE

Die intensivierte Insulintherapie wird als Behandlungsstandard (Empfehlungsgrad B) bei Kindern und Jugendlichen mit Typ- 1- Diabetes empfohlen.
Jede Form der Insulintherapie soll mit ganzheitlicher Diabetesbetreuung und Familienunterstützung durchgeführt werden. (Empfehlungsgrad A)
Jedes Kind soll eine speziell auf seine Bedürfnisse ausgerichtete Insulintherapie bekommen.(Empfehlungsgrad A)

Tabelle 5: Empfehlungen zur konventionellen oder intensivierten Insulin Therapie [54, 55].

Vor 20 Jahren wurden noch mehr als die Hälfte der pädiatrischen Typ-1 Diabetes PatientInnen mit sogenannten konventionellen Insulintherapieschemata behandelt. Das heißt es wurden 2 bis 3 starre, zu bestimmten Zeiten vorgegebene Insulindosen, verabreicht. Heute werden über 90% der PatientInnen mit einem sogenannten intensivierten Therapieverfahren behandelt, wobei die Insulintherapie individuell angepasst wird mit mehr als 3 Injektionen pro Tag. In den letzten Jahren hat die Insulinpumpentherapie (CSII – continuous subcutaneous insulin injection) besonders bei den unter 5- jährigen deutlich zugenommen (über 40 %) und bei den pädiatrischen PatientInnen gesamt sind es bereits an die 30 % [56].

Mit diesen gemeinsamen Therapieverfahren kann bereits ein hoher Prozentsatz der PatientInnen einen Hb1c Wert unter 7,5 erreichen, was ein entschiedenes Therapieziel ist

um die Entstehung von Spätkomplikationen zu verhindern. Die intensivierte Insulintherapie konnte aber nicht für alle Altersgruppen des Kindesalters den Vorteil zeigen, den diese Therapie bei Adoleszenten und Erwachsenen zeigte. Keinen Vorteil zeigt die intensivierte Insulintherapie wenn Kind und Familie nicht im entsprechenden familiären Kontext stehen und diese komplexe Therapie auf Grund defizitärer Compliance und Adhärenz nicht umgesetzt und überwacht werden kann [56].

Im DCC- Trial und des Nachfolgetrials EDIC ist die Evidenz der intensivierten Insulintherapie bei über 13- jährigen Kindern belegt. Obwohl das DCC Trial bei unter 13- Jährigen nicht untersucht wurde, ist anzunehmen, dass eine sehr gute Stoffwechselkontrolle von Anfang an wichtig ist. Es konnte im Besonderen gezeigt werden, dass diese PatientInnen ein deutlich besseres Outcome in Hinblick der makro- und mikrovaskulären Spätkomplikationen haben. Prinzipiell soll jeder Patient/jede Patientin individuell behandelt werden, zum Beispiel bei einer intensivierten Therapie mit 4 bis 7 Insulingaben pro Tag [56].

Die Auswertung der DCC und EDIC Studie hat im Jahr 2011 gezeigt, dass Typ-1- Diabetes PatientInnen ein stark reduziertes Risiko haben eine erniedrigte GRF sowie ein terminales Nierenversagen zu entwickeln, wenn sie anstatt einer konventionellen Therapie frühzeitig mit einer intensivierten Insulintherapie behandelt werden. Es wird angenommen, dass es durch die intensivierte Betreuung zur einer besseren Kontrolle des Blutzuckers kommt [57].

4.2 INSULINARTEN

Hochgereinigte Schweine und Humaninsuline sind für die Behandlung als gleichwertig zu beurteilen mit demselben Hypoglykämierisiko [58]. Tierische Insuline wie zum Beispiel Schweineinsulin aus Schweinepankreas haben eine höhere Antigenität als sogenannte immunologische Nebenwirkung. Insulinanaloga sind molekular veränderte Humaninsuline. Mitogene Sicherheitsbedenken konnten bis dato in klinischem Einsatz nicht bestätigt werden, wobei aber diesbezüglich nach wie vor Studien laufen. Die Insulinanaloga sind erst ab bestimmten Altersgrenzen zulässig, kontraindiziert bei Schwangeren und zwischen 20 bis 30 % teurer als Humaninsulin. Der Vorteil liegt bei kurz wirksamen Insulinanaloga im fehlenden Spritz- Essabstand (auf Grund der Sofortwirkung) und bei langwirksamen

Analoga im geringeren Hypoglykämierisiko. Die Insulinpräparate sind in Österreich als 100 IE pro ml erhältlich. (U 100 - Insulin). Pädiatrischen PatientenInnen wird empfohlen, Humaninsulin oder Insulinanaloga zu verwenden [56].

4.3 INTRAVENÖSE INSULINTHERAPIE

Bei einer ketoazidotischen hyperglykämischen Entgleisung oder bei chirurgischen Eingriffen können Normalinsulin als auch kurzwirksame Insulinanaloga verwendet werden. Aus ökonomischen Gründen sollte Normalinsulin verwendet werden [59].

4.4 KOMBINATIONSINSULINE

Fixmischungen von Normal- und Verzögerungsinsulinen werden als Kombinationsinsuline bezeichnet. Diese Form der Insuline hat beim Typ- 1 – Diabetes keinen Stellenwert mehr, da die Glykämiekontrolle mangelhaft ist auf Grund der fehlenden Flexibilität in der Anwendung [60].

4.5 KURZWIRKSAME INSULINE UND INSULINANALOGA

Wegen der unterschiedlichen Wirkdauer und des unterschiedlichen Wirkungsbeginns können kurzwirksames Humaninsulin und schnellwirksame Insulinanaloga bei Kindern zur prandialen Substitution sehr flexibel eingesetzt werden [61].

Der große Vorteil der Insulinanaloga ist die postprandiale Verabreichung bei Kindern, bei welchen die Essensaufnahme oft nicht zufriedenstellend plan- und kontrollierbar ist. Im Rahmen der Nutzen-Risikobewertung von kurzwirksamen Humaninsulin und schnellwirksamen Insulinanaloga in Bezug auf Parameter wie Morbidität und Mortalität gibt es zurzeit keine gesicherten Aussagen. Ebenso gibt es keine gesicherte Evidenz, dass Analoga gegenüber Normalinsulin auf die HbA1c – Wert Senkung besser wirken. Ein Vorteil der schnellwirksamen Insulinanaloga besonders bei der postprandialen Verabreichung ist, dass weniger Hypoglykämien beobachtet werden konnten. 80% bis 90 % der pädiatrischen Typ- 1 DiabetikerInnen mit Insulinpumpentherapie verwenden

kurzwirksame Insulinanaloga. Ökonomischer Nachteil ist, dass kurzwirksame Insulinanaloga um 1/3 teuer sind als kurzwirksames Humaninsulin [56].

