

Diplomarbeit

**Transition von Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes im Zeitraum
von 2007-2017 an der Universitätsklinik für Kinder- und
Jugendheilkunde Graz
Verläufe unterschiedlicher Transitionsstrategien**

eingereicht von

Georg Malle

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Allgemeine Pädiatrie
der Univ.- Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde
und**

**Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie
der Univ.-Klinik für Innere Medizin**

unter der Anleitung von

Priv. Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Elke Fröhlich-Reiterer und

Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Gerlies Treiber

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, August 2018

Georg Malle eh

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Priv. Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Elke Fröhlich-Reiterer für die Betreuung meiner Diplomarbeit bedanken. Trotz des klinischen Routinebetriebes hatte sie stets ein offenes Ohr für meine Anliegen und unterstützte mich so gut es nur ging bei der Erstellung dieser Arbeit. Ebenso möchte ich mich bei Frau Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Gerlies Treiber für die Übernahme der Zweitbetreuung bedanken.

Ein besonders großes Dankeschön gilt meiner gesamten Familie, die mein bisheriges Leben zu einem wunderschönen und erlebnisreichen gemacht haben. Danke an meine Eltern und Großeltern, die es mir durch ihre finanzielle Unterstützung ermöglicht haben, den Traum des Medizinstudiums zu verwirklichen.

Des Weiteren möchte ich mich speziell bei meiner mittlerweile verstorbenen Oma bedanken, die für mich auf ewig menschlich und fachlich ein großes Vorbild bleiben wird. Danke auch an Tine, die zu einem nicht unerheblichen Teil dazu beigetragen hat, dass ich heute derjenige bin, der ich bin.

Ebenso möchte ich mich bei all meinen Studienkollegen bedanken, insbesondere bei Matthias und Matthias, durch die meine Studienjahre zu einer ereignisreichen und unvergesslichen Zeit geworden sind. Zu guter Letzt möchte ich mich bei all meinen Freunden bedanken, ohne die das Leben nur halb so schön wäre.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	i
Zusammenfassung	ii
Abstract	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
Tabellenverzeichnis	v
1 Einleitung	1
1.1 Diabetes Mellitus.....	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Klassifikation.....	1
1.1.3 Klinik	4
1.1.4 Diagnostik.....	4
1.2 Typ-1-Diabetes Mellitus	5
1.2.1 Epidemiologie	5
1.2.2 Ätiopathogenese	6
1.2.3 Therapie.....	11
1.2.4 Akutkomplikationen	14
1.2.5 Spätkomplikationen	17
1.2.6 Assoziierte Erkrankungen.....	19
1.3 Transition.....	21
2 PatientInnen und Methoden	24
2.1 PatientInnen.....	24
2.1.1 Daten vor Transition.....	24
2.1.2 Daten nach Transition	24
2.2 Ethikkommissionsantrag	25
2.3 Anonymisierung sensibler PatientInnendaten	25
2.4 Datensammlung	26

2.5	Statistik.....	29
3	Ergebnisse	30
3.1	Transitionen 2007-2017 gesamt	31
3.2	Transitionen 2007-2017 nach Jahren und nach Zentren	31
3.3	Alter der PatientInnen bei Erstmanifestation	33
3.4	Alter der PatientInnen bei Transition.....	35
3.5	Assoziierte Erkrankungen vor und nach Transition.....	36
3.6	Spätkomplikationen vor Transition	37
3.7	Therapieschema vor und nach Transition.....	39
3.8	HbA1c vor Transition	40
3.9	HbA1c nach Transition	43
3.10	Transitionsklinik.....	44
3.11	Akutkomplikationen vor und nach Transition.....	45
3.11.1	Vergleich der Akutkomplikationen vor Transition nach Art.....	46
3.11.2	Vergleich der Akutkomplikationen vor Transition nach Häufigkeit	47
3.11.3	Vergleich der Akutkomplikationen nach Transition nach Art	48
3.11.4	Vergleich der Akutkomplikationen nach Transition nach Häufigkeit.....	49
3.12	Anzahl der Kontrollen im Erwachsenenbehandlungszentrum.....	49
3.12.1	Daten Diabetesambulanz Universitätsklinik für Innere Medizin Graz	50
3.12.2	Daten der anderen Zentren.....	50
3.13	Dauer von der Transition bis zur ersten Kontrolle im Erwachsenenzentrum.....	52
4	Diskussion	53
5	Literaturverzeichnis	58

Abkürzungen

ADA	American Diabetes Association
BMI	Body Mass Index
CF	Cystische Fibrose
CFRD	Cystic Fibrosis related Diabetes
DCCT	Diabetes Control and Complication Trial
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	Endomysiale Antikörper
GAD	Glutamin-Decarboxylase-Antikörper
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Hämoglobin A1c
IA2	Tyrosinphosphatase-Antikörper
IAA	Insulinautoantikörper
ICA	Inselzellantikörper
INF	Interferon
ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
MHC	Major Histocompatibility Complex
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Youth
NPH	Neutral Protamin Hagedorn
oGTT	Oraler-Glukose-Toleranz-Test
T1D	Typ-1-Diabetes Mellitus
T2D	Typ-2-Diabetes Mellitus
TG	Thyreoglobulin
TPO	Thyreoperoxidase
TNF	Tumornekrosefaktor
ZnT8	Zink Transporter 8 Antikörper

Zusammenfassung

Hintergrund

Der Begriff ‚Transition‘ steht für den Wechsel von PatientInnen von der Kinder- in die Erwachsenenbetreuung. Dies ist eine Phase, die bei PatientInnen mit Typ-1-Diabetes (T1D) mit vielen Problemen, wie zum Beispiel einer schlechten Stoffwechselkontrolle oder einem gehäuften Auftreten von Akutkomplikationen, assoziiert ist.

Ziel

Diese retrospektive Datenanalyse hat es sich zum Ziel gesetzt, erstmals den Transitionsprozess von Jugendlichen, die im Rahmen ihrer T1D-Erkrankung an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz behandelt und von dieser in den Jahren 2007-2017 auf Grund ihres Alters ausgeschleust wurden, zu beschreiben.

Methoden

Anhand der PatientInnenakten und des Kommunikations- und Informationsnetzwerks MEDOCS konnten 162 PatientInnen (82 weibliche, 80 männliche), die im oben genannten Zeitraum ausgeschleust wurden, erfasst werden. Das Alter bei Transition lag im Durchschnitt bei $18,78 \pm 1,75$ Jahren. Der Posttransitionsverlauf von 51 dieser PatientInnen konnten auf Grund fehlender Daten nicht weiter vervollständigt werden.

Neben Auswertungen hinsichtlich Geschlecht, Alter bei Erstmanifestation, Alter bei Transition etc. erfolgte eine Einteilung der PatientInnen hinsichtlich ihrer weiterführenden Erwachsenenbehandlungszentren. Vergleiche der HbA1c-Werte zwischen den Behandlungszentren bei den letzten beiden pädiatrischen, sowie den ersten beiden Erwachsenenkontrollen, sowie Anzahl der Akutkomplikationen vor und nach Transition wurden durchgeführt. Des Weiteren wurden erstmalige Vergleiche zwischen PatientInnen mit beziehungsweise ohne Transitionsklinik, welche in Zusammenarbeit mit der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz etabliert wurde, hinsichtlich der HbA1c-Werte sowie Dauer von Transition bis zur ersten Erwachsenenkontrolle durchgeführt.

Resultate

Die durchschnittlichen HbA1c-Werte der 162 PatientInnen lagen sowohl bei den letzten beiden Kontrollen vor (65 ± 14 mmol/mol, 64 ± 16 mmol/mol) als auch bei den ersten beiden Kontrollen nach der Transition (64 ± 17 mmol/mol, 61 ± 13 mmol/mol) in der Gruppe jener PatientInnen, die an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz weiterbetreut wurden, am niedrigsten. PatientInnen mit einer Transitionsklinik hatten bei allen Kontrollen durchschnittlich höhere HbA1c-Werte (66, 66, 65, 62 mmol/mol) als PatientInnen ohne Transitionsklinik (64, 63, 63, 60 mmol/mol), jedoch eine signifikant kürzere Zeitspanne von der Transition bis zur ersten Erwachsenenkontrolle (4,1 versus 8,9 Monate). Die höchste Rate an Akutkomplikationen nach Transition konnte in der PatientInnengruppe festgestellt werden, deren Posttransitionsverlauf nicht verfolgt werden konnte (19,6%).

Schlussfolgerung

Der eingeschlagene Weg, PatientInnen mittels einer Transitionsklinik zu übergeben, sollte fortgesetzt und ausgebaut werden, um bei einer möglichst großen Anzahl an PatientInnen eine nahtlose Erwachsenenbetreuung zu gewährleisten. Ein großes Problem, das durch diese Arbeit gezeigt werden konnte, ist die hohe Anzahl an PatientInnen, die nach der Transition ‚verloren gehen‘ und der vergleichsweise hohe Prozentsatz an Akutkomplikationen des T1D nach Transition in dieser Gruppe.

Abstract

Background

Transition is the change of patients from child to adult care. In type 1 diabetes (T1D) this is a phase, which is associated with various problems, such as bad metabolic control or increased number of acute complications.

Aim of study

The aim of this retrospective data analysis was to describe for the first time the transition process of T1D patients, treated at the diabetes outpatient clinic of the department of Paediatrics of the Medical University Graz and transferred to adult care from 2007 to 2017.

Methods

162 patients (82 female, 80 male), who were discharged in the above mentioned period, were analyzed based on the patient records and the communication and information network MEDOCS. Mean age at transition was 18.78 ± 1.75 years. The posttransition process of 51 of these patients could not be pursued due to missing data.

In addition to evaluations concerning gender, age at T1D onset, age at transition etc., patients were categorized according to their adult treatment center. Comparisons of HbA1c-levels between these centers in the last two paediatric and first two adult appointments as well as the number of acute complications before and after transition were performed. Furthermore, comparisons between patients with or without a transition clinic, which has been established in collaboration with the diabetes outpatient clinic of the department of Internal Medicine Graz, regarding HbA1c-levels as well as the duration from transition to the first adult appointment were made.

Results

Mean HbA1c-levels of the 162 patients were lowest in the two last controls before (65 ± 14 mmol/mol, 64 ± 16 mmol/mol) as well as in the first two controls after transition (64 ± 17 mmol/mol, 61 ± 13 mmol/mol) in the group of patients transferred to the diabetes outpatient clinic of the department of Internal Medicine Graz. At each visit patients with a transition clinic had on average higher HbA1c-levels (66, 66, 65, 62 mmol/mol) compared to patients without a transition clinic (64, 63, 63, 60 mmol/mol) but a significantly shorter time from transition to the first adult appointment (4.1 vs. 8.9 months). The highest rate of acute complications after transition was in the group of patients, whose post transition progression could not be tracked (19.6%).

Conclusion

The way of transferring patients through a transition clinic should be continued and expanded to ensure continuous care for the majority of patients. One major problem demonstrated in this work is the large number of patients with a loss of follow-up and the relatively high percentage of acute complications after transition in this group.

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: VERLAUF DER T1D-ERKRANKUNG [MODIFIZIERT NACH (22)]	10
ABBILDUNG 2: TRANSITIONEN 2007-2017 GESAMT	31
ABBILDUNG 3: TRANSITIONEN 2007-2017 NACH JAHREN.....	32
ABBILDUNG 4: TRANSITIONEN 2007-2017 NACH ZENTREN.....	33
ABBILDUNG 5: ALTER DER PATIENTINNEN BEI ERSTMANIFESTATION.....	34
ABBILDUNG 6: ALTER DER PATIENTINNEN BEI TRANSITION	36
ABBILDUNG 7: ANZAHL DER ASSOZIIERTEN ERKRANKUNGEN VOR TRANSITION.....	37
ABBILDUNG 8: ANZAHL DER SPÄTKOMPLIKATIONEN VOR TRANSITION	38
ABBILDUNG 9: THERAPIESCHEMA VOR UND NACH TRANSITION	39
ABBILDUNG 10: MITTELWERT UND SD DES HbA1C IN MMOL/MOL VOR TRANSITION NACH ZENTREN	41
ABBILDUNG 11: MITTELWERT UND SD DES HbA1C IN % VOR TRANSITION NACH ZENTREN.....	41
ABBILDUNG 12: STOFFWECHSELLAGE DER PATIENTINNEN BEI TRANSITION NACH ZENTREN.....	43
ABBILDUNG 13: ANZAHL DER AKUTKOMPLIKATIONEN VOR TRANSITION NACH ART	46
ABBILDUNG 14: ANZAHL DER AKUTKOMPLIKATIONEN VOR TRANSITION NACH HÄUFIGKEIT	48

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: DIAGNOSEKRITERIEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM GLUKOSEWERT (NACH DDG-LEITLINIEN 2011) [MODIFIZIERT NACH (7)]....	5
TABELLE 2: KATEGORISIERUNG DER ERHOBENEN DATEN	27
TABELLE 3: TRANSITIONEN 2007-2017 GESAMT NACH GESCHLECHTERN	31
TABELLE 4: TRANSITIONEN 2007-2017 NACH JAHREN UND NACH ZENTREN	33
TABELLE 5: ALTER DER PATIENTINNEN BEI ERSTMANIFESTATION GESAMT SOWIE NACH GESCHLECHTERN	35
TABELLE 6: ALTER DER PATIENTINNEN BEI TRANSITION IN ABSOLUTEN ZAHLEN SOWIE PROZENTUELLE VERTEILUNG.....	36
TABELLE 7: ASSOZIIERTE ERKRANKUNGEN VOR TRANSITION IN ABSOLUTEN ZAHLEN UND PROZENTUELLE VERTEILUNG	37
TABELLE 8: SPÄTKOMPLIKATIONEN VOR TRANSITION IN ABSOLUTEN ZAHLEN SOWIE PROZENTUELLE VERTEILUNG.....	38
TABELLE 9: THERAPIESCHEMA VOR UND NACH TRANSITION	39
TABELLE 10: MITTELWERT UND SD DES HbA1C IN MMOL/MOL UND IN % BEI DER VORLETZTEN UND LETZTEN KONTROLLE VOR TRANSITION	42
TABELLE 11: KRUSKAL-WALLIS-TEST DER DATEN BEI TRANSFER	42
TABELLE 12: STOFFWECHSELLAGE DER PATIENTINNEN BEI TRANSITION NACH GRUPPEN	43
TABELLE 13: MITTELWERT UND SD DES HbA1C IN MMOL/MOL UND IN % BEI DER ERSTEN UND ZWEITEN KONTROLLE NACH TRANSITION	44
TABELLE 14: ÜBERSICHT PATIENTINNEN MIT UND OHNE TRANSITIONSKLINIK	44
TABELLE 15: VERLAUF DER HbA1C-WERTE BEI PATIENTINNEN MIT UND OHNE TRANSITIONSKLINIK	45
TABELLE 16: DURCHSCHNITTLICHE DAUER BIS ZUM ERSCHEINEN ZUR ERSTEN KONTROLLE BEI PATIENTINNEN MIT UND OHNE TRANSITIONSKLINIK.....	45
TABELLE 17: ANZAHL DER AKUTKOMPLIKATIONEN VOR TRANSITION NACH ART DER KOMPLIKATION	47
TABELLE 18: ANZAHL DER AKUTKOMPLIKATIONEN VOR TRANSITION NACH HÄUFIGKEIT DER KOMPLIKATIONEN	48
TABELLE 19: ANZAHL DER AKUTKOMPLIKATIONEN NACH TRANSITION NACH ART DER KOMPLIKATION	49
TABELLE 20: ANZAHL DER AKUTKOMPLIKATIONEN NACH TRANSITION NACH HÄUFIGKEIT DER KOMPLIKATIONEN	49
TABELLE 21: ADHÄRENZ PATIENTINNEN MED UNI GRAZ DIAB AMB.	50
TABELLE 22: ADHÄRENZ PATIENTINNEN LKH STEIERMARK	51
TABELLE 23: ADHÄRENZ PATIENTINNEN KRANKENHAUS DER BARMHERZIGEN BRÜDER GRAZ-STANDORT EGGENBERG.....	51
TABELLE 24: ADHÄRENZ PATIENTINNEN INTERNISTEN	52
TABELLE 25: DAUER BIS ZUR ERSTEN KONTROLLE IM ERWACHSENENZENTRUM.....	52

1 Einleitung

1.1 Diabetes Mellitus

1.1.1 Definition

Unter dem Begriff Diabetes Mellitus versteht man eine Stoffwechselerkrankung unterschiedlicher Ätiologie, welche durch das Leitsymptom Hyperglykämie charakterisiert ist. Ursache für diese Hyperglykämie ist entweder eine fehlerhafte Insulinsekretion, eine gestörte Insulinwirkung oder eine Kombination aus beidem. Dadurch kommt es zu Störungen vor allem des Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsels, welche langfristig Schädigung, Dysfunktion und Versagen verschiedener Organe verursachen können, wie zum Beispiel Mikroangiopathie, Nephropathie, Neuropathie oder Retinopathie. Die typischen Symptome bei Krankheitsbeginn bestehen aus Polyurie, Polydipsie sowie Gewichtsverlust. (1, 2)

1.1.2 Klassifikation

Sowohl die ADA als auch die ISPAD Guidelines unterscheiden nach der Ätiologie vier Diabetes-Typen: (1–4)

a.) Typ 1 Diabetes Mellitus:

Weltweit leiden nur rund 5-10 % aller PatientInnen mit einer Diabetes Mellitus Erkrankung an einem T1D, jedoch ist dieser Typ für mehr als 90 % aller Diabetes Mellitus Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter verantwortlich. Es wird geschätzt, dass weltweit in etwa 80.000 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren pro Jahr an T1D erkranken. (1, 3)

l) Autoimmun:

Es kommt zu einer autoimmunologischen Zerstörung der β -Zellen des Pankreas. Beim Großteil der PatientInnen können Autoantikörper nachgewiesen werden: Inselzellantikörper (ICA), Insulinautoantikörper (IAA), Autoantikörper gegen Glutaminsäure-Decarboxylase (GAD), Antikörper gegen Tyrosinphosphatase ähnliches Protein (IA2) sowie Zink Transporter 8 Antikörper (ZnT8). Auch genetische

Prädisposition und exogene Faktoren, welche nur teilweise bekannt sind, spielen in der Pathogenese eine Rolle. (1, 3)

II) *Idiopathisch:*

Bei dieser seltenen Form ist die Ätiologie unbekannt, es besteht keine Autoimmunität. Diese Form findet man vor allem in Asien und Afrika. (1, 3)

b.) Typ 2 Diabetes Mellitus:

Dieser Typ ist mit 90-95 % aller Diabetes Mellitus Fälle der weltweit häufigste und betrifft vor allem ältere, übergewichtige Menschen. Die Symptome entstehen oft schleichend. Die Mehrheit der PatientInnen benötigt keine Insulinersatztherapie. Trotz der sehr geringen Zahl wurde in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme der Typ 2 Diabetesfälle bei Kindern und Jugendlichen in den westlichen Ländern sowie in den USA beobachtet, was mit Bewegungsmangel, erhöhter Nahrungszufuhr und damit verbundener steigender Häufigkeit an Adipositas in Verbindung gebracht werden kann. In der Arbeit von Schober et al. aus dem Jahr 2009 konnte aber gezeigt werden, dass sich die Inzidenz der T2D-Fälle in Österreich auf einem niedrigen und stabilen Niveau hält. (1, 3, 5)

c.) Andere spezifische Diabetesformen:

I) *Genetischer Defekt der B-Zelle:*

Diese monogenetischen Veränderungen, welche auf sechs Genloci auf verschiedenen Chromosomen gefunden wurden, werden unter dem Begriff MODY zusammengefasst. Typisch für diese Erkrankung sind die verminderte Insulinsekretion und der fehlende Nachweis von Antikörpern. (1, 3)

II) *Erkrankungen des exokrinen Pankreas:*

Vorgänge die das Pankreas schädigen, können Diabetes verursachen. Dazu zählen unter anderem Pankreatitis, Cystische Fibrose (CF), Pankreastrauma oder Pankreaskarzinom. Im Rahmen der CF ist der CFRD die häufigste Komorbidität. Ursächlich dafür ist ein Insulinmangel in Kombination mit einem Glukagonmangel sowie einer Insulinresistenz ausgelöst durch die fehlerhafte Chlorid-Kanal-Funktion und die dadurch verursachte Schädigung und Zerstörung des exokrinen Pankreas. Es sollte bei jedem/r CF-PatientIn ab dem zehnten Lebensjahr jährlich eine Screening-

Untersuchung auf CFRD durchgeführt werden. Die Diagnosekriterien gelten analog zu PatientInnen ohne CF. (1, 6)

III) *Genetische Defekte der Insulinwirkung:*

Es kommt durch eine genetische Mutation zu Veränderungen des Insulinrezeptors und dadurch zu metabolischen Störungen, die von leichter Hyperglykämie bis zu einer ausgeprägten β -Zell-Schädigung reichen können. (1, 3)

IV) *Endokrinopathien:*

Eine Überproduktion von kontrainsulinären Hormonen (Glukagon, Kortisol, Wachstumshormon) führt zum Auftreten von Diabetes. (1, 3)

V) *Drogen oder chemisch induzierter Diabetes:*

Durch verschiedene Gifte oder Medikamente kann es zu einer verminderten Insulinsekretion kommen. Beispiele dafür sind unter anderem Nikotinsäure oder Glukokortikoide. (1, 3)

VI) *Infektionen:*

Einige Krankheitserreger können mit einer β -Zell-Zerstörung assoziiert werden. Dazu zählen unter anderem Cocksackie B Virus, Zytomegalievirus, Rötelnvirus, Adenovirus und das Mumpsvirus. (1, 3)

VII) *Seltene Formen des immunmedierten Diabetes:*

z.B. Stiffmansyndrom oder Lupus Erythematodes. (1, 3)

VIII) *Andere genetische Syndrome, welche manchmal mit Diabetes assoziiert werden:*

Hierzu zählen Syndrome mit chromosomalen Aberrationen wie das Down-Syndrom, das Klinefelter-Syndrom oder das Turner-Syndrom. (1, 3)

d.) Gestationsdiabetes:

Bei diesem Typ kommt es zu einer gestörten Glukosetoleranz während der Schwangerschaft. (1, 3)

1.1.3 Klinik

Bei T1D kommt es durch die Hyperglykämie auf Grund des Insulinmangels und die Glykosurie mit einer osmotischen Diurese zu den klassischen Symptomen wie Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Nykturie sowie Enuresis bei Kindern. Aber auch unspezifische Symptome wie Müdigkeit und Leistungsminderung können Anzeichen der Erkrankung sein. Bei schwerwiegenden Blutzuckerentgleisungen kann es zu einem ketoazidotischen Koma kommen. Hier werden auf Grund des Insulinmangels und der gesteigerten Lipolyse vermehrt Ketonkörper gebildet, welche eine metabolische Azidose und Symptome wie Azetongeruch der Ausatemluft, Erbrechen und Kussmaul-Atmung verursachen können. Die Symptome entwickeln sich bei T1D meistens innerhalb kurzer Zeit. (1, 2, 7, 8)

T2D hingegen manifestiert sich in der Regel nicht so rasch wie ein T1D. Es ist vielmehr ein schleichender und über lange Zeit unbemerkter Prozess. Vereinzelt klagen PatientInnen über Pruritus, Potenzstörungen sowie Schmerzen in den unteren Extremitäten. In den meisten Fällen wird die Erkrankung im Rahmen einer Routineuntersuchung oder über die bereits vorhandene Manifestation einer Folgeerkrankung diagnostiziert. (7, 8)

1.1.4 Diagnostik

Bei der Diagnostik des Diabetes Mellitus spielen Anamnese, Klinik und Labor entscheidende Rollen. (1, 2, 8)

a) Anamnese und Klinik:

Hier gilt es vor allem, die klassischen Symptome (Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust) zu erfragen, aber auch hinsichtlich familiärer Belastung, Schwangerschaft, Leistungsminderung und Symptome von eventuell bereits vorhandenen Folgeerkrankungen. (2, 8)

b) Labor:

1. Zufällig gemessener Blutzuckerwert von ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) und dazu passende krankheitsspezifische Symptome (Polyurie, Polydipsie etc.) (1)
2. Venöser Nüchtern-Plasma-Glucose Spiegel von ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) (1)
3. Oraler-Glukose-Toleranz-Test (oGTT) 2-h Wert von > 200 mg/dl (11,1 mmol/l) (1)
4. HbA1c-Wert von $> 6,5$ % (1)
5. Glukose im Urin & Ketonkörper:

Die Nierenschwelle für Glukose liegt bei ungefähr 180 mg/dl Glukose im Blut. Bei höheren Blutglukosewerten kommt es somit zu einer vermehrten Ausscheidung von

Glukose im Harn. Auf Grund der einfachen Möglichkeit der Bestimmung der Glukose aus dem Blut hat die Uringlukosebestimmung, welche mittels Teststreifen durchgeführt wird, an Bedeutung verloren. (7, 8)

6. C-Peptid:

Das C-Peptid ist ein Bestandteil des Proinsulins. Es wird bei der Umwandlung zum funktionsfähigen Insulin abgespalten. PatientInnen mit einer T1D-Erkrankung haben somit sehr geringe bis nicht vorhandene C-Peptid-Plasmaspiegel. (7)

<i>Diagnosekriterien in Abhängigkeit vom Glukosewert sind:</i>		
	Zeitpunkt der Glukosemessung	Venöses Plasma
Normal	Nüchtern	<100 mg/dl (< 5,6 mmol/l)
Abnorme Nüchternglukose	Nüchtern	≥ 100 mg/dl (≥ 5,6 mmol/l) und < 126 mg/dl (< 7,0mmol/l)
Gestörte Glukosetoleranz	oGTT-2-h-Wert	≥ 140 mg/dl (≥ 7,8 mmol/l) und < 200 mg/dl (< 11,1 mmol/l)
Diabetes Mellitus	Nüchtern	≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l)
	oGTT-2-h-Wert	≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)

Tabelle 1: Diagnosekriterien in Abhängigkeit vom Glukosewert (nach DDG-Leitlinien 2011) [modifiziert nach (7)]

1.2 Typ-1-Diabetes Mellitus

1.2.1 Epidemiologie

T1D ist für rund 90 % aller Diabetes Mellitus Fälle bei Kindern und Jugendlichen verantwortlich, allerdings leiden nur ungefähr 10 % aller Diabetes PatientInnen weltweit am T1D. (1) Das verdeutlicht, dass T1D vorrangig eine Erkrankung des Kindes- und Jugendalters ist. Weltweit wurde in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme der T1D-Neuerkrankungen festgestellt. (1, 2, 5, 9, 10) In der Arbeit von Patterson et al. konnte in den Jahren 1989-2003 eine durchschnittliche jährliche Inzidenzsteigerung in Europa von 3,9 % gezeigt werden. Allerdings variieren diese Inzidenzraten sehr stark zwischen einzelnen Länder, ethnischen Gruppen und sogar innerhalb eines Landes. So liegt die Zahl der Neuerkrankungen in nördlicheren Ländern wie Finnland (50/100.000/Jahr), Norwegen,

Schweden oder Kanada deutlich höher als in Ländern wie zum Beispiel Griechenland, Mazedonien (7/100.000/Jahr) oder Serbien. Die niedrigsten Inzidenzraten findet man in China (rund 0.5/100.000/Jahr). Allerdings musste man feststellen, dass sich das vermutete Nord-Süd-Gefälle nicht gänzlich bestätigen ließ. So findet man zum Beispiel in Sardinien ähnlich hohe Inzidenzraten wie in Finnland, hingegen ist die Neuerkrankungsrate in Irland deutlich geringer als in Großbritannien. (2, 10, 11) Allerdings zeigte sich, wie bereits oben erwähnt, ein deutlicher regionaler Unterschied innerhalb einzelner Länder. Als Beispiel ist hier Sardinien zu nennen, welches mit Inzidenzraten von 45-50/100.000/Jahr deutlich über anderen italienischen Gebieten, wie zum Beispiel Lazio und Piemont (15-20/100.000/Jahr bzw. 10-15/100.000/Jahr), liegt. (1, 10)

Weiters wurde in einigen Arbeiten beschrieben, dass die deutlichste Steigerung der Inzidenz in der Gruppe der 0-5-Jährigen gefunden wurde. (1, 10) Dadurch wird bis zum Jahr 2020 eine Verdoppelung der Neuerkrankungen in dieser Gruppe prognostiziert. (10)

Diese oben beschriebenen Trends konnten auch in der Arbeit von Schober et al. aus dem Jahr 2007 für Österreich gezeigt werden. Die Inzidenz des T1D in der Gruppe von 0-<15-Jährigen stieg von 7.3/100.000 in den Jahren 1979-1984 auf 14.6/100.000 in den Jahren 2000-2005, somit kam es zu einer Verdoppelung der Neuerkrankungsrate. Des Weiteren wurde seit 1994 eine deutliche Steigerung der Inzidenz bei den 0-5-Jährigen beobachtet: Von 5,4/100.000 bis 1994 auf 14/100.000 bis zum Jahr 2005. Dies entspricht einer jährlichen Steigerung um 9,2 % von 1994-2005. (9) In einer anderen Publikation von Schober et al. konnte eine weitere Steigerung der Inzidenz auf 18,4/100.000 bis zum Jahr 2007 nachgewiesen werden. (5)

1.2.2 Ätiopathogenese

Bis heute ist die Ätiologie des T1D nicht vollständig geklärt. Eine Vielzahl von Faktoren spielt bei der Entstehung der Erkrankung eine Rolle. Dazu zählen genetische Faktoren, Umweltfaktoren (Ernährung, Virusinfektionen, Toxine) sowie autoimmunologische Prozesse. (2, 4, 11, 12)

I. Genetik:

Lange Zeit dachte man, dass die Übertragung des T1D an ein einzelnes Gen gebunden ist. Diskutiert wurden autosomal-rezessive, autosomal-dominante sowie X-chromosomale Erbgänge. Jedoch konnten diese Theorien allesamt widerlegt werden. (2) Heutzutage geht man davon aus, dass es sich bei T1D um eine polygenetische Erkrankung handelt, was bedeutet, dass mehr als nur ein Gen an der Vererbung beteiligt ist. Es wurden im Laufe der Jahre verschiedenste Genloci gefunden, die mit einer erhöhten

Empfänglichkeit für eine T1D-Erkrankung verbunden sind. Diese Loci werden auch als IDDM 1, IDDM 2, IDDM 3 etc. bezeichnet, jedoch sind sie von PatientIn zu PatientIn unterschiedlich ausgeprägt. Viele dieser Genloci stehen auch in Verbindung mit anderen autoimmunologischen Erkrankungen, wie zum Beispiel Multiple Sklerose, Hashimoto Thyreoiditis oder Zöliakie. (2, 4, 11)

Der Genlocus IDDM 1 befindet sich am kurzen Arm des Chromosom 6 im Bereich der Klasse-II-Moleküle des HLA-Systems und ist für rund 50 % des genetischen Risikos einer T1D-Erkrankung verantwortlich. (4) HLA-Gene, von denen es T1D fördernde sowie protektive Haplotypen gibt, sind für die Bildung der MHC - Proteinen verantwortlich, welche die immunologische Identität eines Organismus definieren und bestimmen, in welchem Ausmaß ein Organismus auf Antigene immunologisch reagiert. Man unterscheidet drei Klassen von HLA-Genen: (1, 2)

- Klasse-I-Moleküle: Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Antigenpräsentierung von Makrophagen an zytotoxischen T-Zellen. (2, 13)
- Klasse-II-Moleküle: Sie binden Peptide, die bei der Phagozytose von Antigenen entstehen und präsentieren diese dann T-Helferzellen, um die zelluläre und humorale Immunantwort in Gang zu setzen. (2, 4, 13)
- Klasse-III-Moleküle: Diese Gene sind vor allem für die Bildung von Tumornekrosefaktor α und β verantwortlich, welche bei der Destruktion von pankreatischen Inselzellen eine wichtige Rolle spielen. (2, 13)

II. Umwelteinflüsse:

Da die Inzidenz von T1D in den letzten Jahrzehnten stark angestiegen ist, wird Umweltfaktoren für die Krankheitsentstehung eine nicht unbedeutende Rolle zugeschrieben. (4, 13, 14)

Zu diesen Faktoren zählen unter anderem:

- Virusinfektionen:
Verschiedene Erreger wie Zytomegalie-, Varizellen-, Entero-, Rota-, Cocksackie B- oder das Influenzavirus können zu einem β -Zell-Schaden führen und so eine T1D-Erkrankung begünstigen beziehungsweise induzieren. Insgesamt konnten bis heute 13 unterschiedliche virale Erreger mit einer T1D-Manifestation in Verbindung gebracht werden. Man konnte beobachten, dass ungefähr 50 % aller

Kinder, die durch eine fetale Rötelninfektion eine Rötelnembryopathie entwickelten, im Verlauf an T1D erkrankten. (2, 13, 15)

- Ernährungsfaktoren:

In der Literatur werden verschiedene Aspekte, die mit dem Thema Ernährung zusammenhängen, immer wieder als Auslöser eines zum T1D führenden Autoimmunprozesses diskutiert. Potentiell diabetogene Nahrungsmittel sind zum Beispiel Produkte mit hohem Gehalt an Nitrat-, Nitrit- und Nitrosaminverbindungen. Dies konnte in Tierversuchen bereits bestätigt werden. Auch konnte gezeigt werden, dass isländische Kinder, die im Monat Oktober geboren wurden, vermehrt an Diabetes Mellitus erkrankten. Dies könnte damit zusammenhängen, dass rund um Neujahr in Island vermehrt geräuchertes Lammfleisch gegessen wird, welches viele Nitrosaminverbindungen enthält und es dadurch zu einer Keimschädigung kommt. (2, 13)

Ein weiterer Punkt hinsichtlich Ernährung und T1D-Erkrankung betrifft die Ernährung in den ersten Lebensmonaten: Es konnte in diversen Arbeiten gezeigt werden, dass für Kinder, die in den ersten sechs Lebensmonaten bereits mit Kuhmilchprodukten ernährt wurden, ein deutlich erhöhtes Risiko besteht an T1D zu erkranken, als für jene, die in den ersten Monaten voll gestillt wurden. (2, 16)

In der langjährigen TRIGR-Studie wurde überprüft, ob die Verabreichung von hydrolysiertes Muttermilchersatznahrung bei Säuglingen mit einem erhöhten T1D-Risiko (Verwandter 1. Grades an T1D erkrankt, bestimmter HLA-Genotyp) einen Vorteil gegenüber Muttermilchersatznahrung auf Kuhmilchbasis hinsichtlich des Ausbruchs einer T1D-Erkrankung hat. Dies wurde in einer Pilot-Studie postuliert. Jedoch konnte durch diese Intervention die T1D-Inzidenz in der beobachteten Gruppe nicht gesenkt werden. (17) Zu demselben Ergebnis kam eine Studie, welche Unterschiede der beiden oben beschriebenen Muttermilchersatznahrungsformen bei Säuglingen mit erhöhtem T1D-Risiko hinsichtlich des Ausbruchs von Zöliakie überprüfte. (18)

- Toxine:

Es gibt verschiedene Chemikalien, die durch ihre dosisabhängige Wirkung einen direkten β -Zellschaden beziehungsweise eine Zerstörung der β -Zellen verursachen können. Auch können diese Substanzen zusätzlich einen Autoimmunprozess initiieren, der in weiterer Folge eine β -Zellzerstörung

bewirkt. Zu diesen Chemikalien zählen unter anderem Alloxan, Streptozotocin, Nitrophenylharnstoffe und auch das Antiprotozoikum Pentamidin, welches unter anderem zur Behandlung der Leishmaniasis eingesetzt wird. Alloxan schädigt die β -Zellen durch die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, hingegen kommt es durch Streptozotocin zu einer DNA-Alkylierung und somit zu einer β -Zellnekrose. (13, 19)

- Perinatale Faktoren:

Hinsichtlich der perinatalen Faktoren im Zusammenhang mit einer T1D-Erkrankung finden sich in der Literatur diametrale Aussagen. So konnte in einer Arbeit gezeigt werden, dass Kinder, die durch eine Sectio geboren wurden, ein höheres Risiko haben an T1D zu erkranken als Kinder, die spontan geboren wurden. Auch konnte gezeigt werden, dass ein hohes Geburtsgewicht des Neugeborenen mit der Krankheitsentstehung assoziiert ist. Weitere Arbeiten widerlegen diese Hypothesen allerdings. (2, 20)

Darüber hinaus konnte in der Arbeit von Ahadi et al. auch gezeigt werden, dass Kinder, deren Mütter bei der Geburt älter als 35 Jahre waren, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine T1D-Erkrankung haben. (20)

- Sozialstatus der Eltern:

Kinder, die in einem Haushalt mit niedrigem hygienischen Standard aufwachsen, haben ein geringeres Risiko an T1D zu erkranken gegenüber Kindern, die mit hohen hygienischen Standards aufwachsen. Der damit verbundene erhöhte Kontakt mit verschiedenen Erregern könnte einen Schutzfaktor gegen eine T1D-Erkrankung darstellen. (2)

- Vitamin D Mangel:

Vitamin D wurde in den letzten Jahren eine immer größer werdende Aufmerksamkeit zuteil, auch hinsichtlich der Entstehung einer T1D-Erkrankung. In der Literatur finden sich zu diesem Thema einige Arbeiten, welche alle zu der Erkenntnis kommen, dass ein niedriger Vitamin D-Spiegel vor allem in den ersten zwölf Lebensmonaten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit an T1D zu erkranken einhergeht. Damit zusammenhängend konnte gezeigt werden, dass eine Vitamin D-Supplementation in den ersten Lebensmonaten einen schützenden Effekt vor einer T1D-Manifestation hat. (13, 20, 21)

III. Autoimmunologische Prozesse:

T1D ist das Ergebnis der autoimmunen Zerstörung der β -Zellen des endokrinen Pankreas. Diese Zerstörung wird durch ein Zusammenspiel aus genetischen Mechanismen sowie Umweltfaktoren beeinflusst und gefördert. Diese Mechanismen sind nach wie vor nicht restlos aufgeklärt. (4, 13)

Die autoimmunologische Zerstörung der β -Zellen wird durch verschiedene Zellen und Proteine verursacht. Dazu zählen unter anderem Makrophagen, NK-Zellen, B-Lymphozyten, zytotoxische T-Zellen, Interleukinen, TNF- α sowie INF- γ . (14) Nach wie vor ist es nicht gelungen ein Autoantigen zu finden, durch welches es zur Autoaggression des Immunsystems gegen die β -Zellen kommt. Schlussendlich kommt es durch den autoimmunologischen Prozess zur Ausbildung von Autoantikörpern wie zum Beispiel ICA, IAA, IA2, ZnT8 oder GADA, welche zwar keine aktive Rolle in der Pathogenese haben, jedoch bei T1D-Diagnosestellung bei rund 80-90 % der PatientInnen festgestellt werden können. Diese Autoantikörper können darüber hinaus bereits lange vor Ausbruch einer T1D-Erkrankung nachgewiesen werden, wie in Abbildung 1 gezeigt wird. Auch wird aus der Abbildung ersichtlich, dass T1D erst bei einer fortgeschrittenen Zerstörung der β -Zellen manifest wird. Der Prozess der autoimmunologischen Zerstörung kann vor dem Krankheitsausbruch bereits über mehrere Jahre hinweg dauern. (2, 13, 14, 22)

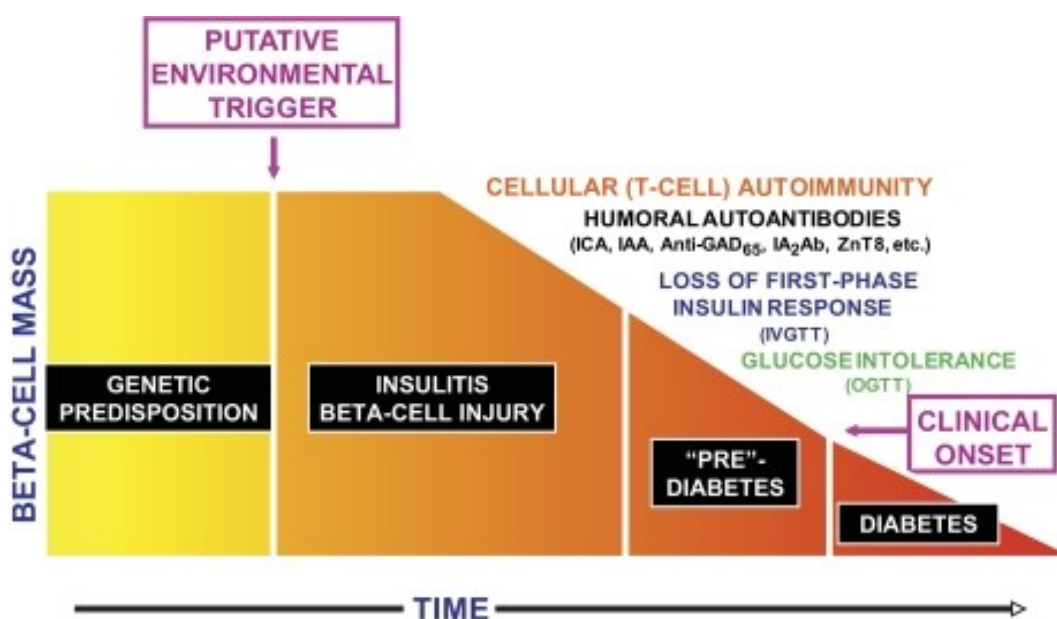


Abbildung 1: Verlauf der T1D-Erkrankung [modifiziert nach (22)]

1.2.3 Therapie

Die Behandlung einer T1D-Erkrankung besteht aus mehreren Säulen: Dazu zählen die Insulintherapie, Diätmaßnahmen, Schulungen, Selbstkontrolle vor allem im Sinne von mehrmaligen Blutzuckermessungen pro Tag sowie psychosoziale Betreuung. Die Therapie erfordert einerseits eine enge Zusammenarbeit eines interdisziplinären Teams, bestehend aus ÄrztInnen mit einer Spezialisierung für Diabetes Mellitus, Diabeteschwestern/pflegern, DiätologInnen, PsychologInnen und SozialarbeiterInnen. Auf der anderen Seite spielen selbstverständlich der/die PatientIn und sein/ihr Umfeld (Familienangehörige, FreundInnen etc.) eine entscheidende Rolle in der Behandlung der Erkrankung. Speziell im Kindes- und Jugendalter ist das soziale Umfeld hinsichtlich der Therapie von enormer Bedeutung, da in diesem Alter die Krankheitseinsicht der PatientInnen großteils (noch) nicht gegeben ist und eine adäquate Therapie ohne das Mitwirken vor allem der Eltern nicht möglich wäre. (11, 23)

Die wichtigste Säule der T1D-Behandlung ist die Insulintherapie. Diese hat sich mit dem Erscheinen der ersten DCCT-Studie in den 1990er Jahren dahingehend entwickelt, eine intensiviertere Insulintherapie (siehe unten) zu forcieren mit dem Ziel den Blutzuckerspiegel so normoglykämisch wie möglich zu halten und Entgleisungen im Sinne einer Hypoglykämie oder Ketoazidose so gut es geht zu vermeiden. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass durch die Therapie mit einer intensivierten Insulintherapie die Rate an mikro- sowie makrovaskulären Spätkomplikationen verglichen mit einer Kontrollgruppe mit konventioneller Insulintherapie deutlich gesenkt werden konnte. Auch zeigte sich eine deutlich bessere Stoffwechsellage in der Gruppe der PatientInnen mit intensivierter Therapie. (2, 11, 23)

Um eine adäquate Insulintherapie durchführen zu können, muss man sich die physiologischen Grundlagen der Insulinsekretion kurz vor Augen führen. So lässt sich diese in zwei Anteile einteilen: eine basale sowie eine mahlzeitabhängige Sekretion. Diese Tatsache muss auch bei der Herstellung von Insulinpräparaten beachtet werden. So sind sowohl kurz als auch lang wirksame Insuline zur Therapie des T1D verfügbar. Die Verabreichung des Insulins sollte mit wenigen Ausnahmen immer subkutan erfolgen. (12)

1. Kurz wirksame Insuline:

1. *Normalinsulin (Altinsulin):* Dieses, dem humanen idente Insulin hat einen Wirkungseintritt von 30-60 Minuten, ein Wirkungsmaximum nach zwei bis vier Stunden und eine Wirkdauer von fünf bis acht Stunden und wird somit

zur Verabreichung vor Mahlzeiten verwendet. Auf Grund des leicht verzögerten Wirkungseintritts sollte auf einen Spritz-Ess-Abstand von rund 20-30 Minuten geachtet werden. (8, 12)

2. *Kurz wirksame Analoga*: Diese Formen des Insulins, die sich vom Normalinsulin durch eine veränderte Aminosäuresequenz unterscheiden, erreichen ihren Wirkungseintritt bereits nach wenigen Minuten. Aus diesem Grund kann auf den Spritz-Ess-Abstand verzichtet werden. Das Wirkungsmaximum wird nach ein bis drei Stunden erreicht und die Wirkdauer beträgt drei bis fünf Stunden. Aktuell sind drei kurz wirksame Analoga für Kinder und Jugendliche zugelassen: Insulin-Aspart, -Glulisine und -Lispro. (8, 12)

3. *i.v. Insulin*: Kurz wirksame Insuline können auch intravenös im Rahmen einer DKA oder bei größeren chirurgischen Eingriffen verabreicht werden. (12)

2. Verzögerungsinsuline:

Diese Insuline werden verwendet um die basale Insulinsekretion zu imitieren. Auch hier unterscheidet man zwischen lang wirksamem Humaninsulin und Insulinanaloga.

1. *NPH-Insulin*: Bei dieser Form wird das Insulin mit Protamin kombiniert um eine längere Wirkdauer zu erzielen. Der Wirkungseintritt erfolgt nach zwei bis vier Stunden, eine Wirkungsspitze nach vier bis zwölf Stunden und das Wirkungsende nach 12-24 Stunden. (12)

2. *Lang wirksame Analoga*: Diese sind, ebenso wie kurz wirksame Analoga, durch eine veränderte Aminosäuresequenz charakterisiert. Drei lang wirksame Analoga sind aktuell verfügbar: Insulin-Glargin, -Detemir und -Degludec. Sie haben teilweise eine maximale Wirkdauer von über 24 Stunden. Im Gegensatz zu NPH-Insulinen kommt es zu keiner Wirkungsspitze. (8, 12)

3. Mischinsuline:

Diese Insuline enthalten sowohl Verzögerungs- als auch Normalinsulin und zwar in einem definierten Mischungsverhältnis wie zum Beispiel 70:30 oder 60:40. Diese Insulinformen werden für pädiatrische T1D-PatientInnen nicht empfohlen. (12)

Hinsichtlich der Therapieschemata gibt es grundsätzlich drei verschiedene Ansätze:

1. Konventionelle Insulintherapie:

Den Kindern wird zweimal pro Tag eine Mischung aus einem kurz und einem lang wirksamen Insulin verabreicht, in der Regel $\frac{2}{3}$ bis $\frac{3}{4}$ der Gesamtdosis in der Früh, der Rest am Abend. Diese Therapieform hat den Vorteil, dass sie mit einer sehr geringen Anzahl an Injektionen pro Tag auskommt, was gerade im Kleinkindesalter auf Grund der meist fehlenden Compliance sehr wünschenswert ist. Der Nachteil ist, dass sich die PatientInnen an ein fixes Essschema mit fixen Kohlenhydratmengen halten müssen. Des Weiteren ist diese Therapieform unphysiologisch hinsichtlich der Insulinsekretion eines gesunden Individuums. In Studien konnte gezeigt werden, dass diese Therapieform gegenüber der intensivierten Insulintherapie deutlich schlechtere Stoffwechselergebnisse liefert, weswegen sie in den letzten Jahren zunehmend aus den Therapieempfehlungen gestrichen wurde und somit de facto fast nicht mehr angewendet wird. (2, 12)

2. Basis-Bolus-Therapie (intensivierte Insulintherapie):

Die Basis-Bolus-Therapie ist eine Behandlungsform, die der physiologischen Insulinausschüttung deutlich näherkommt als die konventionelle Insulintherapie. Sie besteht aus einer ein- bis zweimaligen Gabe eines Verzögerungsinsulins (NPH-Insulin oder lang wirksames Analoga) pro Tag sowie der Verabreichung eines kurzwirksamen Insulins (Normalinsulin oder kurz wirksames Analoga) zu jeder Mahlzeit. Die Applikation des Verzögerungsinsulins sollte, je nach Wirkdauer des Insulins, vor dem Schlafengehen oder in der Früh und am Abend erfolgen. Vor dem Essen wird der Blutzucker gemessen und die Kohlenhydratmenge der Mahlzeit berechnet, um mit der Injektion des kurzwirksamen Insulins den gewünschten Zielblutzuckerwert zu erreichen. Gegebenenfalls muss die zu applizierende Insulindosis auf Grund eines präprandial zu hohen/niedrigen Blutzuckerwerts korrigiert und somit mehr/weniger als die anhand der Kohlenhydratmenge errechnete Insulindosis verabreicht werden. Diese Form der Therapie bietet eine größere Flexibilität hinsichtlich der Mahlzeiten, erfordert aber auch ein gewisses Maß an kognitiven Fähigkeiten um die Insulineinheiten richtig zu berechnen. Ein Nachteil dieser Therapieform sind häufigere Injektionen sowie Blutzuckerselbstkontrollen, die mehrmals pro Tag durchgeführt werden müssen. (2, 12)

3. Insulinpumpentherapie:

Insulinpumpen sind die neueste Möglichkeit in der Behandlung einer T1D-Erkrankung. In den letzten Jahren konnte ein deutlicher Anstieg bei der Anwendung der Pumpentherapie verzeichnet werden. Insulinpumpen geben stündlich eine variable, verstellbare Insulinbasalrate eines kurz wirksamen Insulins ab. Zusätzlich kann per Knopfdruck ein Insulinbolus zu den Mahlzeiten oder zur Blutzuckerwertekorrektur abgegeben werden. Herkömmliche Pumpen haben noch keine Blutzuckermessfunktion, weshalb mehrmals tägliche Blutzuckerselbstkontrollen nach wie vor ein essenzieller Bestandteil der Therapie sind. Mittlerweile sind allerdings bereits Pumpen mit zusätzlicher Sensorunterstützung zur Blutzuckermessung verfügbar. Insbesondere für T1D-PatientInnen unter sechs Jahren gelten Insulinpumpen als bevorzugte Therapieoption, da bei Pumpen der Katheter nur alle drei Tage gewechselt werden muss und somit die schmerzhaften mehrmals täglichen Insulininjektionen wegfallen. Mit einer Insulinpumpe können darüber hinaus sehr geringe Insulindosen präziser appliziert werden als mittels Insulinpens im Rahmen einer Basis-Bolus-Therapie, was gerade bei Kleinkindern von großer Bedeutung ist. Zu den weiteren Indikationen für den Einsatz einer solchen Pumpe zählen unzureichende Stoffwechseleinstellung unter anderen Therapien, schwere rezidivierende Hypoglykämien, ausgeprägtes Dawn Phänomen (Blutzuckeranstieg in den frühen Morgenstunden) aber auch der Wunsch des/r PatientIn oder der Eltern. (2, 12, 24)

1.2.4 Akutkomplikationen

Zu den Akutkomplikationen bei T1D zählen die schwere Hypoglykämie sowie die diabetische Ketoazidose. (8)

a) Hypoglykämie:

Von einer Hypoglykämie spricht man beim Abfall des kapillären Blutglukosespiegels unter einen Schwellenwert. In der Fachliteratur schwankt dieser Wert zwischen <50 mg/dl (<2,77 mmol/l) bis <70 mg/dl (<3,9 mmol/l). Da die Symptomatik bei verschiedenen PatientInnen mit demselben Blutglukosespiegel stark variiert, wird die Hypoglykämie auch anhand der Klinik unterschieden: (2, 8, 25)

- *Asymptomatische Hypoglykämie:*
Bedeutet, dass ein Blutglukosespiegel von <70 mg/dl gemessen wurde, der/die PatientIn allerdings keine Symptome einer Hypoglykämie aufweist. (25)
- *Leichte bis mittelgradige Hypoglykämie:*
Von dieser Form spricht man, wenn der/die PatientIn Symptome einer Hypoglykämie zeigt, einen gemessenen Blutglukosewert von <70 mg/dl aufweist und die Hypoglykämie mittels oraler Glukoseaufnahme wieder ausgleicht. (25)
- *Schwere Hypoglykämie:*
Hierbei kann es durch die Glukoseunterversorgung des Gehirns zu Bewusstseinsstörungen, Bewusstlosigkeit oder Krampfanfällen kommen. Kinder und Jugendliche können die Hypoglykämie nicht mehr durch orale Glukoseaufnahme ausgleichen, sondern benötigen eine parenterale Therapie. (2, 25)