4.6 LANGWIRKSAME INSULINE UND INSULINANALOGA

Zu basalen Insulinsubstitution können bei Kindern langwirksame NPH- Insuline als auch langwirksame Insulinanaloga verwendet werden [62]. Das basale Insulin muss neben den prandialen Insulin mehrmals pro Tag verabreicht werden. Dabei handelt es sich vorwiegend um NPH- Insuline mit mittellanger Verzögerung oder um ein langwirkendes Insulinanalogon wie beispielsweise Insulin Detemir oder Glargin [59]. Der mögliche Vorteil der langwirksamen Insulinanaloga ist die niedrige Hypoglykämierate. Auf die Senkung des HbA1c – Wertes sind keine Vorteile von langwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu NPH- Insulinen erkennbar [63].

4.7 KOMBINATIONSTHERAPIE MIT METFORMIN

Metformin ist ein orales Antidiabetikum, welches eigentlich bei Typ- 2 Diabetes zum Einsatz kommt, um den Blutzuckerspiegel zu senken. Adoleszente Typ- 1 DiabetikerInnen mit deutlichem Übergewicht, Insulinresistenz und schlechter glykämischer Kontrolle haben möglicherweise einen Vorteil mit Metformin. Festzuhalten ist aber, dass die Aussagen für den Einsatz von Metformin sehr widersprüchlich sind und daher eine allgemeine Empfehlung zum zusätzlichen Einsatz von Metformin derzeit nicht gegeben werden kann [64].

4.8 MÖGLICHKEITEN DER INSULINVERABREICHUNG

- Einmalspritzen

Kinder, welche Insulin benötigen, sowie deren Betreuungspersonen müssen in der Lage sein, mit einer Insulinspritze umgehen zu können. Üblicherweise sind in Deutschland U 40 Spritzen, in Österreich U 100 Spritzen im Handel verfügbar, welche für 3-5 Injektionen verwendet werden können [65].

- Insulinpens

Insulinpens besitzen insulingefüllte Patronen, die ausgewechselt werden können. Sie müssen nicht aufgezoogen werden und kommen bei Kindern mit erhöhten Schmerzempfinden bevorzugt zum Einsatz, da der Injektionsschmerz geringer ist [59].

- Inhalatives Insulin

Bei dieser innovativen Insulintherapie wird das Insulin als Trockenpulveraerosol eingeatmet und über die Lunge aufgenommen. Wird sehr gut von PatientInnen aufgenommen [66].

- Kontinuierliche subkutane Insulininfusionen (CSII, Insulinpumpe)

Bei der Insulinpumpe handelt es sich um eine kleine, individuell programmierbare Pumpe, die über einen Katheder das Insulin in das Subkutangewebe des Abdomens leitet. Gebraucht wird Normalinsulin oder sehr kurzwirksame Insulinanaloge. Die Pumpe ist in der Lage basal, also kontinuierlich, den Basisbedarf an Insulin abzudecken und bei erhöhten Insulinbedarf, wie bei Mahlzeiten, extra Insulin freizusetzen (Basis- Bolus Therapie). Der Einsatz einer Insulinpumpe ist unter anderem sinnvoll bei Neugeborenen

und Säuglingen, bei Kindern mit Dawn- Phänomen, schweren, rezidivierenden Hypoglykämien, beginnenden Folgeerkrankungen (mikro/makrovaskulär) [67].

Zu erwähnen ist noch, dass vom finanziellen Standpunkt her die Insulinpumpe erheblich teurer ist als die intensivierte konventionelle Therapie. Generell wird die Insulinpumpe aber gut von den PatientInnen akzeptiert [68].

4.9 NEBENWIRKUNGEN

Wie bei jeder Therapie besteht auch bei der Insulintherapie die Möglichkeit, dass Nebenwirkungen auftreten. So kann es vorkommen, dass es im Bereich der Einstichstelle der Nadel zu der Entstehung einer allergischen Hautreaktion kommt. Grund hierfür kann einerseits das verwendete Insulin selbst sein, wahrscheinlicher ist aber, dass es sich um eine Reaktion auf im Insulin enthaltene Depotstoffe oder Konservierungsmittel handelt. Außerdem können noch die verwendeten Desinfektionsmittel, die für die Reinigung der Haut oder der Instrumente verwendet werden, Reizungen hervorrufen. Sollte bei wiederholter Behandlung ständig eine allergische Reaktion auftreten, muss mittels Intrakutantestung ein alternatives Insulinpräparat evaluiert werden [52].

Eine oft zu beobachtende Komplikation ist die Lipohypertrophie, die bei bis zu 30 % der Typ- 1 DiabetikerInnen auftritt. Es kommt durch das Spritzen von Insulin zu einer Hypertrophie der Subkutis und dadurch zu einer verminderten Insulinresorption. Rückbildungen können durch Einstichvermeidung der betroffenen Hautstelle erwirkt werden. Weiters kann eine Lipoatrophie auftreten, die allerdings durch hochwertige Humaninsuline und Analoga selten geworden sind [52].

Eine weitere Nebenwirkung ist die Necrobiosis lipoidica. Diese Erkrankung tritt bei Jugendlichen, vermehrt bei Frauen, mit Diabetes mellitus Typ- 1, vor allem an den Unterschenkelstreckseiten auf. Hierbei handelt es sich um eine entzündliche Lipidanreicherungen in der mittleren Dermis, welche sich optisch als tiefrote und erhabene Effloreszenzen präsentieren. Es kann zu Ulzerationen kommen. Momentan ist sowohl die Ursache für die Entstehung als auch eine adäquate Therapie nicht bekannt [52].



Abb.1: Necrobiosis lipoidica

Für die Vollständigkeit soll noch die Möglichkeit der Insulinresistenz bei Typ-1 Diabetes Kindern erwähnt werden. Müssen pro Tag mehr als 2.5 I.E. Insulin/Körpergewicht verabreicht werden, geht man von einer Insulinresistenz aus. Die Resistenz kommt aber bei Kindern sehr selten vor, und es liegt bei einem erhöhten Insulintagesbedarf eher eine iatrogene oder eine selbst verschuldete Überinsulinierung vor [52].

5 ERNÄHRUNGSMANAGEMENT

Die Ernährung bei Kindern und Jugendlichen mit Typ- 1 Diabetes spielt eine entscheidende Rolle. Im Wesentlichen sind die Ernährungsempfehlungen ident mit denen für gesunde Kinder, allerdings ist es bei DiabetikerInnen von besonderer Wichtigkeit genau über die Glukosewirksamkeit Bescheid zu wissen. Kinder mit Diabetes- Typ 1 erhalten eine umfassende Ernährungsberatung. Diese Schulung muss von Ernährungsspezialisten durchgeführt werden, welche über das nötige Fachwissen verfügen. Sie werden unter anderem über die Wirkung von Kohlenhydraten, Lipiden und Proteinen auf den Blutzuckerspiegel aufgeklärt und es wird mit Einbezug der Familie ein gesundes Ernährungskonzept erarbeitet. Außerdem wird regelmäßige sportliche Aktivität empfohlen und über die Vermeidung von kardiovaskulären Erkrankungen beraten. Es wird empfohlen, dass der gesamte Kohlenhydratanteil zwischen 45- 60 % liegt, der Fettanteil ab 4 Jahren bei maximal 35%, der Anteil an gesättigten Fettsäuren sowie die Saccharosekomponente unter 10% ausmacht [52].

6 FOLGEERKRANKUNGEN, SPÄTKOMPLIKATIONEN UND PROGNOSE DES DIABETES TYP-1

Die Pathologie des Diabetes Mellitus Typ- 1 begünstigt eine Reihe von weiteren Erkrankungen, die als Folge des Diabetes auftreten können. In den letzten Jahren hat sich immer deutlicher gezeigt, dass eine gute Stoffwechsel- sowie Blutdruckeinstellung entscheidend für die Präventionen von Spätfolgen ist. Daher ist es verständlich, dass es von größter Wichtigkeit ist, sich schon ab der Erstdiagnose des Diabetes Typ-1 bei Kindern als auch Erwachsenen um eine ideale Blutzuckereinstellung mit Vermeidung von Hyperglykämien sowie einen niedrigen HbA1c- Wert zu bemühen. Man kann zwar mit Sicherheit davon ausgehen, dass Hyperglykämien für die Manifestation und Progression der Folgeerkrankungen mitverantwortlich ist, die exakten pathologischen Abläufe, welche zur Schädigung der Gefäße führen, sind aber nach wie vor nicht vollständig geklärt [69].

Die Ätiopathogenese der Diabetes Typ-1 Spätfolgen wird in zwei verschiedene diabetische Gefäßschäden unterteilt. Bei den unspezifischen Schädigungen der großen Gefäße durch Atherosklerose spricht man von Makroangiopathie, bei spezifischen Veränderungen der kleinen Gefäße von Mikroangiopathie. Die Makroangiopathie mit der Frühatherosklerose der großen Gefäße beginnt schon im Kindesalter. Zu ihr werden die koronare Herzkrankheit, die periphere arterielle Verschlusskrankheit als auch die arterielle Verschlusskrankheit der Hirnarterien und der ischämische Insult gezählt. Im Vordergrund beim Diabetes mellitus Typ -1 steht aber die Mikroangiopathie, auf welche im folgenden Kapitel genauer eingegangen werden soll [70].

6.1 DIABETESSPEZIFISCHE MIKROANGIOPATHIE

Unter der diabetesspezifischen Mikroangiopathie versteht man die Schädigung der kleinen Gefäße wie Arteriolen, Kapillaren und Venolen als Folgekomplikation des Diabetes. Die Entwicklung einer Mikroangiopathie erfolgt langsam, und das klinische Bild eines durch Diabetes verursachte Gefäßschäden treten erst nach bis zu 15 Jahren nach Manifestation der Zuckerkrankheit auf [69].

Hauptsächlich betroffene Organe sind das Auge und die Niere sowie das Nervensystem. Durch Hyperglykämien entsteht eine nichtenzymatische Glykosylierung der Eiweiße in der Basalmembran. Es kommt zu einer Verdickung der kapillären Basalmembran, welche an Stärke zunimmt je länger der Diabetes andauert. Außerdem treten auf Grund von biochemischen – metabolischen Faktoren Endothelschäden mit gesteigerter Permeabilität auf, die hämodynamische Veränderungen mit sich bringen. Dies hat multifokale Ischämien und Hypoxien zur Folge. Es gibt biochemische Konzepte, die für die Entstehung der Mikroangiopathie diskutiert werden. Die Hypothesen besagen, dass es durch die Hyperglykämie zur Bildung von sogenannten „Advanced Glycosylation Endproducts“ kommt, welche in der Entstehung der diabetischen Angiopathie eine entscheidende Rolle spielen. Weiters entsteht wegen der Hyperglykämie ein erhöhter Flux durch den Sorbitolstoffwechselweg und es kommt zusätzlich zur Aktivierung der Proteinkinase C, welche Einfluss auf die Gefäßhämodynamik besitzt. Generell muss gesagt werden, dass es sich bei der Pathogenese der Mikroangiopathie der diabetischen PatientInnen um eine Reihe komplexer pathophysiologischer Vorgänge handelt, die trotz intensiver wissenschaftlicher Forschung noch nicht umfassend geklärt werden konnten. Ab welchem Zeitpunkt man von der Irreversibilität einer Gefäßschädigung sowie Zirkulationsveränderung ausgehen kann, ist ebenso unklar wie warum es zu einer Progression der Mikroangiopathie bei Normalisierung des Zuckerwertes im Blut kommt [71].

6.1.1 DIABETISCHE NEPHROPATHIE

Das Glomerulum, welches einen Teil des Nephrons in der Niere bildet, setzt sich aus Kapillaren, Mesangialzellen und Nierentubuli zusammen. Es ist für die Bildung des Primärharns durch Ultrafiltrierung des Blutes zuständig. Kommt es zu einer Verdickung der Basalmembran oder der mesangialen Matrix, getriggert durch Glykosylierung und einem erhöhtem Blutdruck, wirkt sich dieser Umstand negativ auf das gesamte Nierensystem aus. Die Verdickung führt zu einer Steigerung der GFR sowie des renalen Plasmaflusses [71]. Weiters wird die Durchlässigkeit der Basalmembran erhöht und die intraglomeruläre Hämodynamik gestört. Schließlich kann es zur Ausbildung einer intrakapillären nodulären sowie diffusen Glomerulosklerose kommen [69].

Die diabetische Nephropathie wird in verschiedene Stadien, je nach Progression der pathologischen Nierenveränderungen, eingeteilt. Nachdem sich der Diabetes Typ- 1 manifestiert hat, kommt es zu einer Erhöhung der GFR und zu einer Hyperfiltration der Niere. Als Zeichen einer beginnenden Nephropathie werden eine fortbestehende Mikroalbuminurie von ungefähr 30-300 mg/24 h, die permanente Erhöhung des arteriellen Blutdruckes als auch eine Abnahme der GFR gewertet. Darauf folgende Stadien sind durch eine Makroalbuminurie mit mehr als 300 mg/24 h, weiterer Abnahme der GFR mit anschließender terminaler Niereninsuffizienz und letztendlich Nierenversagen gekennzeichnet [69].

PatientInnen mit einer Manifestation des Typ- 1 Diabetes von 30 Jahren entwickeln zu 40 % eine Mikroalbuminurie [72].Die Mikroalbuminurie stellt die früheste, klinisch ermittelbare Pathologie in Bezug auf die diabetische Nephropathie dar. Zur quantitativen Messmethode werden unter anderem die Messmethoden Radioimmunoassay, ELISA und Nephelometrie herangezogen. Teststreifen haben sich als wenig effektiv erwiesen. Liegen die Albuminwerte, welche durch Messung im Spontanurin, im 24- Stunden Urin oder im Nachturin ermittelt werden, zwischen 20 mg/dl bis 200 mg/dl, spricht man von Mikroalbuminurie. Entsprechend der Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft muss, um eine diabetische Nephropathie zu diagnostizieren, eine erhöhte Albuminausscheidung zwischen 20 - 200 mg /dl im Abstand von zwei bis vier Wochen 2 Mal gemessen werden [69].