Ursächlich für eine Hypoglykämie können eine verstärkte Insulinwirkung (zum Beispiel bei Insulinverwechslung oder wenn die falsche Dosis Insulin auf Grund einer falschen Berechnung gespritzt wurde), vermehrte körperliche Aktivität und eine verminderte Nahrungszufuhr (zum Beispiel im Rahmen von Erkrankungen) sein. Die Symptome, mit welchen sich PatientInnen im Rahmen einer Hypoglykämie präsentieren können, werden in zwei Gruppen unterteilt: (2)

- *Autonome Symptome:*
Durch den Abfall der Blutglukose kommt es zu einer Aktivierung des autonomen Nervensystems (Sympathikus und Parasympathikus). Ausdruck dieser Veränderungen können Schwitzen, Zittern, Tachykardie, Hunger und viele weitere sein. (2, 25)
- *Neuroglykopenische Symptome:*
Diese werden durch die Minderversorgung des Gehirns mit Glukose verursacht. Dazu zählen Verwirrtheit, Schwindel, Sprachschwierigkeiten,

Konzentrationsprobleme bis hin zu Bewusstlosigkeit und Krampfanfällen. (2, 25)

Das Ziel der Therapie einer Hypoglykämie besteht darin, den Blutzuckerspiegel wieder in einen normoglykämischen Bereich zu heben. Dazu sollen Kinder und Jugendliche bei leichten bis mittelgradigen Hypoglykämien ohne Bewusstseinsbeeinträchtigung oder -verlust Zuckerpräparate jeglicher Art zu sich nehmen. Dazu zählen unter anderem Traubenzucker, gezuckerte Säfte oder Obst. Im Falle einer Bewusstlosigkeit oder eines Krampfanfalles sollte die Therapie mittels subkutaner/intramuskulärer Gabe von Glukagon oder mittels intravenöser Gabe einer Glukoselösung erfolgen. (2, 25)

b) Diabetische Ketoazidose:

Die diabetische Ketoazidose zählt nach wie vor zu den Hauptursachen für Morbidität und Mortalität bei Kindern und Jugendlichen mit T1D (26). Sie ist durch einen Blutzuckerspiegel >200 mg/dl, einen pH-Wert $<7,3$ und/oder Bikarbonatwerte <15 mmol/l definiert. In der Literatur wird zumeist noch eine milde (pH-Wert zwischen 7,10 und 7,30) und eine schwere Form (pH-Wert $<7,10$) der Ketoazidose unterschieden. Eine diabetische Ketoazidose kann sowohl bei der Erstmanifestation einer T1D-Erkrankung als auch als Komplikation im Rahmen einer bereits bekannten Erkrankung auftreten. (2, 27, 28)

In einigen Arbeiten wurde festgestellt, dass eine Ketoazidose gehäuft bei Kindern in der Altersklasse von null bis vier Jahren auftritt. Weiters wurde in der Publikation von Cherubini et al. gezeigt, dass Kinder und Jugendliche ein geringeres Risiko haben, eine diabetische Ketoazidose bei Erstmanifestation zu erleiden, wenn ein Verwandter ersten Grades ebenfalls an einer T1D-Erkrankung leidet. Lévy-Marchal et al. stellten in ihrer Studie aus dem Jahr 2001 fest, dass sich die Inzidenzrate der diabetischen Ketoazidose bei Erstmanifestation im Ländervergleich indirekt proportional zur Prävalenz des T1D in den jeweiligen Ländern verhält. So haben Länder mit einer hohen T1D-Prävalenz geringe Inzidenzraten von diabetischer Ketoazidose bei Erstmanifestation und umgekehrt. (25, 26, 29)

Bei einer bereits bekannten T1D-Erkrankung wird eine Ketoazidose praktisch immer nur durch Fehlverhalten oder Nachlässigkeit (zum Beispiel das absichtliche Weglassen der Insulininjektionen oder die falsche Insulinberechnung im Rahmen einer Krankheit) bei der Therapie verursacht. Psychische Störungen, längere Diabetesdauer und weibliches Geschlecht sind weitere Faktoren, die das Entstehen einer Ketoazidose begünstigen. (2, 25)

1.2.5 Spätkomplikationen

Da sich eine T1D-Erkrankung in der Regel im Kindes- und Jugendalter manifestiert, ist es von großer Bedeutung, PatientInnen bereits in jungen Jahren vor Spätkomplikationen bestmöglich zu schützen. PädiaterInnen wird in dieser Hinsicht somit eine entscheidende Rolle zuteil. Hinsichtlich der Langzeitfolgen einer T1D-Erkrankung gilt es zwei Arten voneinander zu unterscheiden: Mikro- und Makroangiopathien. (2, 8)

a) Mikroangiopathien:

Durch eine anhaltende Hyperglykämie kommt es durch eine nichtenzymatische Glykosylierung von Proteinen zu einer Verdickung der kapillären Basalmembran. Das verursacht einerseits eine vermehrte Gefäßpermeabilität aber auch die Bildung von Mikroaneurysmen oder den Verschluss von Kapillaren. Die Schädigungen treten vor allem in den drei folgenden Gewebestrukturen auf: (2)

1. *Retina - Diabetische Retinopathie:*

Diese Form der diabetischen Mikroangiopathie ist die häufigste Spätkomplikation im Rahmen einer T1D-Erkrankung. Durch die oben genannten Vorgänge kann es somit im schlimmsten Fall zu einer Retinaablösung und in weiterer Folge zu einem deutlichen Visusverlust bis hin zur Erblindung kommen. Regelmäßige augenärztliche Untersuchungen des Augenhintergrundes sind somit ein essenzieller Bestandteil jeder T1D-Therapie um Spätschäden möglichst früh diagnostizieren und therapieren zu können. (2)

Laut Empfehlung der ISPAD sollte das Screening auf eine beginnende Retinopathie bei T1D PatientInnen ab dem Alter von zehn Jahren beziehungsweise nach zwei bis fünf Jahren Krankheitsdauer einmal pro Jahr im Rahmen einer augenärztlichen Kontrolle durchgeführt werden. Bei HochrisikopatientInnen (Hypertonie, erhöhter BMI) sollten diese Kontrollen öfter als einmal jährlich erfolgen. (30)

2. *Nieren - Diabetische Nephropathie:*

T1D und T2D sind nach wie vor die häufigsten Gründe für eine terminale Niereninsuffizienz und eine damit verbundene Nierenersatztherapie. Deswegen ist es von großer Bedeutung, speziell bei T1D-PatientInnen eine diabetische Nephropathie so früh wie möglich zu diagnostizieren beziehungsweise zu therapieren. Diese Schädigung kann zu Beginn als Mikroalbuminurie imponieren, welche bereits im

Jugendalter auftreten kann. Ursächlich für eine Mikroalbuminurie sind wiederum die oben genannten pathophysiologischen Vorgänge. Als Diagnosekriterien für eine diabetische Nephropathie gelten eine Proteinurie von über 500mg/24h oder eine Albuminurie von über 300mg/24h zumeist begleitet von Hypertonie sowie einer verminderten GFR. Ein frühzeitiges Erkennen der diabetischen Nephropathie sowie die rasche antihypertensive Therapie spielen eine entscheidende Rolle in der Verhinderung der terminalen Niereninsuffizienz bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit einer T1D-Erkrankung. Screeninguntersuchungen auf eine diabetische Nephropathie sollten laut Empfehlungen der ISPAD wie bei der diabetischen Retinopathie bei PatientInnen mit T1D ab dem Alter von zehn Jahren beziehungsweise nach einer Krankheitsdauer von zwei bis fünf Jahren durchgeführt werden. (2, 30)

3. Nervengewebe - Diabetische Neuropathie:

Ursächlich für eine diabetische Neuropathie sind in den meisten Fällen Mikroangiopathien im Bereich der Nerven versorgenden Gefäße (Vasa nervosum). In der überwiegenden Anzahl der Fälle sind Nerven des peripheren Nervensystems betroffen. Die Symptome einer diabetischen Neuropathie können sowohl sensorisch (Hyperästhesie, Kribbeln, Temperaturmissempfinden, Ameisenlaufen) als auch motorisch (Lähmungserscheinungen, Muskelkrämpfe, Faszikulieren) imponieren, wobei typischerweise zuerst die sensorischen Funktionen beeinträchtigt sind und es erst im späteren Verlauf zu motorischen Ausfällen kommt. Jedoch kann auch das autonome Nervensystem betroffen sein, was sich in Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Impotenz, Blasenlähmung oder einem beeinträchtigten Lichtreflex äußern kann. Die einzige kausale Therapiemöglichkeit besteht darin, langfristig eine nahezu normoglykämische Stoffwechsellage anzustreben um Schäden auf das Nervengewebe möglichst zu verhindern. Als Screeningmethoden werden von der ISPAD die ausführliche Anamnese hinsichtlich der oben beschriebenen Symptome sowie eine genaue körperliche Untersuchung empfohlen. Potenzielle Schädigungen von autonomen Nerven können unter anderem mittels Valsalva-Manöver, Messung der Herzfrequenzvariation in Ruhe, QT-Intervall oder der haltungsabhängigen Änderung des Blutdrucks gemessen werden. Es gibt keine klare Empfehlung, ab welchem Alter mit einem Screening auf eine diabetische Neuropathie begonnen werden sollte. (2, 30)

b) Makroangiopathien:

Kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt, pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder Insult zählen zu den Folgen der Makroangiopathie. Da diese Komplikationen im Kindes- und Jugendalter in der klinischen Routine noch nicht nachweisbar sind, gilt es, sich in der pädiatrischen T1D-Betreuung vor allem auf die Problematik der Mikroangiopathien zu fokussieren. (2, 8)

1.2.6 Assoziierte Erkrankungen

Es gibt eine Anzahl an Autoimmunerkrankungen, die mit T1D assoziiert sind und somit bei PatientInnen mit T1D gehäuft auftreten. Dazu zählen unter anderem Zöliakie, Autoimmunthyreoiditis, Morbus Addison, Autoimmungastritis und rheumatoide Arthritis. Aus diesem Grund werden bei T1D-PatientInnen regelmäßige Screening-Untersuchungen durchgeführt, um assoziierte Erkrankungen möglichst früh zu erkennen und zu behandeln. (2, 31)

Die häufigsten mit T1D assoziierten Erkrankungen sind:

a) Autoimmunthyreoiditis:

Bei dieser Form der Thyreoiditis, welche rund 3-8 % aller Personen mit einer T1D-Erkrankung betrifft, kommt es durch einen autoimmunologischen Prozess zu einer Entzündung und in weiterer Folge zu einer Zerstörung des Schilddrüsengewebes und somit zum klinischen Bild einer Hypothyreose. Die Autoantikörper sind gegen Thyreoglobulin (TG), Thyreoperoxidase (TPO) und den Thyreotropinrezeptor gerichtet. Autoantikörper können bei bis zu 29 % aller PatientInnen innerhalb des ersten Jahres ab T1D-Erstmanifestation detektiert werden und sind bei Mädchen häufiger zu finden als bei Knaben. Die Schilddrüsenautoimmunität kann entweder bereits bei Erstmanifestation oder aber erst im Verlauf des Diabetes Mellitus diagnostiziert werden. Symptome dieser Erkrankung sind die schmerzlose Struma, Müdigkeit, verzögertes Wachstum, vermehrte Gewichtszunahme sowie Bradykardie. Der Nachweis der Autoimmunthyreoiditis erfolgt mittels Bestimmung der Autoantikörper Anti-TG, Anti-TPO und TRAK (Thyreotropinrezeptor-Antikörper). Das erstmalige Screening auf eine Autoimmunthyreoiditis sollte bei der Diagnosestellung der T1D-Erkrankung erfolgen sowie in weiterer Folge jedes zweite Jahr bei asymptomatischen PatientInnen ohne Struma. Die Therapie erfolgt in gleicher Art und Weise wie bei Personen ohne T1D, nämlich in der Substitution mit Thyroxin. (2, 31, 32)

b) Zöliakie:

Die Prävalenz der Zöliakie bei PatientInnen mit T1D wird mit 1-10 % angegeben, wobei das Risiko zu erkranken bei PatientInnen, bei denen die T1D-Diagnose vor dem fünften Lebensjahr gestellt wurde, am höchsten ist. Die Ursache dieser Erkrankung ist eine immunvermittelte Schädigung der Dünndarmmukosa, welche durch Gliadine getriggert wird. Diese sind Proteinbestandteile diverser Getreidesorten und werden so über die Nahrung aufgenommen. Dadurch kommt es zum Auftreten der krankheitstypischen Symptome wie zum Beispiel chronischer Diarrhoe und/oder Obstipation, chronischer abdomineller Schmerzen, Blähungen, Dystrophie sowie unerklärlichem schlechtem Wachstum oder Gewichtsverlust. Bei Kindern und Jugendlichen mit T1D tritt diese Erkrankung vermehrt auf. Jedoch kommt es in der Mehrzahl der Fälle nur zu einer minimal ausgeprägten Symptomatik beziehungsweise gar zu einem silenten Krankheitsverlauf ohne verzögertes Wachstum oder suboptimale Stoffwechsellage, weshalb bei PatientInnen mit einer T1D-Erkrankung Screeninguntersuchungen auf Zöliakie einen großen Stellenwert haben und regelmäßig durchgeführt werden müssen. Bei dieser Untersuchung werden die für Zöliakie spezifischen IgA-Antikörper tTG-A und/oder EMA aus dem Blut bestimmt. Im Falle eines IgA Mangels, welcher bei einer von 500 Personen vorkommt, muss auf ein IgG-Antikörper (tTG und/oder EM IgG) Screening gewechselt werden. Bei einem positiven serologischen Befund muss im Rahmen einer Gastroskopie eine Dünndarmbiopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt werden. Ein Zöliakiescreening sollte zum Zeitpunkt der T1D-Diagnose erfolgen und in weiterer Folge alle ein bis zwei Jahre sowie jederzeit beim Auftreten der oben beschriebenen Symptome durchgeführt werden. Eine nicht diagnostizierte Zöliakie könnte auch im Zusammenhang mit einem gehäuften Auftreten von Hypoglykämien bei T1D-PatientInnen stehen. Die Therapie besteht aus einer lebenslangen Gluten freien Diät um Spätfolgen wie gastrointestinale Malignome zu verhindern. (2, 31, 32)

1.3 Transition

Unter dem Begriff Transition versteht man den Wechsel eines/r jugendlichen PatientIn von der Kinder- in die Erwachsenenbehandlung. Besonders bei PatientInnen mit T1D hat diese Thematik in den letzten Jahren stark an Bedeutung gewonnen. (33) Um eine hochqualitative medizinische Betreuung auch fortwährend zu gewährleisten, sollte der Transitionsprozess eine gründlich geplante und zielgerichtete Überführung eines/r PatientIn mit T1D von einem pädiatrischen in ein Erwachsenenbehandlungszentrum sein. (34) Das Alter, in dem die Transition durchgeführt wird, ist von Zentrum zu Zentrum verschieden und hängt unter anderem von den lokalen Ressourcen, den Wünschen der PatientInnen und Angehörigen sowie politischen Systemen ab. Bisher gibt es keine empirischen Daten hinsichtlich des optimalen Alters, in welchem die Transition vorgenommen werden sollte. (34) Helgeson et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass eine frühe Transition in ein Erwachsenenbetreuungszentrum mit einer schlechteren Stoffwechselkontrolle im Erwachsenenalter assoziiert war als bei T1D PatientInnen, die länger an einem pädiatrischen Zentrum behandelt wurden. (35) An der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz erfolgt die Transition in die Erwachsenenbehandlung üblicherweise zwischen dem 18. und dem 20. Lebensjahr.

Es ist dies eine schwierige und kritische Zeit da es häufig zu Problemen im Rahmen der Diabetesbehandlung kommt. Zu diesen Problemen zählen: (33)

1. Unterschiede zwischen Jugend- und Erwachsenenbehandlung:

Für eine konsequente und erfolgreiche T1D-Behandlung bei Kindern und Jugendlichen hat die Familie einen sehr hohen Stellenwert. Kinder haben zu Beginn der Erkrankung in den meisten Fällen noch nicht die geistige Reife um die Therapie alleine durchzuführen. Es ist somit von großer Bedeutung, dass die Eltern oder andere Familienmitglieder die Therapieführung übernehmen. Auch sind die Kontrolltermine darauf ausgerichtet, die Behandlung möglichst gut in den familiären Alltag zu integrieren. Wichtig ist auch, dass zumindest ein Familienangehöriger bei den Kontrollterminen anwesend ist. Im Gegensatz dazu ist die Erwachsenenbehandlung darauf ausgelegt, den PatientInnen Hinweise und Ratschläge hinsichtlich der Therapie zu geben, welche dann von den Betroffenen selbstständig durchgeführt werden müssen. (33)

2. Schlechte Stoffwechselkontrolle:

In diversen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Stoffwechselkontrolle gemessen an den HbA1c-Werten während der Teenagerzeit am schlechtesten war. So konnte in der Arbeit von

Petitti et al. gezeigt werden, dass nur ungefähr ein Drittel der untersuchten Personen zwischen 13 und 18 Jahren sowie lediglich 18 % der Jugendlichen ≥ 19 Jahre den von der ADA empfohlenen HbA1c-Wert erreichen konnten. In einer weiteren Arbeit von Bryden et al. wurde berichtet, dass ältere Teenager und junge Erwachsene von einer schlechten HbA1c-Kontrolle betroffen sind. Gerade diese Gruppen haben das höchste Risiko für Akut- sowie Spätkomplikationen. (33, 36, 37) Kapellan et al. zeigten, dass der durchschnittliche HbA1c-Wert der in ihrer Arbeit eingeschlossenen PatientInnengruppe im ersten Jahr nach der Transition signifikant höher lag als die Werte der beiden Jahre vor Transition. Jedoch kam es im zweiten Jahr der Erwachsenenbetreuung wieder zu einer Verbesserung der Werte. (38)

3. „loss of follow up“ (das nicht Erscheinen zu den Kontrollterminen):

Oftmals stehen die Interessen der jugendlichen T1D-PatientInnen und eine adäquate Diabetesbehandlung einander diametral gegenüber. Obwohl die geistigen Fähigkeiten bereits vorhanden sind, wird die Therapie doch häufig stark vernachlässigt. Dies kann in weiterer Folge dazu führen, dass Kontrolltermine gar nicht mehr wahrgenommen werden und es somit zu keiner adäquaten Behandlung kommen kann. Daraus kann sich wieder ein deutlich erhöhtes Risiko für Akut- und Spätkomplikationen entwickeln. (33, 37)

In verschiedenen Studien aus diversen Ländern wurde festgestellt, dass 25-65 % der Jugendlichen mit T1D nach der Transition keine Kontrolluntersuchungen (follow-up) absolvierten. (34)

4. Gehäuftes Auftreten von Akutkomplikationen:

Die Phase des Erwachsenwerdens ist auch hinsichtlich des Auftretens von Akutkomplikationen eine recht problematische: Hypoglykämien und diabetische Ketoazidosen werden während dieser Phase vermehrt registriert. Die Ursachen dafür sind vielseitig: Viele Jugendliche ziehen während dieser Lebensphase aus dem Elternhaus aus, woraus ein Verlust der Krankheitsmitbetreuung durch die Eltern resultiert. Aber auch erhöhter Alkoholkonsum und das damit verbundene Risiko für Hypoglykämien spielt eine Rolle. Des Weiteren fehlt vielen Jugendlichen gerade in diesen Jahren die Krankheitseinsicht, was sich oftmals durch deutlich verringerte Blutzuckermessungen beziehungsweise dem Nichterscheinen zu Kontrollterminen niederschlägt. (33)

Kapellan et al. konnten in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2017 demonstrieren, dass die Rate sowohl an schweren Hypoglykämien als auch an diabetischen Ketoazidosen im ersten Behandlungsjahr nach der Transition in der beobachteten Gruppe doppelt so hoch war wie

im letzten Jahr vor der Transition. Im zweiten Jahr der Erwachsenenbetreuung konnte allerdings wieder ein Rückgang der akuten Komplikationsrate festgestellt werden. (38)

Aus diesen Gründen hat die ADA Empfehlungen herausgegeben um die Transitionsprozesse zu optimieren. Diese Empfehlungen beinhalten unter anderem: (33)

- Der/die PatientIn und die Familie sollten bereits mehr als ein Jahr vor der Transition vom/von der betreuenden PädiaterIn auf diese vorbereitet werden. Diese Vorbereitungen sollten vor allem darauf hin abzielen, das Bewusstsein des/r PatientIn hinsichtlich der verstärkten Selbstkontrolle zu schärfen. Auch sollte den PatientInnen beigebracht werden, dass sie zunehmend selbst Verantwortung für ihre Krankheit übernehmen müssen. (33)
- Die behandelnden PädiaterInnen sollten am Ende ihrer Betreuung einen Arztbrief erstellen, in welchem unter anderem eine Zusammenfassung über die Stoffwechsellage, Akut- und Spätkomplikationen sowie die medikamentöse Therapie des/r PatientIn im Laufe der pädiatrischen Behandlung gegeben wird. (33)
- Im Laufe der letzten pädiatrischen Kontrollen sollten bereits Hinweise auf potenzielle unterschiedliche Behandlungsstrategien von Jugend- und Erwachsenenbetreuung gegeben werden. (33)
- Die erste Kontrolle im Erwachsenenzentrum sollte drei bis vier Monate nach der letzten pädiatrischen Kontrolle erfolgen. Weitere Kontrolluntersuchungen sollten nach der Transition alle drei Monate durchgeführt werden. Ebenso sollten regelmäßige Screenings auf potenzielle Spätkomplikationen durchgeführt werden. (33)

2 PatientInnen und Methoden

2.1 PatientInnen

Diese Arbeit ist eine retrospektive Datenauswertung all jener Jugendlicher, die im Rahmen ihrer T1D-Erkrankung an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz behandelt wurden und im Zeitraum von Oktober 2007 bis März 2017 auf Grund ihres Alters in die Erwachsenenbetreuung ausgeschleust wurden. Die Fallzahl beläuft sich auf 162, wovon 82 weibliche und 80 männliche PatientInnen erfasst wurden. Die für die Arbeit relevanten Parameter der PatientInnen wurden einerseits vollständig vor der Transition sowie, sofern Daten vorhanden waren, auch nach der Transition erfasst.

Ausschlusskriterium war eine Transition aus der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz vor Oktober 2007 beziehungsweise nach März 2017.

2.1.1 Daten vor Transition

Die Daten der PatientInnen wurden aus den vorhandenen Krankenakten der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz sowie aus dem Kommunikations- und Informationsnetzwerk MEDOCS erhoben.

2.1.2 Daten nach Transition

Da die Weiterbetreuung der unter Punkt 2.1 beschriebenen PatientInnen nach der Transition in unterschiedlichen Einrichtungen erfolgte, musste dies auch für die Datengewinnung berücksichtigt und diese dahingehend adaptiert werden. Die Daten all jener PatientInnen, die entweder an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz oder an einer anderen Diabetesambulanz des KAGES-Verbandes weiterbetreut wurden, konnten im MEDOCS eingesehen und der weitere Verlauf somit dokumentiert werden. Insgesamt konnten 90 PatientInnen den oben genannten Zentren zugeordnet werden.

Um an die Daten jener PatientInnen zu gelangen, welche an der Diabetesambulanz des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder Graz–Standort Eggenberg weiterbetreut wurden, wurde ein Termin mit der dortigen Ambulanz vereinbart um die Krankenakten einzusehen. Die Parameter weiterer neun PatientInnen wurden somit erhoben.

Da ein beachtlicher Anteil jener PatientInnen, welche zu einem niedergelassenen Internisten wechselten, zu zwei dem Autor bekannten Internisten wechselten, konnten die Daten dieser Personen mittels Besuch der Praxen und Einsicht in die PatientInnenakten erhoben werden. Es konnte somit der Transitionsprozess von weiteren zwölf PatientInnen dokumentiert werden.

Die Auswertung der Post-Transitionsdaten aller weiteren PatientInnen konnte auf Grund fehlender Informationen über die weiterbehandelnde Einrichtung nicht durchgeführt werden. Dies betraf 51 Personen. Es ist davon auszugehen, dass ein gewisser Prozentsatz dieser Personen die weitere Betreuung im niedergelassenen Bereich absolviert, jedoch würden diesbezüglich weitere Nachforschungen den Rahmen dieser Arbeit übersteigen.

2.2 Ethikkommissionsantrag

Da zur Erhebung von PatientInnendaten in dieser Arbeit eine Stellungnahme einer Ethikkommission erforderlich ist, wurde ein Antrag an die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz übermittelt.

Im Votum (EK-Nummer: 29-306 ex 16/17) vom 24.4.2017 wurde durch die Ethikkommission mitgeteilt, dass es keine Einwände gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form gibt.

2.3 Anonymisierung sensibler PatientInnendaten

Eine Anonymisierung der PatientInnendaten im Sinne des Datenschutzes erfolgte mittels der Zuordnung jedes/r PatientIn zu einer fortlaufenden Identifikationsnummer. Dadurch konnte eine anonymisierte Excel-Tabelle generiert werden, welche alle, für die Arbeit relevanten, Parameter enthält.

Die Tabelle mit den Identifikationsnummern und den dazugehörigen Namen der PatientInnen wurde separat in einer, durch ein Passwort geschützten Excel-Tabelle, abgespeichert.

2.4 Datensammlung

Die PatientInnendaten wurden mittels Excel 2016 elektronisch erfasst und in sechs Excel-Tabellen eingetragen. Tabelle 2 enthält die Daten aller PatientInnen vor der Transition, in den folgenden fünf Tabellen wurden die PatientInnen entsprechend dem Zentrum, in welches sie nach der Transition wechselten, eingeteilt:

1. Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz
2. Andere Abteilungen des KAGES-Verbandes mit einer Diabetesambulanz: LKH Feldbach, LKH Weiz, LKH Hartberg, LKH Hörgas
3. Diabetesambulanz des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder Graz–Standort Eggenberg
4. Internisten
5. Zentrum nach der Transition nicht erhebbar

Die Daten wurden in den Excel-Tabellen wie folgt kategorisiert:

Variable	Bezeichnung
Nr.	PatientInnenidentifikationsnummer
Geschlecht	Männlich/Weiblich
Geburtsdatum	Format: tt-mm-jjjj
Erstmanifestation	Format: tt-mm-jjjj
Alter bei Erstmanifestation	In Jahren
Transfer	Datum der letzten Kontrolle an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz; Format: tt-mm-jjjj
Alter bei Transfer	In Jahren
Zentrum	Weiterbetreuendes Erwachsenenzentrum nach Gruppen sortiert: <ol style="list-style-type: none"> 1. Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz 2. Andere Diabetesambulanzen des KAGES-Verbandes (LKH Feldbach, LKH Weiz, LKH Hartberg, LKH Hörgas) 3. Diabetesambulanz des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder Graz- Standort Eggenberg 4. Internisten 5. Ziel nicht erhebbar
HbA1c vorletzte Kontrolle vor Transfer	HbA1c in mmol/mol und in %
HbA1c bei Transfer	HbA1c in mmol/mol und in %
Erste Kontrolle neues Zentrum	Datum der ersten Kontrolle, sofern erhebbar; Format: tt-mm-jjjj
Erschienen zur ersten Kontrolle	Ja/nein/keine Daten erhebbar
Dauer bis zum ersten Erscheinen im neuen Zentrum	Angabe in Monaten
HbA1c bei erster Kontrolle neues Zentrum	HbA1c, sofern erhebbar, in mmol/mol und in %

HbA1c bei zweiter Kontrolle neues Zentrum	HbA1c, sofern erhebbar, in mmol/mol & in %
Adhärenz	Anzahl der Kontrollen in neuem Zentrum, sofern erhebbar
Transitionsklinik durchgeführt	Ja/nein
Zusatzerkrankungen vor Transition nach Gruppen	Mit T1D assoziierte Erkrankungen 1. Keine 2. Hashimoto Thyreoiditis 3. Zöliakie 4. Hashimoto Thyreoiditis und Zöliakie 5. Positive Parietalzellantikörper 6. Nicht erhebbar
Akutkomplikationen mit Hospitalisierung vor Transition	Akutkomplikationen vor Transition: Diabetische Ketoazidose, Hypoglykämie
Spätkomplikationen vor Transition	Auftreten von Spätkomplikationen vor Transition: Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie, Hypertonie
Therapie der Spätkomplikationen	Medikamentöse Therapie von vorhandenen Spätkomplikationen
Therapie vor Transition	Basis/Bolus-Therapie oder Insulinpumpe
Therapie nach Transition	Basis/Bolus-Therapie oder Insulinpumpe
Akutkomplikationen mit Hospitalisierung nach Transition	Akutkomplikationen nach Transition: Diabetische Ketoazidose, Hypoglykämie

Tabelle 2: Kategorisierung der erhobenen Daten

Auftreten von Akutkomplikationen vor Transition:

Es erfolgte neben der allgemeinen Dokumentation (Akutkomplikation ja/nein/keine Angabe möglich) eine genaue Einteilung der Ereignisse nach Art sowie Häufigkeit.

Die Akutkomplikationen nach Art wurden wie folgt eingeteilt:

1. Keine Akutkomplikationen
2. Diabetische Ketoazidose
3. Hypoglykämie
4. Diabetische Ketoazidose und Hypoglykämie

Weiters wurden die Akutkomplikationen hinsichtlich der Häufigkeit analysiert. Dazu erfolgt eine Einteilung in vier Gruppen:

- 0 Akutkomplikationen
- 1 Akutkomplikation
- 2-3 Akutkomplikationen
- > 3 Akutkomplikationen

Auftreten von Akutkomplikationen nach Transition:

Um den Verlauf der Akutkomplikationen nach Transition verfolgen zu können, wurde das Kommunikations- und Informationsnetzwerk MEDOCS hinsichtlich Vorstellung der PatientInnen mit den Symptomen einer schweren Hypoglykämie oder einer diabetischen Ketoazidose in einer der Notfallambulanzen des KAGES-Verbandes durchgesichtet. So konnten auch PatientInnen, deren Behandlungseinrichtung nach der Transition unbekannt war, hinsichtlich dieses Punktes erfasst werden. Die Einteilung nach Art und Häufigkeit erfolgte in gleicher Art und Weise wie bei *Auftreten von Akutkomplikationen vor Transition*.

Therapie nach Transition

Es wurden eventuell durchgeführte Therapieadaptation (Basis/Bolus-Therapie → Insulinpumpe, Insulinpumpe → Basis/Bolus-Therapie) im Laufe der ersten vier Kontrollen im Erwachsenenzentrum erhoben. Der Zeitraum, in welchem die ersten vier Kontrollen absolviert wurden, wurde nicht näher definiert. Wechsel des Therapieschemas bei späteren Kontrollen wurden nicht berücksichtigt.

Adhärenz

Als Stichtag wurde der 31.8.2017 festgesetzt. Alle bis zu diesem Tag absolvierten Kontrollen wurden gezählt, Kontrollen, die danach durchgeführt wurden, nicht.

Transitionsklinik

2012 wurden die ersten PatientInnen, die für ihre Weiterbetreuung die Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz gewählt haben, im Rahmen einer Transitionsklinik an die weiterbetreuenden Ärzte übergeben. An dieser Transitionsklinik nehmen neben dem/r PatientIn, den Eltern und dem/r bisher behandelnden PädiaterIn auch eine/r der weiterbehandelnden InternistInnen sowie ein/e DiabetesberaterIn der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz teil. Dies bietet dem/r PatientIn die Möglichkeit die weiterbetreuende Einrichtung kennen zu lernen und somit eine möglichst nahtlose Weiterbetreuung sicherzustellen.

2.5 Statistik

Im Anschluss an die Datensammlung erfolgte mittels Excel 2016 die Auswertung der Studienergebnisse (Funktionen, Pivot-Tabellen). Mit Hilfe der Pivot-Tabellen wurden die PatientInnen den Erwachsenenbehandlungszentren (Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz; andere Diabetesambulanzen des KAGES-Verbandes: LKH Feldbach, LKH Weiz, LKH Hartberg, LKH Hörgas; Diabetesambulanz des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder Graz-Standort Eggenberg; Internisten; Ziel nicht erhebbar) zugeteilt und dahingehend analysiert. Zur Veranschaulichung der Daten wurden Diagramme ebenfalls mittels Excel 2016 erstellt. Die Behandlungszentren wurden in Tabellen und Abbildungen aus Platzgründen wie folgt bezeichnet: Med Uni Graz Diab. Amb., LKH Steiermark, BHB Graz, Internisten, Ziel nicht erhebbar. Des Weiteren wurden im Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 23 der T-Test, der Welch-Test sowie der Kruskal-Wallis-Test zur Signifikanzberechnung angewendet. Signifikante Werte wurden als $<0,05$ definiert.

3 Ergebnisse

Die Resultate, welche im Rahmen der Datenerhebung generiert wurden, sind mittels mehrerer Tabellen und Säulendiagramme dargestellt:

1. Transitionen 2007-2017 gesamt
2. Transitionen 2007-2017 nach Jahren und nach Zentren
3. Alter der PatientInnen bei Erstmanifestation
4. Alter der PatientInnen bei Transition
5. Assoziierte Erkrankungen vor und nach Transition
6. Spätkomplikationen vor Transition
7. Therapieschema vor und nach Transition
8. HbA1c vor Transition
9. HbA1c nach Transition
10. Transitionsklinik
11. Akutkomplikationen vor und nach Transition
 - 11.1. Vergleich der Akutkomplikationen vor Transition nach Art
 - 11.2. Vergleich der Akutkomplikationen vor Transition nach Häufigkeit
 - 11.3. Vergleich der Akutkomplikationen nach Transition nach Art
 - 11.4. Vergleich der Akutkomplikationen nach Transition nach Häufigkeit
12. Anzahl der Kontrollen im Erwachsenenbehandlungszentrum
 - 12.1. Daten Diabetesambulanz Universitätsklinik für Innere Medizin Graz
 - 12.2. Daten der anderen Zentren
13. Dauer von der Transition bis zur ersten Kontrolle im Erwachsenenbehandlungszentrum

3.1 Transitionen 2007-2017 gesamt

Wie in Abbildung 2 und Tabelle 3 ersichtlich wurden zwischen Oktober 2007 bis Februar 2017 insgesamt 162 PatientInnen, welche auf Grund ihrer T1D-Erkrankung bis zum Zeitpunkt der Transition an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz in Behandlung waren, in die Erwachsenenbetreuung ausgeschleust. Diese 162 PatientInnen gliedern sich in 80 männliche sowie 82 weibliche, womit die Geschlechterverteilung als ausgeglichen bewertet werden kann.