Stadium I	Nephromegalie und Hyperfiltration
Stadium II	Stadium der klinischen Latenz mit Basalmembranverdickung und normaler Albuminausscheidung. Entwicklung einer Kimmelstiel – Wilson Glomerulosklerose
Stadium III	Mikroalbuminurie
Stadium IV	Proteinurie/Makroalbuminurie als Zeichen einer klinisch manifesten Nephropathie
Stadium V	Entstehung einer terminalen Niereninsuffizienz mit Makroalbuminurie, erhöhtem Serumkreatinin und erniedrigter GFR

Tabelle 6: Stadieneinteilung der diabetischen Nephropathie [73, 74].

Die Mikroalbuminurie trägt wesentlich zur Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung bei und gilt als ernstzunehmender Risikofaktor für die Entstehung von kardiovaskulären Ereignissen [75].

Weitere Risikofaktoren für die Entstehung und Progression einer diabetischen Nephropathie sind unter anderem Hyperglykämie, Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Albuminausscheidungsrate sowie genetische Faktoren [76].

Besondere Wichtigkeit in Bezug auf die Ätiopathogenese der Nephropathie wird dem arteriellen Blutdruck beigemessen, der sich häufig als Folgeerkrankung bemerkbar macht. Daher wird es dringend empfohlen, bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1 Diabetes in regelmäßigen Abständen Blutdruckkontrollen durchzuführen. Zeigen die Einzelblutdruckmessungen mehrmals zu hohe Werte an, dann wird bei den PatientInnen eine 24 – Stunden RR- Messung durchgeführt, um die Verdachtsdiagnose des arteriellen Bluthochdruckes zu bestätigen [69].

- **Therapie**

Bei der Therapie der diabetischen Nephropathie stehen die bestmögliche Einstellung des Blutzuckers und des Blutdruckes, Ernährungsempfehlungen sowie Minimierung aller vermeidbaren Risikofaktoren im Vordergrund. Maßnahmen zur Verhinderung der Entwicklung einer Nephropathie ist die Einstellung des HbA1c in einem Bereich zwischen 6,5 % bis 7,5 %. Weiters wird empfohlen, diabetogenen Typ- 1 Erkrankten, welche eine Nephropathie mit zusätzlicher Hypertonie entwickelt haben, mit ACE- Hemmern wenn nötig in Kombination mit AT1- Rezeptorantagonisten zu therapieren. Diese senken nicht nur den Blutdruck, sondern wirken durch ihre spezifischen Eigenschaften dem Fortschreiten der Nephropathie entgegen [77].

In Bezug auf die Ernährung wird als Präventivmaßnahme als auch zur Therapie empfohlen, den täglichen Bedarf an Eiweiß zu vermindern. DiabetikerInnen mit Niereninsuffizienz sollten täglich nicht mehr als 0,8 g /kg an Proteinen zu sich zu nehmen. Weiters spielt der Nikotinabusus eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Nephropathie. Daher wird allen PatientInnen dringend geraten, das Rauchen komplett und unverzüglich einzustellen, da Nikotin mikro- als auch makroangiopathische Schäden fördert. Zusätzlich tritt bei Fortschreiten der Nephropathie eine Anämie auf, die mit Erythropoetin behandelt wird [77].

Generell müssen PatientInnen, die an einer Niereninsuffizienz leiden, auf nichtsteroidale Antirheumatika sowie über einen längeren Zeitraum genommene Mischanalgetika so gut wie möglich verzichten. Das gleiche gilt für Röntgenkontrastmittel, die eine akutes Nierenversagen auslösen können [77].

Abschließend ist es von größter Wichtigkeit darauf hinzuweisen, dass die mikroangiopathischen Schäden in der Niere reversibel sind. Voraussetzung ist aber, dass die Nephropathie früh erkannt und daraufhin schnellstmöglich therapiert wird [69].

6.1.2 DIABETISCHE RETINOPATHIE UND MAKULOPATHIE

Die Netzhaut, lat. Retina, befindet sich an der hinteren inneren Seite des Auges und ist dafür zuständig, das auftreffende Licht in Nervenimpulse umzuwandeln. Die Fotorezeptoren, die das 1. Neuron in der Retina bilden, werden in Stäbchen und Zapfen unterteilt. Durch die Zapfen, welche sich überwiegend im Bereich der Makula befinden, ist es möglich Farben zu erkennen. Die Stäbchen sind auf das Sehen in der Dämmerung spezialisiert. Die Papille stellt den Austrittspunkt des Nervus opticus dar und befindet sich im Niveau der Netzhaut. Die Blutversorgung der Retina erfolgt einerseits durch Kapillaren der Choriodea, andererseits durch die Arteria centralis retinae [78].

- Diabetische Retinopathie

Die diabetische Retinopathie zählt zur am häufigsten vorkommenden Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus Typ-1 [79]. Studien haben gezeigt, dass 95 % der Diabetes Typ- 1 PatientInnen nach 15- bis 20 Jahren der Erkrankung eine Retinopathie entwickeln, bei bis zu 25 % tritt diese schon nach nur fünf Jahren auf [80].

Ursachen für die Manifestation der Netzhauterkrankungen ist in erster Linie ein zu hoher Blutzuckerspiegel bei schlecht eingestelltem Diabetes. Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist ein erhöhter arterieller Blutdruck. Außerdem spielt ein zu hoher systolischer Blutdruck bei der Entwicklung sowie ein erhöhter diastolischer Blutdruck für das Fortschreiten der Retinopathie eine Rolle. Bewiesen konnte darüber hinaus werden, dass die hormonelle Veränderung während der Pubertät und Schwangerschaft die Retinopathie triggern [81].

Im Anfangsstadium der Retinopathie verkümmern die Kapillarperizyten, die Basalmembran verdickt sich und die Matrix weist Veränderungen auf. Zusätzlich entstehen Mikroaneurysmen und man kann Kapillarausweitungen, -verschlüsse sowie -neubildungen beobachten. Es werden klinische Erscheinungsbilder unterteilt. Man unterscheidet die nicht

proliferative von der proliferativen Retinopathie, welche sich aus der nicht proliferativen Retinopathie entwickelt [69].