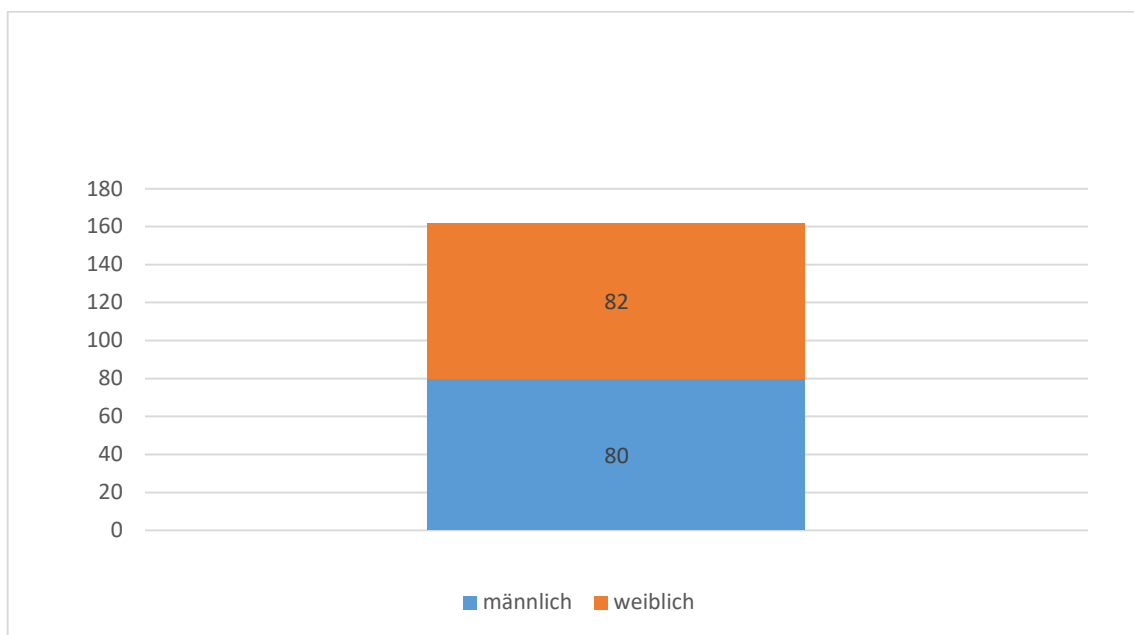


Abbildung 2: Transitionen 2007-2017 gesamt

	Anzahl	%
männlich	80	49,4 %
weiblich	82	50,6 %
Gesamt	162	100,0 %

Tabelle 3: Transitionen 2007-2017 gesamt nach Geschlechtern

3.2 Transitionen 2007-2017 nach Jahren und nach Zentren

Im Rahmen des Transitionsprozesses wurden somit in den Jahren 2007-2017 162 PatientInnen aus der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde Graz ausgeschleust und in die Erwachsenenbetreuung entlassen. Das ergibt einen Durchschnitt von 14,7 Ausschleusungen

pro Jahr. Es konnte im Rahmen dieser Arbeit erhoben werden, dass 72 dieser PatientInnen an die Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz wechselten, 18 an Diabetesambulanzen des KAGES-Verbandes außerhalb von Graz (LKH Weiz, LKH Feldbach, LKH Hartberg, LKH Hörgas), neun an die Diabetesambulanz des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder Graz-Standort Eggenberg und zwölf zu den oben erwähnten Internisten. Der Verlauf der restlichen 51 PatientInnen konnte auf Grund von fehlenden Daten nach der Transition nicht weiterverfolgt werden.

Die meisten Ausschleusungen erfolgten im Jahr 2015 mit einer Anzahl von 27, gefolgt vom Jahr 2016 mit 26 Transitionen (Tabelle 4). Die geringe Anzahl an PatientInnen im ersten sowie im letzten Jahr ergibt sich aus der Tatsache, dass der Erhebungszeitraum erst im Oktober 2007 begann und im Jahr 2017 bereits im Februar endete.

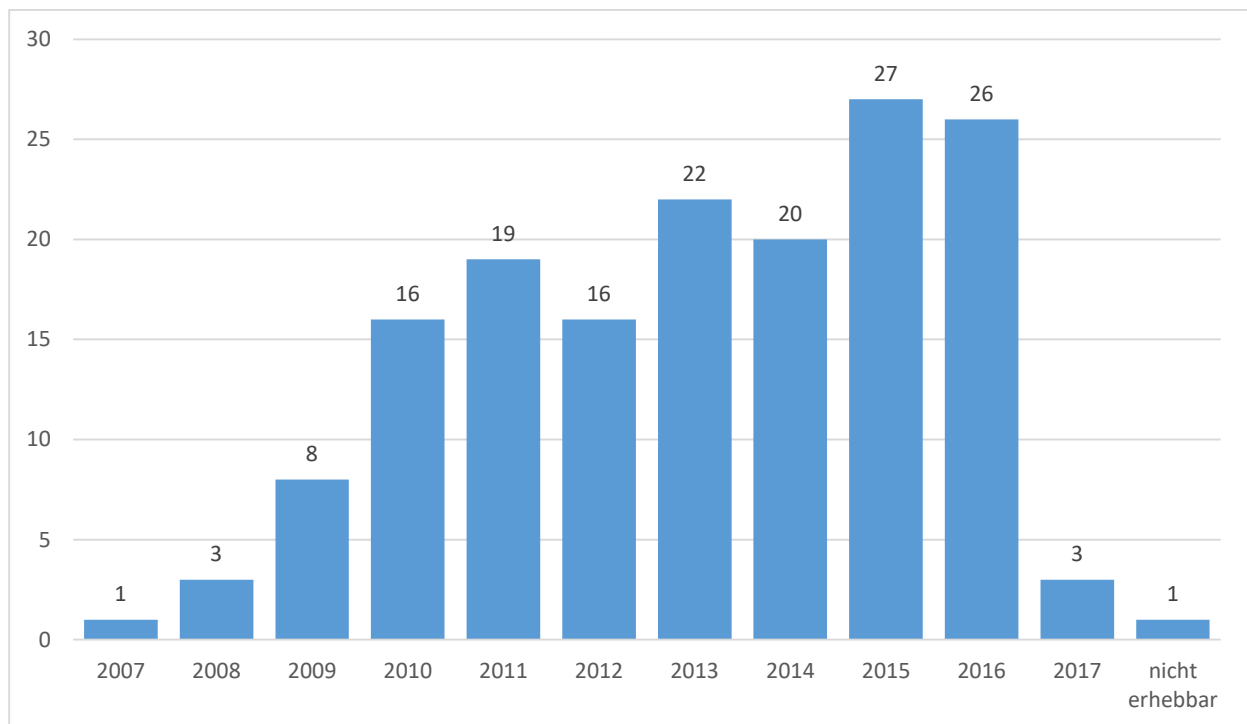


Abbildung 3: Transitionen 2007-2017 nach Jahren

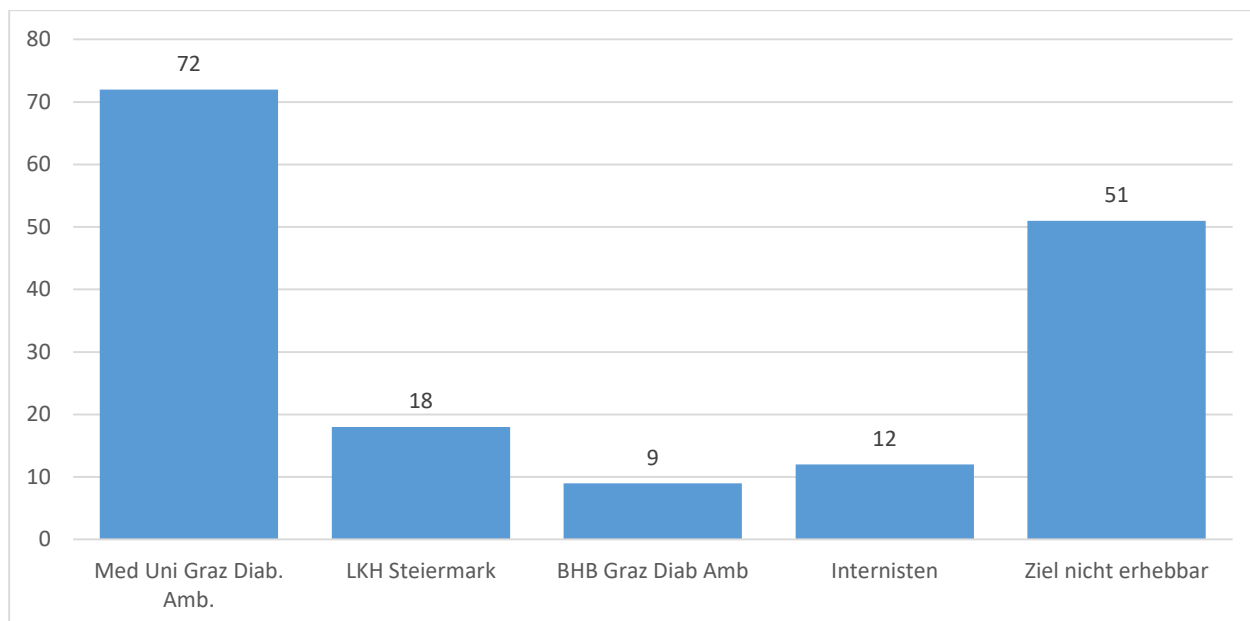


Abbildung 4: Transitionen 2007-2017 nach Zentren

	Anzahl	Anzahl in %	Med Uni Graz Diab. Amb.	BHB Graz	LKH Steiermark	Internisten	Ziel nicht erhebbar
2007	1	0,6 %	0	0	0	0	1
2008	3	1,9 %	0	0	2	0	1
2009	8	4,9 %	1	0	2	2	3
2010	16	9,9 %	2	1	1	1	11
2011	19	11,7 %	8	1	3	2	5
2012	16	9,9 %	6	1	1	2	6
2013	22	13,6 %	11	3	0	0	8
2014	20	12,3 %	13	0	3	1	3
2015	27	16,7 %	12	2	4	3	6
2016	26	16,0 %	16	1	2	1	6
2017	3	1,9 %	3	0	0	0	0
nicht erhebbar	1	0,6 %	0	0	0	0	1
Gesamt	162	100,0 %	72	9	18	12	51

Tabelle 4: Transitionen 2007-2017 nach Jahren und nach Zentren

3.3 Alter der PatientInnen bei Erstmanifestation

Abbildung 5 und Tabelle 5 zeigen das Alter der ausgeschleusten PatientInnen bei der Erstmanifestation der T1D-Erkrankung. Bei 61,5 % aller PatientInnen, die in dieser Arbeit

eingeschlossen sind, manifestierte sich die Erkrankung im Alter von 10-19 Jahren, die restlichen 39,5 % erkrankten davor. In der Gruppe jener PatientInnen, bei denen es zu einem Krankheitsausbruch im zweiten Lebensjahrzehnt kam, sind auch Unterschiede zu erkennen. So hat sich die Erkrankung bei 65 der 105 PatientInnen, das entspricht 61,9 %, zwischen dem elften und dem 15. Lebensjahr manifestiert. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei $10,30 \pm 4,31$ Jahren.

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung bei Erstmanifestation sind Unterschiede zwischen Knaben und Mädchen festzustellen. Bei den weiblichen Patientinnen ist ein Manifestationsgipfel zwischen neun und zwölf Jahren festzustellen. In diesem Alter erkrankten 40 der 82 Patientinnen, das sind 48,8 %. Bei den Knaben ist kein wesentlicher Manifestationsgipfel erkennbar.

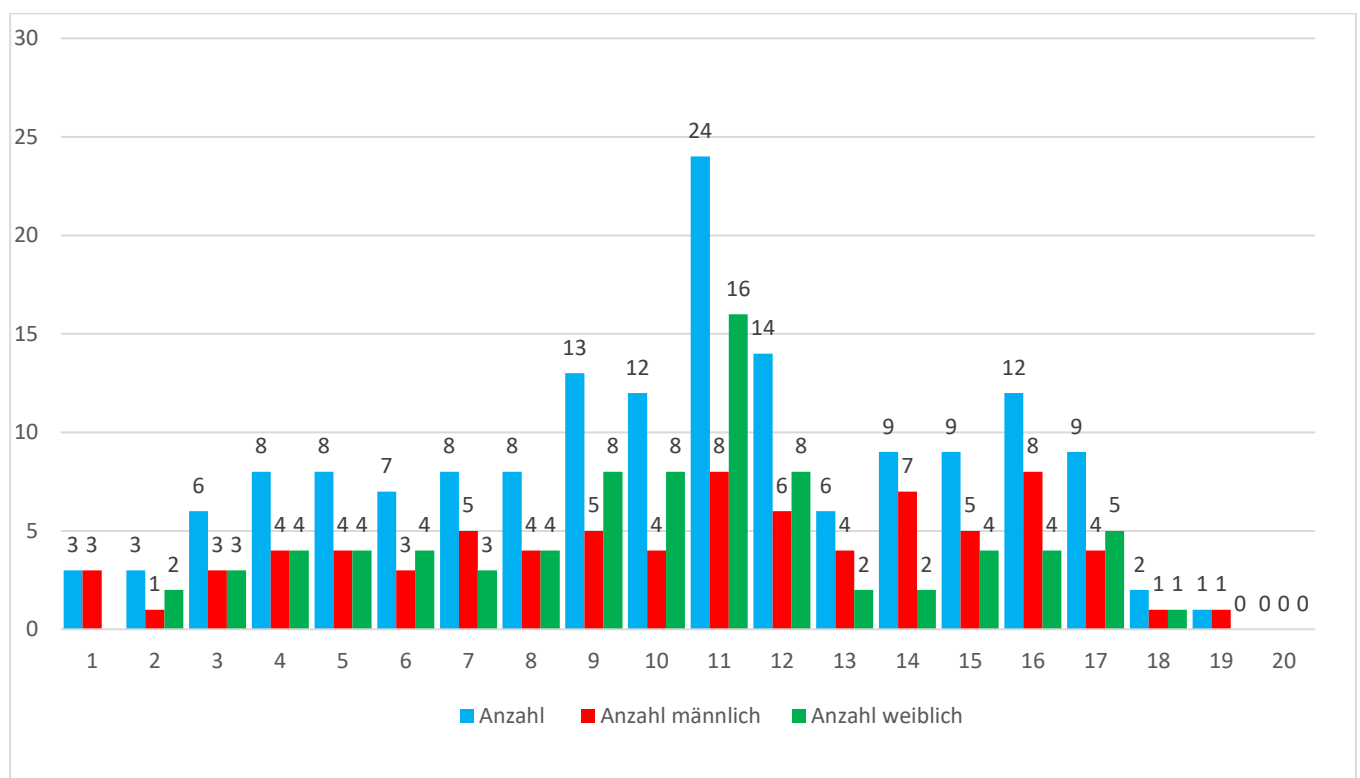


Abbildung 5: Alter der PatientInnen bei Erstmanifestation

Alter bei EM	Anzahl	%	Anzahl männlich	Anzahl weiblich
1	3	1,9 %	3	0
2	3	1,9 %	1	2
3	6	3,7 %	3	3
4	8	4,9 %	4	4
5	8	4,9 %	4	4
6	7	4,3 %	3	4
7	8	4,9 %	5	3
8	8	4,9 %	4	4
9	13	8,0 %	5	8
10	12	7,4 %	4	8
11	24	14,8 %	8	16
12	14	8,6 %	6	8
13	6	3,7 %	4	2
14	9	5,6 %	7	2
15	9	5,6 %	5	4
16	12	7,4 %	8	4
17	9	5,6 %	4	5
18	2	1,2 %	1	1
19	1	0,6 %	1	0
Gesamt	162	100,0 %	80	82

Tabelle 5: Alter der PatientInnen bei Erstmanifestation Gesamt sowie nach Geschlechtern

3.4 Alter der PatientInnen bei Transition

In der folgenden Abbildung und Tabelle wird das Alter der PatientInnen bei Transition veranschaulicht. Obwohl Jugendliche üblicherweise nur bis zum Erreichen der Volljährigkeit an pädiatrischen Abteilungen und Ambulanzen betreut werden, wurden nur 19 der 162 PatientInnen vor Vollendung des 18. Lebensjahres in ein Erwachsenenbehandlungszentrum ausgeschleust. Bei sieben PatientInnen endete die Behandlung an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz bereits mit 15 oder 16 Jahren. Ursache dafür waren nicht etwa eine gewollte Ausschleusung seitens der behandelnden Ärzte, sondern vielmehr ein Compliance-Problem der PatientInnen mit einem Nichterscheinen zu Kontrolluntersuchungen.

Mehr als 75 % aller PatientInnen wurden auch nach dem Erreichen der Volljährigkeit hinsichtlich ihrer T1D-Erkrankung an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde Graz betreut: 136 PatientInnen wurden im Alter von 18 bis 20 Jahren in die Erwachsenenbetreuung ausgeschleust, bei fünf Personen erfolgte dies mit 21 Jahren. Im Durchschnitt lag das Alter der PatientInnen bei Transition bei $18,78 \pm 1,75$ Jahren.

Die Ausschleusung eines/r PatientIn im Alter von erst 36 Jahren erklärt sich dadurch, dass es bei diesem/r PatientIn auf Grund einer zusätzlich zum T1D bestehenden Trisomie 21 sowie mit T1D assoziierten Erkrankungen (Zöliakie sowie Hashimoto Thyreoiditis) äußerst schwierig war, ein geeignetes Erwachsenenzentrum zu finden.

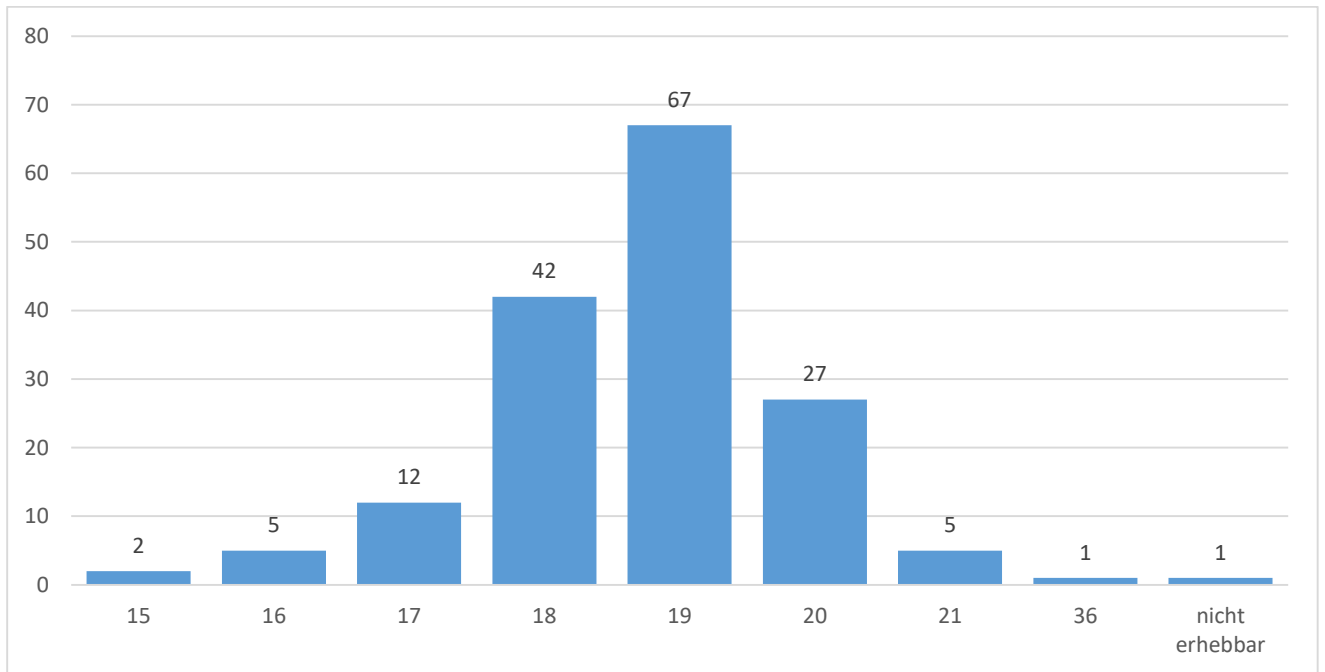


Abbildung 6: Alter der PatientInnen bei Transition

Alter	Anzahl	%
15	2	1,2 %
16	5	3,1 %
17	12	7,4 %
18	42	25,9 %
19	67	41,4 %
20	27	16,7 %
21	5	3,1 %
36	1	0,6 %
nicht erhebbar	1	0,6 %
Gesamt	162	100,0 %

Tabelle 6: Alter der PatientInnen bei Transition in absoluten Zahlen sowie prozentuelle Verteilung

3.5 Assoziierte Erkrankungen vor und nach Transition

Bei insgesamt 24,1 % der PatientInnen wurde bis zur Transition eine oder mehrere mit T1D assoziierte Erkrankung diagnostiziert. So konnte bei 28 Personen eine Autoimmunthyreoiditis im

Sinne der Hashimoto-Thyreoiditis festgestellt werden. Zöliakie, welche als weitere assoziierte Erkrankung bekannt ist, wurde bei drei PatientInnen diagnostiziert. Eine Kombination aus Hashimoto-Thyreoiditis und Zöliakie lag bei zwei PatientInnen vor.

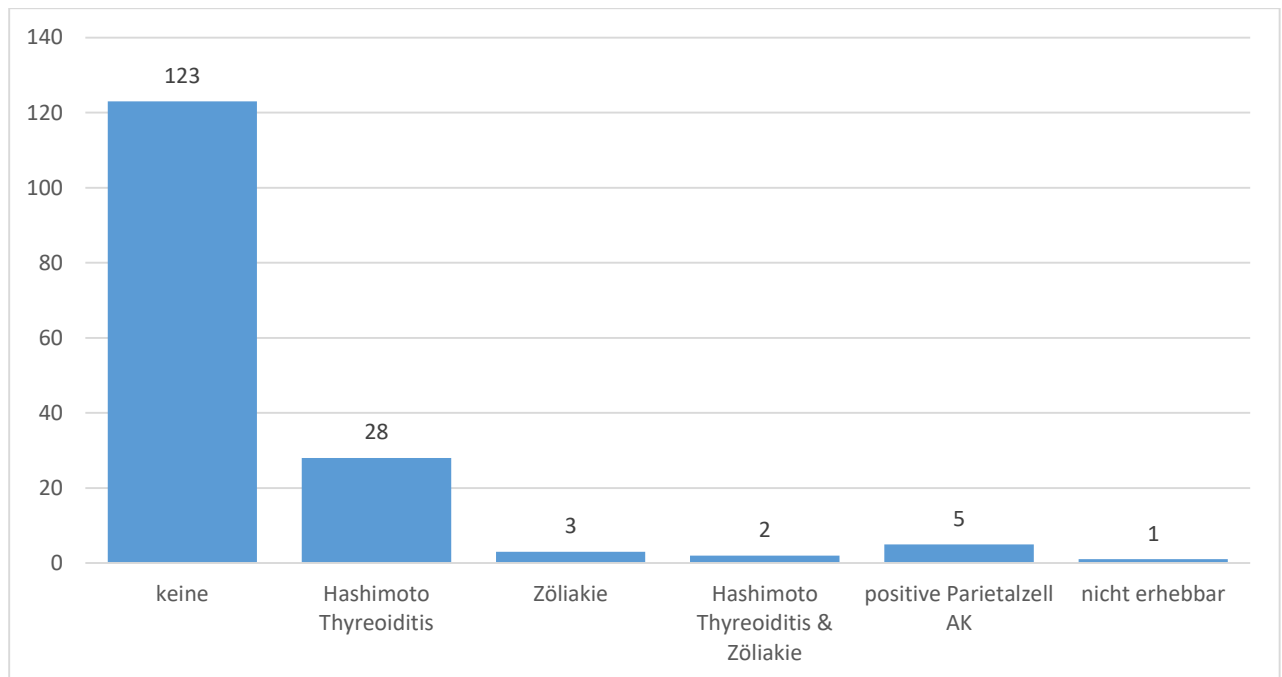


Abbildung 7: Anzahl der assoziierten Erkrankungen vor Transition

Assoziierte Erkrankung	Anzahl	%
keine	123	75,9 %
Hashimoto Thyreoiditis	28	17,3 %
Zöliakie	3	1,9 %
Hashimoto Thyreoiditis & Zöliakie	2	1,2 %
positive Parietalzell AK	5	3,1 %
nicht erhebbar	1	0,6 %
Gesamt	162	100,0 %

Tabelle 7: Assoziierte Erkrankungen vor Transition in absoluten Zahlen und prozentuelle Verteilung

Bei jenen PatientInnen, deren Posttransitionsverlauf verfolgt werden konnte, kam es nach der Transition insgesamt nur mehr zu zwei neu aufgetretenen assoziierten Erkrankungen (1x Hashimoto-Thyreoiditis, 1x Zöliakie). Das bedeutet, dass der überwiegende Teil der assoziierten Erkrankungen bereits im Kindes- und Jugendalter diagnostiziert wurde.

3.6 Spätkomplikationen vor Transition

Im Rahmen dieser Arbeit wurden bei den eingeschlossenen PatientInnen potenzielle Spätkomplikationen, die mit einer T1D-Erkrankung vergesellschaftet sind und bis zum Zeitpunkt der

Transition auftraten, erhoben. Dazu zählen Hypertonie, diabetische Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie.

Bei 93,8% der PatientInnen wurde bis zum Zeitpunkt der Transition keine bereits vorhandene Spätkomplikation nachgewiesen. Bei 6 Personen wurde eine Hypertonie, welche in 5 Fällen mittels einer antihypertensiven Therapie behandelt wurde, festgestellt. Veränderungen im Sinne einer Nephropathie konnten bei 2 PatientInnen nachgewiesen werden. Ein/e PatientIn litt bereits vor Transition an Spätkomplikationen im Sinne einer Hypertonie und einer Nephropathie.

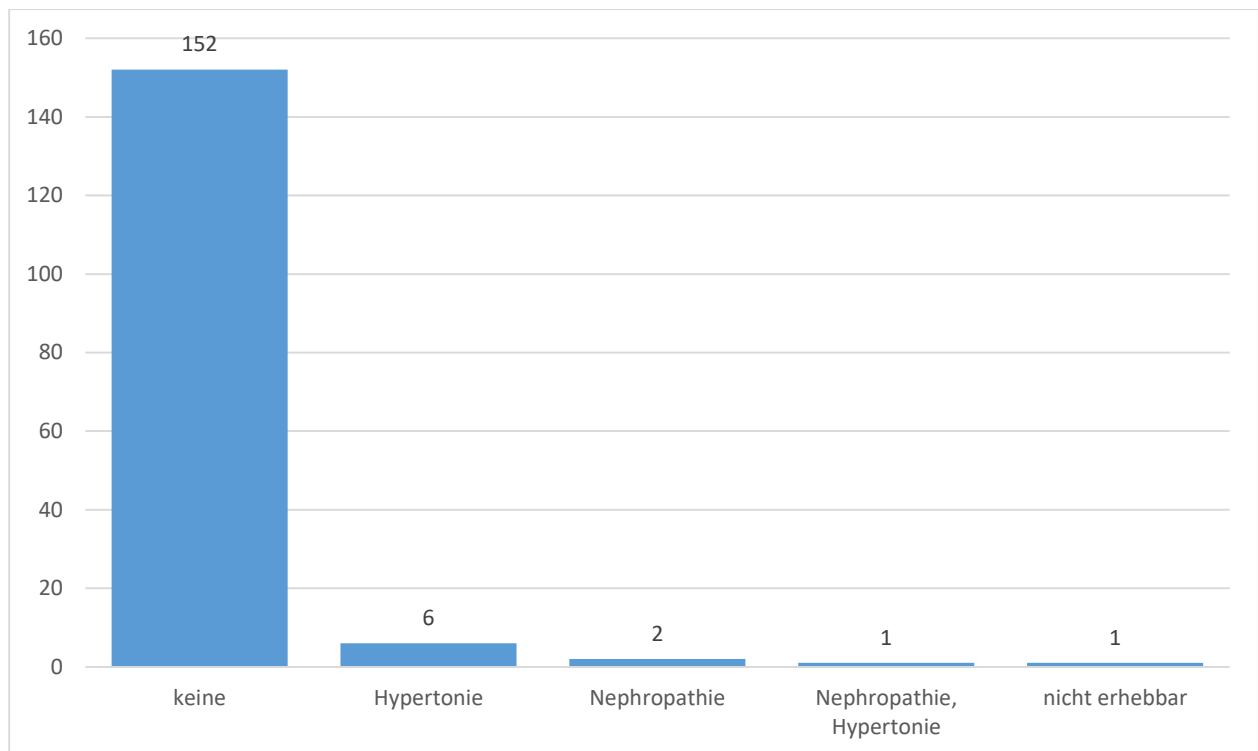


Abbildung 8: Anzahl der Spätkomplikationen vor Transition

Spätkomplikation	Anzahl	%
keine	152	93,8 %
Hypertonie	6	3,7 %
Nephropathie	2	1,2 %
Nephropathie & Hypertonie	1	0,6 %
nicht erhebbar	1	0,6 %
Gesamt	162	100,0 %

Tabelle 8: Spätkomplikationen vor Transition in absoluten Zahlen sowie prozentuelle Verteilung

3.7 Therapieschema vor und nach Transition

Die Basis-Bolus-Therapie war in beiden Gruppen das am häufigsten verwendete Therapieschema. Es wurde bei 144 PatientInnen (88,9 %) vor Transition beziehungsweise bei 95 PatientInnen (58,6 %) nach Transition mittels Basis-Bolus Schema therapiert. Bei acht Personen, darunter fünf weiblichen und drei männlichen, wurde im Laufe der ersten vier Kontrollen nach der Transition von einem Basis-Bolus-Prinzip auf eine Insulinpumpe umgestellt.

Die Therapieschema der restlichen PatientInnen nach der Transition konnten auf Grund fehlender Kenntnis über den Posttransitionsverlauf nicht erhoben werden.

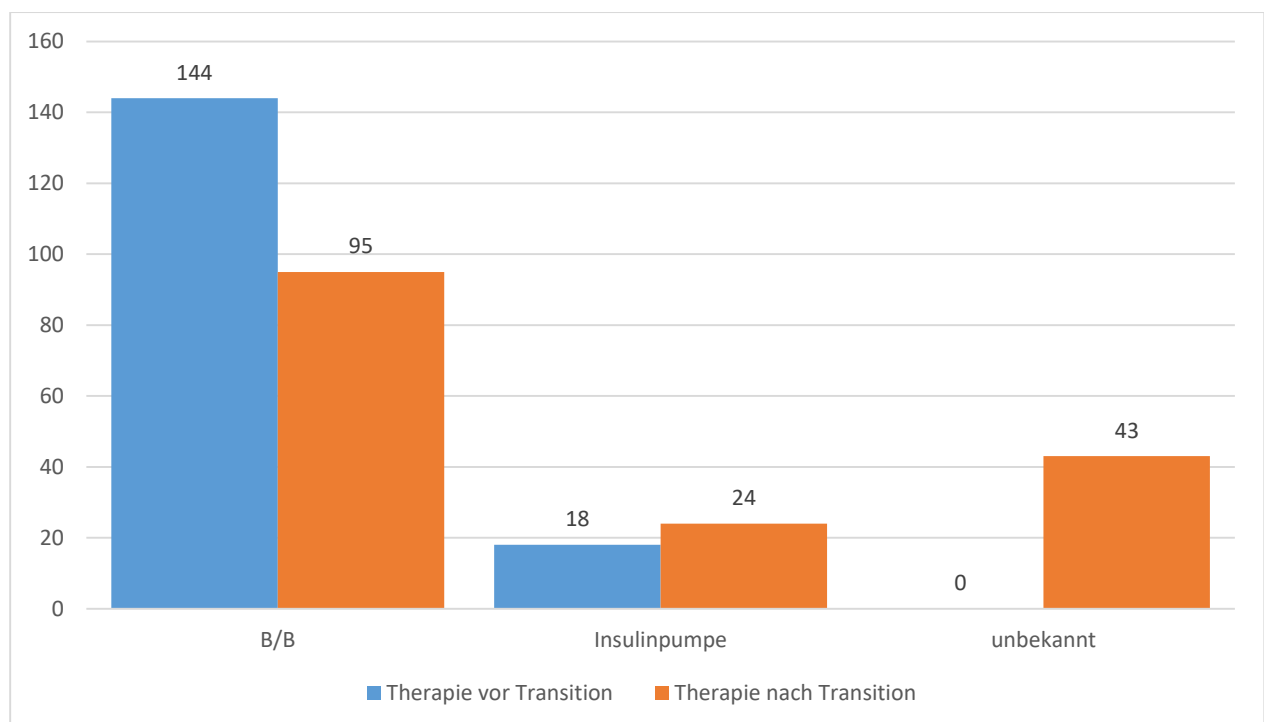


Abbildung 9: Therapieschema vor und nach Transition

	Therapie vor Transition	Therapie nach Transition
B/B	144 (88,9 %)	95 (58,6 %)
Insulinpumpe	18 (11,1 %)	24 (14,8 %)
unbekannt	0 (0 %)	43 (26,5 %)
Gesamt	162 (100 %)	162 (100 %)

Tabelle 9: Therapieschema vor und nach Transition

3.8 HbA1c vor Transition

Einer der wichtigsten Laborparameter im Rahmen der T1D-Behandlung ist der HbA1c-Wert. Er lässt Rückschlüsse auf Blutzuckerwerte der letzten acht bis zwölf Wochen zu. Die PatientInnen wurden nach Gruppen des Erwachsenenbehandlungszentrums eingeteilt und hinsichtlich der Mittelwerte sowie der Standardabweichung der HbA1c-Werte bei der vorletzten und der letzten Kontrolle vor der Transition analysiert (Tabelle 10, Abbildung 10 und 11).

Die niedrigsten HbA1c-Werte sind sowohl bei der vorletzten als auch der letzten Kontrolle (65 ± 14 mmol/mol; 64 ± 16 mmol/mol) bei jenen PatientInnen festzustellen, deren weitere Erwachsenenbetreuung an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz erfolgte. Am schlechtesten schnitt jene PatientInnengruppe ab, deren Verlauf nach der Transition nicht verfolgt werden konnte. Hier lagen die HbA1c-Werte bei 77 ± 18 mmol/mol bzw. 77 ± 20 mmol/mol. Auch jene PatientInnen, die an einer der Diabetesambulanzen des KAGES-Verbandes außerhalb von Graz weiterbetreut wurden, zeigten vergleichsweise hohe Werte mit 75 ± 25 mmol/mol und 75 ± 23 mmol/mol.

Betrachtet man den Mittelwert aller Zentren gemeinsam, so zeigt sich ein HbA1c-Wert von 70 ± 18 mmol/mol bei der vorletzten Kontrolle und 69 ± 19 mmol/mol bei der letzten Kontrolle. Somit lagen die Werte der PatientInnen der Gruppen ‚LKH Steiermark‘ und ‚Ziel nicht erhebbar‘ über dem Durchschnitt, die anderen drei (‚Med Uni Graz Diab. Amb‘, ‚BHB Graz‘ und ‚Internisten‘) lagen darunter.

Mittels eines durchgeführten Kruskal-Wallis-Tests für die HbA1c-Werte bei der letzten Kontrolle (Transfer) an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz konnte gezeigt werden, dass lediglich der Vergleich der HbA1c-Mittelwerte der PatientInnen, die ihre Erwachsenenbetreuung an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz absolvieren, mit jenen, deren Posttransitionsverlauf unbekannt ist, einen p-Wert von $<0,05$ (0,004) und somit einen signifikanten Unterschied dieser beiden Gruppen ergab (Tabelle 11). Bei allen restlichen Vergleichen konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden.