Mildes Stadium	Entstehung von Mikroaneurysmen
Mäßiges Stadium	Zusätzlich sieht man vereinzelte intraretinale Blutungen und perlschnurartig angeordnete Venen
Schweres Stadium	Einer dieser Punkte muss zutreffen - Über 20 Mikroaneurysmen sowie intraretinale Blutungen in vier Quadranten - Perlschnurartige Venen in zwei Quadranten - Intraretinale mikrovaskuläre Anomalien in einem Quadranten

Tabelle 7: Stadien der nicht proliferativen Retinopathie nach DDG 2000 [82].

Zusätzlich zeigen sich bei schwerer nichtproliferativer Retinopathie noch Netzhautinfarkte, sogenannte Cotton -wool Herde zusammen mit Netzhautblutungen und Gefäßveränderungen [69].

Bei der proliferativen Retinopathie werden drei Stadien unterschieden. Anfänglich kommt es zur Papillenproliferation, gefolgt von präretinalen Blutungen und letztendlich zur Netzhautablösung, die durch Traktion verursacht ist [82].



Abb.2: Proliferative diabetische Retinopathie

- Diabetische Makulopathie

Bei der Makulopathie kommt es zu einer Schädigung der Netzhaut an der Stelle des schärfsten Sehens, der Makula. Nach mehr als 15 Jahren der Diabetes Typ- 1 Erkrankung treten bei bis zu 15% der PatientInnen eine durch Diabetes verursachtes Makulopathie auf [83].

Man unterscheidet drei Arten von Makulaödemen :

Fokales Makulaödem	Ödeme, intraretinale Blutungen, harte Exsudate. Prognose schlecht.
Diffuses Makulaödem	Starke Beeinträchtigung des Visus durch Ödeme und Exudaten im Bereich des ganzen hinteren Augenpols.
Ischämisches Makulaödem	Schlechte Prognose für den Visus auf Grund von Ausfällen der Durchblutung des Kapillarnetzes.

Tabelle 8: Arten der Makulaödeme [82].

Die Diagnostik eines Makulaödems erfolgt ausschließlich durch binokuläre biomikroskopische Ophthalmoskopie durch OphthalmologInnen [84].

- Untersuchungen und Therapie

Bei einer beginnenden diabetischen Retinopathie wird als Basisuntersuchung die Kontrolle der Refraktion, der vorderen Augenabschnitte sowie des Augenhintergrundes empfohlen. Die Ergebnisse sollen auf einem speziell dafür entwickelten Untersuchungsprotokoll dokumentiert werden. Die Retinopathie kann lange Zeit von PatientInnen unbemerkt bleiben, da sich erst bei vorangeschrittenen Veränderungen der Netzhaut Symptome bemerkbar machen [82].

Neben der Funduskopie sind die Fluoreszenzangiographie sowie die nonmydriatische Photographie des Fundus für die Frühdiagnostik sehr effektiv. Die Funduskopie ist zwar die beliebteste, aber für die Frühdiagnostik der Retinopathie nicht die am geeignetste Methode. Studien haben gezeigt, dass Veränderungen an Gefäßen bei beginnender Retinopathie durch die Funduskopie im Durchschnitt vier Jahre später entdeckt werden als vergleichsweise mit einer Fluoreszenzangiographieuntersuchung [69].

Typ- 1 Diabetes PatientInnen, welche seit mehr als 5 Jahren erkrankt oder über 11 Jahre alt sind, sollen sich 1 Mal pro Jahr augenärztlich auf mikroangiopathische Veränderungen untersuchen lassen. Zur ophthalmologischen Therapie bei diabetischer Retinopathie werden die Laserkoagulation und die Vitrektomie eingesetzt. Unter anderem kommt die Laserkoagulation bei Makulaödemen und schweren nichtproliferativen Retinopathien zum Einsatz, wobei sie aber nur die Progression der Sehverschlechterung verlangsamen kann. Bei Glaskörpereinblutungen und Retinablösungen wird die Vitrektomie als Therapie der Wahl eingesetzt [69].

6.1.3 DIABETISCHE NEUROPATHIE

Die diabetische Neuropathie umfasst verschiedene Erkrankungen, die das periphere und autonome Nervensystem betreffen. Man unterscheidet die sensomotorische diabetische Neuropathie von der autonomen diabetischen Neuropathie. Die Prävalenz bei Typ- 1 DiabetikerInnen liegt zwischen 8 – 54 % [85].

Pathologisch lassen sich axonale sowie demyelinisierende Schäden an den Nerven beobachten, wobei es aber neben irreversiblen Schädigungen sehr wohl auch Veränderungen an Nerven gibt, die reversibel sein können. Hauptsächlich durch Optimierung der Blutzuckereinstellung lassen sich vereinzelt gewisse Nervenfunktionen wieder herstellen [69]. Risikofaktoren für die Entstehung und Progression der diabetischen Neuropathie sind unter anderem die Dauer der Diabeteserkrankung, Hyperglykämie, arterielle Hypertonie, durch Diabetes bedingte Retino- und Nephropathie als auch Nikotin und Alkohol [85].

Die diabetische Neuropathie wird wie folgt klassifiziert:

Symmetrische Polyneuropathie	• Sensible oder sensomotorische Polyneuropathie • Autonome Neuropathie • Symmetrische proximale Neuropathie der unteren Extremität
Fokale und multifokale Neuropathien	• Kraniale Neuropathie

	• Mononeuropathie des Stammes (diabetische Radikulopathie) und der Extremitäten • Asymmetrische proximale Neuropathie der unteren Extremität (diabetische Amyotrophie)
Mischformen	

Tabelle 9: Klassifikation der diabetischen Neuropathie. Zitat der DDG [85].

- Sensomotorische diabetische Neuropathie

Die Prävalenz der Typ-1 DiabetikerInnen, die eine sensomotorische Neuropathie im Laufe ihres Lebens entwickeln, liegt durchschnittlich bei etwa 30% [86].

Der symmetrisch – proximale Erkrankungstyp, welche bei der sensomotorischen Neuropathie oft auftritt, fängt mit Miss- und Überempfindlichkeiten, Brennen und Kribbeln in den Beinen. Hauptsächlich sind die Beschwerden in den Beinen, können aber auch in den Armen auftreten. Neben den sensiblen Empfindungsstörungen, tritt die motorische Symptomatik unter anderem mit Lähmungen und Abschwächung der Reflexe in Erscheinung. Eine weitere Form der sensomotorische Neuropathie ist der asymmetrisch-proximale Typ. Dieser macht sich im Bereich der Hüfte und Oberschenkel mit bohrenden und brennenden Schmerzen bemerkbar. Bei der Diagnostik stehen vor allem die exakte Anamnese, mit Schwerpunkt der Lokalisation und genauen Schmerzbeschreibung im Mittelpunkt. Zusätzlich ist die neurologische Untersuchung entscheidend. Bei der Therapie stehen die optimale Blutzucker- und Blutdruckeinstellung sowie spezielle Sportprogramme und Fußpflege im Vordergrund. Bei Schmerzen haben Schmerzmittel aber auch Antidepressiva und Antiepileptika gute Ergebnisse gezeigt [69].

- Autonome diabetische Neuropathie

Eine weitere, sehr häufig auftretende Form der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie ist die autonome diabetische Neuropathie, welche oft nicht ein einziges sondern mehrere Organsysteme betrifft. Menschen mit Typ- 1 Diabetes wird empfohlen, sich in einem Zeitraum von maximal 5 Jahren nach Manifestation der Erkrankung screenen zu lassen [85]. Generell treten Symptome erst nach 15- 20 Jahren nach Erstdiagnose des Diabetes auf, was bedeutet, dass Kinder sowohl von der sensomotorischen als auch autonomen Neuropathie nie betroffen sein können.

Erst bei jungen Erwachsenen werden Beschwerden beobachtet. Betroffen können unter anderem das kardiovaskuläre, gastrointestinale und urogenitale System sein. Die Diagnose wird durch Anamnese, mögliche Risikofaktoren und Herausfinden der autonomen Dysfunktionen gestellt. Die Therapie ist auf die jeweilige organspezifische Symptomatik ausgerichtet [69].

6.1.4 DIABETISCHES FUßSYNDROM

Eine der häufigsten Komplikationen für die an Diabetes mellitus erkrankten PatientInnen stellt das diabetische Fußsyndrom dar. Hierbei können durch Verletzungen am Fuß Substanzdefekte an Haut und Schleimhaut entstehen, sogenannte Ulzera. Im schlimmsten Fall muss die betroffene Extremität amputiert werden. Es sind mehrere Faktoren verschiedener Ätiologien dafür verantwortlich [70].

Vor allem die diabetische Neuropathie spielt eine entscheidende Rolle. Bei der sensorischen diabetischen Neuropathie spüren die PatientInnen nach Erreichen eines bestimmten Schweregrades der Erkrankung keinen Schmerz bei Verletzungen im Fußbereich. Dieser Umstand fördert die Entstehung eines Ulkus [87].

Durch die motorische Neuropathie entwickelt sich ein Muskelschwund, was in weiterer Folge den Gang und die Druckverteilung am Fuß verändert. Ein weiterer wichtiger Risikofaktor stellt die periphere arterielle Verschlusskrankheit- kurz PAVK dar [88].

Um das Risiko für die Entstehung des diabetischen Fußsyndroms möglich gering zu halten, müssen folgende Präventivmaßnahmen getroffen werden [89]:

- Die Füße als auch die Schuhe müssen genauestens und in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden
- Herausfiltern von HochrisikopatientInnen (PatientInnen mit klinisch manifester diabetischer Neuropathie und PAVK)
- Einschulung von PatientInnen, Familienmitgliedern und MitarbeiterInnen des Gesundheitswesens in Bezug auf Pflege und Kontrolle der Füße
- Adäquate Schuhe
- Therapie andere Erkrankungen an den Füßen

Ist trotz aller Maßnahmen eine Amputation nicht zu verhindern, wird darauf geachtet die Amputation möglichst distal zu halten. Dadurch bleibt die Chance den Fuß trotz Teilamputation optimal zu benutzen [90].



Abb.3: Diabetisches Fußsyndrom

7 PSYCHOSOZIALE ASPEKTE

Die Erkrankung an Diabetes mellitus Typ- 1 im Kindes- und Jugendalter bringt für die jungen PatientInnen neben der körperlichen auch eine nicht zu unterschätzende psychische Belastung mit sich. Studien haben gezeigt, dass Kinder, die mit der Diagnose „Diabetes“ und der damit verbundenen Lebensumstellung nicht zurechtkommen, vermehrt Schwierigkeiten bei der Einstellung des Stoffwechsels und im psychosozialen Bereich aufweisen können. Neben der enormen Belastung für die Kinder, darf man auch den emotionalen Stress der Eltern nicht außer Acht lassen [91].

Daher wird empfohlen, dass sowohl die erkrankten Kinder als auch deren familiäres Umfeld psychosoziale Betreuung erhalten sollen. Für die Beratung sollen SozialarbeiterInnen und PsychologInnen herangezogen werden, die sich die emotionale Problematik, welche der Diabetes birgt, spezialisiert haben [52].

Es konnte bewiesen werden, dass gewisse psychosoziale Faktoren zu einer Verschlechterung der Gesundheit von diabetogenen Kindern führen können. Unter anderem wirken sich emotionale und körperliche Vernachlässigung, mangelnden Kommunikation zwischen den beteiligten Gruppen (Kinder, Familie, Diabetesteam) und niedriges sozialer Status schlecht auf das Kind aus. Besonders Probleme mit der Familie als auch der engsten Bezugsperson, meistens der Mutter, stellen weitere Risikofaktoren für eine negative Diabetesbewältigung dar [91].

Auf die Frage, ob eine Erkrankung an Diabetes Typ-1 bei Kindern und Jugendlichen zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer psychischen Störung führt, konnte noch keine eindeutige Antwort gegeben werden. Allerdings hat sich in Studien gezeigt, dass leichte affektive Störung wie Depression, Angstzustände und ein gestörtes Essverhalten häufiger bei jungen diabetogenen Typ- 1 Menschen auftreten als im Vergleich von gesunden Probanden [92].

Generell ist festzuhalten, dass psychologische Unterstützung von Kindern mit Diabetes mellitus Typ- 1 und deren Familien sich positiv auf die Stoffwechseleinstellung auswirken. Des Weiteren sind besonderes der familiäre Zusammenhalt und die Unterstützung sowie eine positive Verstärkung vorteilhaft für das Therapiemanagement [93].

8 DISKUSSION

Unter Diabetes mellitus versteht man eine heterogene Gruppe endokrin metabolischer Erkrankungen, die durch ein bestimmtes Ausmaß an Blutglukoseerhöhung definiert sind. Diese Blutglukoseerhöhung – Hyperglykämie ist durch einen Mangel an Insulin, eine gestörte Wirkung von Insulin oder durch eine Kombination von beiden bestimmt.

Der Diabetes mellitus wird rezent in vier Kategorien klassifiziert:

1. Typ- 1 Diabetes: Er ist durch eine Zerstörung der insulinproduzierenden β - Zellen, welche immunologisch oder idiopathisch bedingt sein kann, charakterisiert.
2. Typ- 2 Diabetes: Bei diesem Typ liegt vorwiegend ein Insulinmangel und/oder Insulinresistenz vor.
3. Andere spezifische Typen
4. Gestationsdiabetes

Der Diabetes mellitus Typ- 1 ist durch einen absoluten Insulinmangel gekennzeichnet, der durch die Zerstörung der β - Zellen des Pankreas, bedingt ist. Die Schädigung kann sowohl immunologisch als auch idiopathisch sein. Die idiopathische Form ist im europäischen Bereich selten und tritt vorwiegend in afrikanischen oder asiatischen Ländern auf.

Der Typ- 1 Diabetes betrifft ca. 10% aller DiabetikerInnen, am häufigsten tritt er bei Kindern und Jugendlichen auf. Er kann aber prinzipiell in jedem Alter vorkommen. Multiple genetische Prädispositionen, Umweltfaktoren, insbesondere Viren, sind ursächlich für die Entstehung des immunmedierten Typ- 1 Diabetes verantwortlich.

Viele Befunde weisen darauf hin, dass es eine T- Zell mediierte Autoimmunerkrankung ist. Weiters ist entscheidend, dass bestimmte Autoantikörper gegen Strukturen der Inselzellen klinisch relevante Marker der Immunzerstörung von β - Zellen zu sein scheinen. Der Typ- 1 Diabetes ist ein absolut insulinabhängiger Diabetes.

Die Prognose der erkrankten Kinder und Jugendlichen ist von den diabetischen Folgeerkrankungen und im Besonderen von den diabetischen Spätkomplikationen abhängig.

Man unterscheidet die Erkrankung der großen arteriellen Gefäße - Makroangiopathie von der Erkrankung der kleinen Gefäße - Mikroangiopathie. Bei der Makroangiopathie steht die rasche, progrediente Arteriosklerose im Vordergrund, welche bereits in der Kindheit beginnt. Hypertonie und Hyperlipidämie beschleunigen diesen angiopathischen Prozess.

Die Mikroangiopathie ist die Erkrankung der kleinen Gefäße. Sie manifestiert sich am Auge als Retinopathie mit dem möglichen Endzustand der Erblindung. An der Niere kann sich eine Nephropathie mit terminaler Niereninsuffizienz entwickeln. Am Nervensystem kann es zur Entstehung einer Neuropathie mit vielfältigen neuropathischen Erscheinungsformen kommen. Die diabetische Mikroangiopathie ist ein langsamer Prozess, wobei die Organschäden nach ungefähr 10- bis 15-jähriger Diabetesdauer auftreten. Für die Prognose bzw. das Hinauszögern oder gar das Verhindern der angiopathischen Spätkomplikationen, insbesondere der mikroangiopathischen Komplikationen, ist es entscheidend, dass schon bei Manifestation des Typ-1 Diabetes frühestmöglich eine umfassende Betreuung, weitgehend normoglykämische Diabeteseinstellung und normotensive Blutdruckeinstellung erreicht werden muss. Dies stellt die optimale Prävention der diabetischen Spätkomplikationen dar.

Um diese Ziele im Interesse des psychischen und physischen Wohlbefindens zu erreichen, müssen sich alle Beteiligten permanent dafür einsetzen.

9 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Hürter P et al. Kompendium pädiatrische Diabetologie. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007; 1.Auflage: S 1 – 12.
- [2] Berger M et al. Diabetes mellitus. Urban & Fischer Verlag 2000; 2.Auflage: S 247 – 251.
- [3] Herold G et al. Innere Medizin 2009; S 469 – 476.
- [4] Cooke DW, Plotnick L. Type 1 diabetes mellitus in pediatrics. Pediatrics in Review 2008; 29: S 374 - 385.
- [5] World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/ IDF consultation. World Health Organization 2006.
- [6] Knip M et al. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. Diabetes 2005; 54: S 125 – 136.
- [7] Daneman D. Type 1 diabetes. Lancet 2006; 367: S 847 – 858.
- [8] Karvonen M et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care 2000; 23: S 1516 – 1526.
- [9] Bluestone J et al. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. Nature 2010; 464: S 1293 – 1300.
- [10] Nejentsev S et al. Localization of type 1 diabetes susceptibility to the MHC class I genes HLA-B and HLA-A. Nature 2007; 450: S 887 – 892.
- [11] Hürter P et al. Kompendium pädiatrische Diabetologie. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007; 1.Auflage: S 31 – 35.
- [12] Tisch R, McDevitt H. Insulin-dependent diabetes mellitus. Cell 1996; 85: S 291 – 297.
- [13] Fairweather D, Rose NR. Type 1 diabetes: virus infection or autoimmune disease? Nat immunol 2002; 4: S 373 – 382.
- [14] Barker JM et al. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). J Clin Endocrinol Metab 2004 ; 89: S 3896 – 3902.
- [15] Marienfeld S et al. Frühkindliche Ernährung und Typ-1-Diabetes. Deutsches Ärzteblatt 2007; 104: S 570 – 575.
- [16] Bonifacio E et al. Gluten: Is it also a determinant of islet autoimmunity? Diabetes Metab Rev 1998; 14: S 258 – 259.
- [17] Hyppönen E et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet 2001; 358: S 1500 – 1503.
- [18] Stene L et al. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population- based, case-control study. Am J Clin Nutr 2003; 78: S 1128 – 1134.
- [19] Hürter P, Kordonouri O et al. Kompendium pädiatrische Diabetologie. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007; 1. Auflage: S 43 – 56.
- [20] Knip M et al. Prediction of type 1 diabetes in the general population. Diabetes Care 2010; 33: S 1206 – 1212.
- [21] Charpentier N et al. Prevalence and significance of diabetes-specific autoantibodies GADA, IA-2A and IAA at the time of diagnosis of type 1 diabetes in 341 children and adolescents. Diabetologie und Stoffwechsel 2008; 3: S 166 – 171.

-
- [22] Greenbaum C et al. Insulin autoantibodies measured by radioimmunoassay methodology are more related to insulin-dependent diabetes mellitus than those measured by enzyme-linked immunosorbent assay: results of the Fourth International Workshop on the Standardization of Insulin Autoantibody Measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: S 1040 – 1044.
- [23] Berger M et al. Diabetes mellitus. Urban & Fischer Verlag 2000; 2.Auflage: S 247 – 249.
- [24] Hiort O et al. Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. Springer- Verlag Berlin Heidelberg 2010; 1.Auflage: S 193 – 199.
- [25] Rewers A et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2008; 121: S 1258 – 1266.
- [26] International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines Compendium 2009. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: S 52 – 59.
- [27] Berger M et al. Diabetes mellitus. Urban & Fischer Verlag 2000; 2.Auflage: S 45 – 65.
- [28] Laffel LM et al. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2006; 23: S 278 – 284.
- [29] Hürter P et al. Kompendium pädiatrische Diabetologie. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007; 1.Auflage: S 179 – 204.
- [30] Rewers A et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2008; 121: S 1258 – 1266.
- [31] Hürter P et al. Kompendium pädiatrische Diabetologie. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007; 1.Auflage: S 179 – 204.
- [32] Berger M et al. Diabetes mellitus. Urban & Fischer Verlag 2000; 2.Auflage: S 275 – 279.
- [33] Fritsch H et al. Taschenatlas der Anatomie in 3 Bänden. Band 2 Innere Organe. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2003; 8.,korrigierte Auflage: S 220 – 223.
- [34] Fritsch H et al. Taschenatlas der Anatomie in 3 Bänden. Band 2 Innere Organe. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2003; 8.,korrigierte Auflage: S 324 – 325.
- [35] Selden RF et al. Regulation of insulin gene expression. Implications of gene therapy. *N Engl J Med* 1987; 317: S 1067 – 1076.
- [36] Silbernagel S, Agamemnon D. Taschenatlas der Physiologie. Georg Thieme Verlag 2003; 6., korrigierte Auflage: S 282 – 285.
- [37] Löffler G et al. Biochemie und Pathobiochemie. Springer- Verlag Berlin Heidelberg 2006; 8.Auflage: S 810 – 822.
- [38] Hiort O et al. Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. Springer- Verlag Berlin Heidelberg 2010; 1.Auflage: S 122 – 128.
- [39] Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001; 414: S 799 – 806.
- [40] Green BD, Flatt PR. Incretin hormone mimetics and analogues in diabetes therapeutics. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: S 497 – 516.
- [41] Duckworth WC et al. Insulin Degradation: progress and potential. *Endocr Rev* 1998; 19: S 608 – 624.
- [42] Bansal P et al. Insulin as a physiological modulator of glucagon secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: E 751 – 761.
- [43] Nijjima A. Neural mechanisms in the control of blood glucose concentration. *J Nutr*. 1989; 119: S 833 – 840.
- [44] Hürter P et al. Kompendium pädiatrische Diabetologie. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007; 1.Auflage: S 57 – 90.
- [45] Berger M et al. Diabetes mellitus. Urban & Fischer Verlag 2000; 2. Auflage: S 3 – 11.
-

-
- [46] Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1983; 309: S 159 – 169.
- [47] Wolfsdorf J al. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8: S 28 – 43.
- [48] Chaithongdi N et al. Diagnosis and management of hyperglycemic emergencies. *Hormones (Athens)* 2011; 10: S 250 – 256.
- [49] Kitabchi AE et al. Management of diabetic ketoacidosis. *Am Fam Physician* 1999; 60: S 455 – 464.
- [50] Holterhus PM et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Verlag Kirchheim + Co.Gmbh 2009; 1.Auflage: S 40 – 47.
- [51] Glaser N et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001; 344: S264 – 269.
- [52] Australasian Paediatric Endocrine Group, Department of Health and Ageing, National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical practice guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents, 2005
- [53] Muir A et al. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis. Natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes care* 2004; 27: S 1541 – 1546.
- [54] Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of the development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; 44: S 968 – 983.
- [55] Musen G et al. Impact of diabetes and its treatment on cognitive function among adolescents who participated in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2008; 31: S 1933 – 1938.
- [56] Holterhus PM et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Verlag Kirchheim + Co.Gmbh 2009; 1.Auflage: S 22 – 28.
- [57] The DCCT/EDIC Research Group et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365: S 2366 – 2376.
- [58] Richter B, Neises G. Human insulin versus animal insulin in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD003816
- [59] Bangstad HJ et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Insulin treatment. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: S 88 – 102.
- [60] Gerstl EM et al. Metabolic control as reflected by HbA1c in children, adolescents and young adults with type-1 diabetes mellitus: combined longitudinal analysis including 27,035 patients from 207 centers in Germany and Austria during the last decade. *Eur J Pediatr* 2008; 167: S 447 – 453.
- [61] Danne T et al. Pharmacokinetics, prandial glucose control, and safety of insulin glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: S 2100 – 2105.
- [62] Danne T et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: S 2359 – 3264.
- [63] Thisted H et al. An update on the long-acting insulin analogue glargine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006; 99: S 1 – 11.
- [64] Berger M et al. Diabetes mellitus. Urban & Fischer Verlag 2000; 2. Auflage: S 181 – 203.
- [65] Steinbeck G et al. Therapie innerer Krankheiten. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2005; 11.Auflage: S 858 – 898.
- [66] Skyler JS et al. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *Lancet* 2001; 357: S 331 – 335.
- [67] Phillip M et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: S 1653 – 1662.
-

-
- [68] Nahata L. Insulin therapy in pediatric patients with type I diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *Clin Pediatr (Phila)* 2006; 45: S 503 – 508.
- [69] Hürter P et al. Kompendium pädiatrische Diabetologie. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007; 1.Auflage: S 91 – 127.
- [70] Herold G et al. *Innere Medizin* 2012: S 700 – 727.
- [71] Berger M et al. Diabetes mellitus. Urban & Fischer Verlag 2000; 2.Auflage: S 264 – 274.
- [72] Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994; 37: S 278 – 85.
- [73] Mogensen CE. Management of diabetic renal involvement and disease. *Lancet*. 1988; 1: S 867 – 870.
- [74] Furger P. *Innere Quick*. Georg Thieme Verlag 2009; 2.Auflage: S 660 – 751.
- [75] National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: S 12 – 154.
- [76] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter, 1.Auflage 2010. S 20 – 22.
- [77] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter, 1.Auflage 2010. S 28 – 34.
- [78] Tischendorf Frank W et al. Auge und Innere Medizin. Okuläre Veränderungen bei systemischen Erkrankungen. Schattauer Stuttgart New York 2004; 1.Auflage: S 1 – 13.
- [79] EURODIAB IDDM Complications Study: Microvascular and acute complications in IDDM patients. *Diabetologia* 1994; 37: S 278 – 285.
- [80] Klein R et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: S 520 – 526.
- [81] Hammes HP et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. In: Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. Scherbaum WA, Lauterbach KW, Renner R (Hrsg.). 1. Auflage. Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2000. S 2 – 4.
- [82] Hammes HP et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. In: Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. Scherbaum WA, Lauterbach KW, Renner R (Hrsg.). 1. Auflage. Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2000. S 2 – 9.
- [83] Klein R et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102: S 7 – 16.
- [84] Moss SE et al. Comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining severity of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1985; 92: S 62 – 67.
- [85] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung. Version 1.X, 2011
- [86] Young MJ et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36: S 150 – 154.
- [87] Young MJ et al. The prediction of neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. A prospective study. *Diabetes Care* 1994; 17: S 557 – 560.
- [88] Boulton AJ. The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. *Diabet Med* 1996; 13: S 12 – 16.
- [89] Internationale Arbeitsgruppe über den Diabetischen Fuß. Internationaler Consensus über den Diabetischen Fuß 1999. Mainz. Kirchheim Verlag
- [90] American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care. *Diabetes Care* 1999; 22: S 1354 – 1360.
-

[91] Holterhus PM et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Verlag Kirchheim + Co.Gmbh 2009; 1.Auflage: S 36 – 39.

[92] Hürter P et al. Kompendium pädiatrische Diabetologie. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007; 1.Auflage: S 453 – 480.

[93] Anderson BJ et al. An office-based intervention to maintain parent-adolescent teamwork in diabetes management. Impact on parent involvement, family conflict, and subsequent glycemic control. Diabetes Care 1999; 22: S 713 - 721.