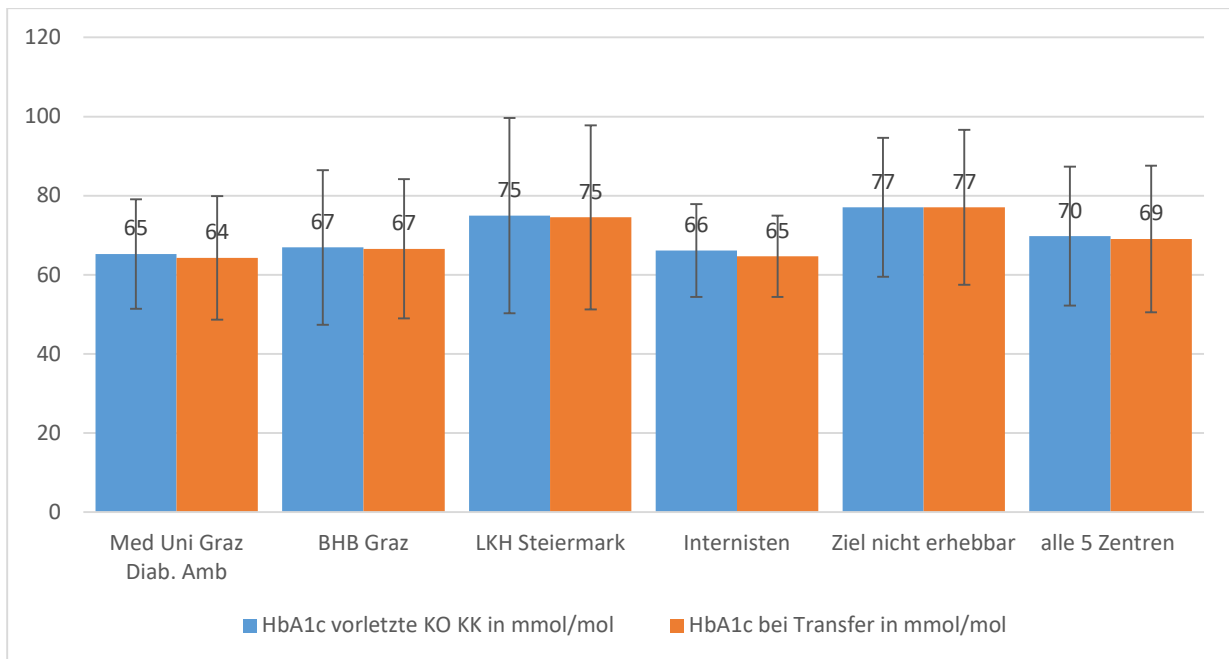


Abbildung 10: Mittelwert und SD des HbA1c in mmol/mol vor Transition nach Zentren

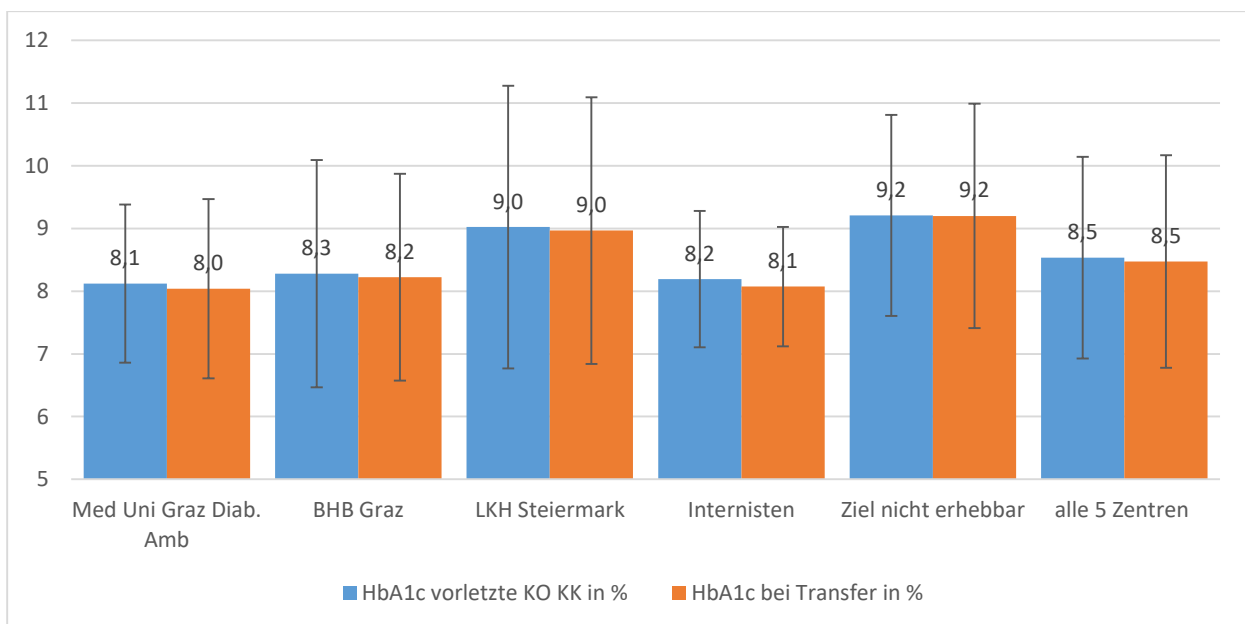


Abbildung 11: Mittelwert und SD des HbA1c in % vor Transition nach Zentren

	HbA1c vorletzte KO KK in mmol/mol	HbA1c vorletzte KO KK in %	HbA1c bei Transfer in mmol/mol	HbA1c bei Transfer in %
Med Uni Graz Diab. Amb.	65± 14	8,1± 1,3	64± 16	8,0± 1,4
BHB Graz	67± 20	8,3± 1,8	67± 18	8,2± 1,6
LKH Steiermark	75± 25	9,0± 2,3	75± 23	9,0± 2,1
Internisten	66± 12	8,2± 1,1	65± 10	8,1± 1,0
Ziel nicht erhebbar	77± 18	9,2± 1,6	77± 20	9,2± 1,8
Gesamt	70± 18	8,5±1 ,6	69± 19	8,5± 1,7

Tabelle 10: Mittelwert und SD des HbA1c in mmol/mol und in % bei der vorletzten und letzten Kontrolle vor Transition

Vergleiche bei Transfer	p-Wert
Med Uni Graz-Internisten	1,000
Med Uni Graz-BHB	1,000
Med Uni Graz-LKH Steiermark	1,000
Med Uni Graz-Ziel unbekannt	,004
Internisten-BHB	1,000
Internisten-LKH Steiermark	1,000
Internisten-Ziel unbekannt	,479
BHB-LKH Steiermark	1,000
BHB-Ziel unbekannt	1,000
LKH Steiermark-Ziel unbekannt	1,000

Tabelle 11: Kruskal-Wallis-Test der Daten bei Transfer

Zusätzlich erfolgte eine Zuteilung der HbA1c-Werte bei Transition nach Erwachsenenbehandlungszentren aufgelistet in die folgenden Gruppen: HbA1c ≤7,5 % (=gute Stoffwechsellage), HbA1c 7,6 %-9,0 % (=mittelmäßige Stoffwechsellage) und HbA1c >9,0 % (=schlechte Stoffwechsellage). Dies ist in Tabelle 12 und Abbildung 12 ersichtlich.

Es zeigt sich, dass 65 (40 %) der 162 PatientInnen der Gruppe ‚mittelmäßige Stoffwechsellage‘ zugeteilt werden konnten. Somit macht diese Gruppe den prozentuell größten Anteil aus. Jene PatientInnen, deren Erwachsenenbehandlungszentrum nicht erhoben werden konnte, haben insgesamt die schlechteste Stoffwechsellage: So lag der HbA1c-Wert von 17 PatientInnen dieser Gruppe bei der Transition über 9,0 %; nur sieben Personen aus dieser Gruppe, also lediglich 13 %, erreichten eine ‚gute Stoffwechsellage‘. Im Gegensatz dazu lag der HbA1c bei 40 % aller

PatientInnen, die an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz weiterbetreut wurden, bei der Transition im Zielbereich unter 7,4 %.

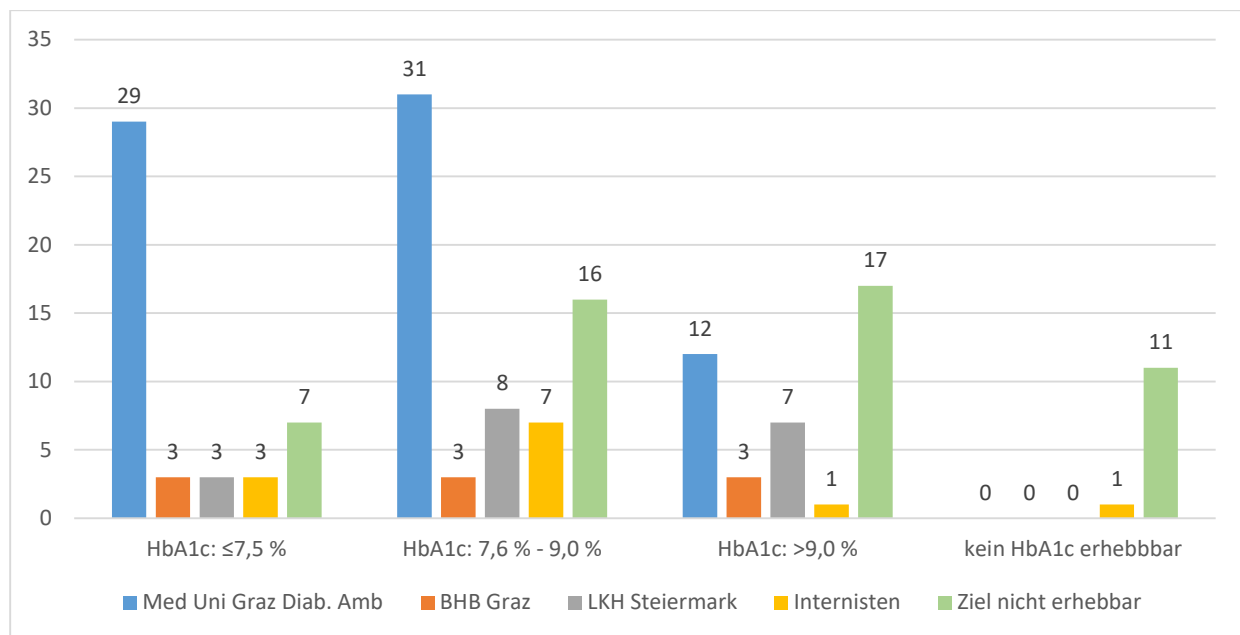


Abbildung 12: Stoffwechsellaage der PatientInnen bei Transition nach Zentren

	HbA1c ≤7,5 %	HbA1c 7,6 % - 9,0 %	HbA1c >9,0 %	kein HbA1c erhebbar
Med Uni Graz Diab. Amb.	29 (17,9 %)	31 (19,4 %)	12 (7,4 %)	0 (0 %)
BHB Graz	3 (1,9 %)	3 (1,9 %)	3 (1,9 %)	0 (0 %)
LKH Steiermark	3 (1,9 %)	8 (4,9 %)	7 (4,3 %)	0 (0 %)
Internisten	3 (1,9 %)	7 (4,3 %)	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
Ziel nicht erhebbar	7 (4,3 %)	16 (9,9 %)	17 (10,5 %)	11 (6,8 %)
Gesamt	45 (27,8 %)	65 (40,1 %)	40 (24,7 %)	12 (7,4 %)

Tabelle 12: Stoffwechsellaage der PatientInnen bei Transition nach Gruppen

3.9 HbA1c nach Transition

In der folgenden Tabelle sind die Mittelwerte und die dazugehörige Standardabweichung der HbA1c-Werte nach Erwachsenenbehandlungszentren sortiert aufgelistet. Es zeigt sich, dass jene PatientInnen, welche ihre Erwachsenenbetreuung an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz absolvierten, im Durchschnitt die niedrigsten HbA1c-Werte sowohl bei der ersten als auch bei der zweiten Kontrolle nach der Transition aufwiesen (64 mmol/mol; 61 mmol/mol). Die schlechtesten Werte hatten sowohl bei der ersten als auch bei der zweiten Kontrolle jene PatientInnen, die im niedergelassenen Bereich oder in einer der Diabetesambulanzen des

KAGES-Verbandes außerhalb von Graz betreut wurden. Es kann aber festgehalten werden, dass bei allen Gruppen die HbA1c-Werte der zweiten Kontrolle niedriger waren als jene der ersten. Jedoch konnte mittels eines T-Tests bei verbundenen Stichproben ein signifikanter Unterschied der HbA1c-Werte der ersten und zweiten Kontrolle lediglich bei jenen PatientInnen, die an der Diabetesambulanz des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder Graz-Standort Eggenberg weiterbetreut wurden, gezeigt werden (p-Wert: 0,005).

Für die Gruppe all jener PatientInnen, deren Erwachsenenbehandlungszentrum nicht bekannt ist, konnte auf Grund der fehlenden Werte keine Statistik durchgeführt werden. Mittels des Kruskal-Wallis-Tests wurde auf signifikante Unterschiede der HbA1c-Werte zwischen den Behandlungszentren getestet. Dieser ergab weder bei der ersten noch bei der zweiten Kontrolle signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungszentren.

	HbA1c erste KO neues Zentrum in mmol/mol	HbA1c erste Ko neues Zentrum %	HbA1c zweite KO neues Zentrum in mmol/mol	HbA1c zweite KO neues Zentrum in %	p-Wert
Med Uni Graz Diab. Amb.	64±17	8,1±1,4	61±13	7,7±1,2	0,096
LKH Steiermark	72±21	8,8±1,9	64±22	8,0±2,0	0,089
BHB Graz	67±16	8,3±1,5	61±13	7,7±1,2	0,005
Internisten	71±19	8,6±1,7	65±21	8,2±1,9	0,117
Gesamt	66±18	8,3±1,6	62±15	7,8±1,4	

Tabelle 13: Mittelwert und SD des HbA1c in mmol/mol und in % bei der ersten und zweiten Kontrolle nach Transition

3.10 Transitionsklinik

In den Jahren 2007-2017 wurden 37 der 72 PatientInnen, die ihre Weiterbetreuung an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz absolvierten, im Rahmen einer Transitionsklinik an die weiterbehandelnden Ärzte übergeben. Bei den restlichen 35 PatientInnen wurde nur ein zusammenfassender Arztbrief hinsichtlich der T1D-Erkrankung verfasst.

Transitionsklinik	Anzahl
ja	37
nein	35
Gesamtergebnis	72

Tabelle 14: Übersicht PatientInnen mit und ohne Transitionsklinik

Die HbA1c-Mittelwerte der PatientInnen ohne Transitionsklinik lagen bei den letzten beiden Kontrollen vor Transfer bei 64 bzw. 63 mmol/mol. Bei den ersten beiden Kontrollen an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz lagen die HbA1c-Mittelwerte bei 63 bzw. 60 mmol/mol. Die Werte in der Gruppe der PatientInnen mit Transitionsklinik lagen sowohl vor (66 bzw. 66 mmol/mol) als auch nach der Transition (65 bzw. 62 mmol/mol) leicht über jenen der Vergleichsgruppe. Jedoch konnten mittels des T-Tests in keiner der Gruppen signifikante Unterschiede nachgewiesen werden, was anhand der p-Werte, welche allesamt >0,05 sind, ersichtlich wird.

Transitionsklinik	HbA1c vorletzte KO KK in mmol/mol	HbA1c bei Transfer in mmol/mol	HbA1c bei erster Kontrolle in mmol/mol	HbA1c bei zweiter Kontrolle in mmol/mol
ja	66	66	65	62
nein	64	63	63	60
p-Wert	0,516	0,460	0,832	0,489

Tabelle 15: Verlauf der HbA1c-Werte bei PatientInnen mit und ohne Transitionsklinik

Betrachtet man die durchschnittliche Dauer bis zur ersten Kontrolle nach der Transition so erkennt man, dass sie in der Gruppe mit Transitionsklinik 4,1 Monate beträgt. Bei PatientInnen ohne Transitionsklinik dauerte es im Schnitt mit 8,9 Monaten mehr als doppelt so lang. Insgesamt absolvierten 31 der 37 PatientInnen mit und 28 der 35 PatientInnen ohne Transitionsklinik ihre erste Kontrolle innerhalb der ersten zwölf Monate nach Transition. Ein auf Grund der ungleichen Varianzen durchgeführter Welch-Test zeigte einen p-Wert von 0,017 und somit einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

	Transitionsklinik: ja	Transitionsklinik: nein	p-Wert
Dauer bis zum ersten Erscheinen in Monaten	4,1±4,8	8,9±10,3	0,017

Tabelle 16: Durchschnittliche Dauer bis zum Erscheinen zur ersten Kontrolle bei PatientInnen mit und ohne Transitionsklinik

3.11 Akutkomplikationen vor und nach Transition

In den folgenden Punkten wurden aufgetretene Akutkomplikationen sowohl vor als auch nach der Transition hinsichtlich Art und Häufigkeit der Komplikationen analysiert. Die Daten wurden einzig aus dem Kommunikations- und Informationsnetzwerk MEDOCS erhoben. PatientInnen, die auf Grund

einer Komplikation in einem Krankenhaus vorstellig wurden, welches nicht mittels MEDOCS eingesehen werden kann, konnten in dieser Arbeit nicht erfasst werden.

3.11.1 Vergleich der Akutkomplikationen vor Transition nach Art

In Tabelle 17 sind die vor Transition festgestellten Akutkomplikationen, welche im Laufe der pädiatrischen Betreuung an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde Graz auftraten, nach Art der Komplikation aufgeschlüsselt. Es zeigt sich, dass 78,4 % der PatientInnen bis zur Ausschleusung ins Erwachsenenbehandlungszentrum keine Akutkomplikation erlitten. 11,1 % der PatientInnen wurden auf Grund einer diabetischen Ketoazidose an der Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde Graz behandelt, 7,4 % auf Grund einer Hypoglykämie und bei 3,1 % traten bis zur Transition sowohl eine diabetische Ketoazidose als auch eine Hypoglykämie auf.

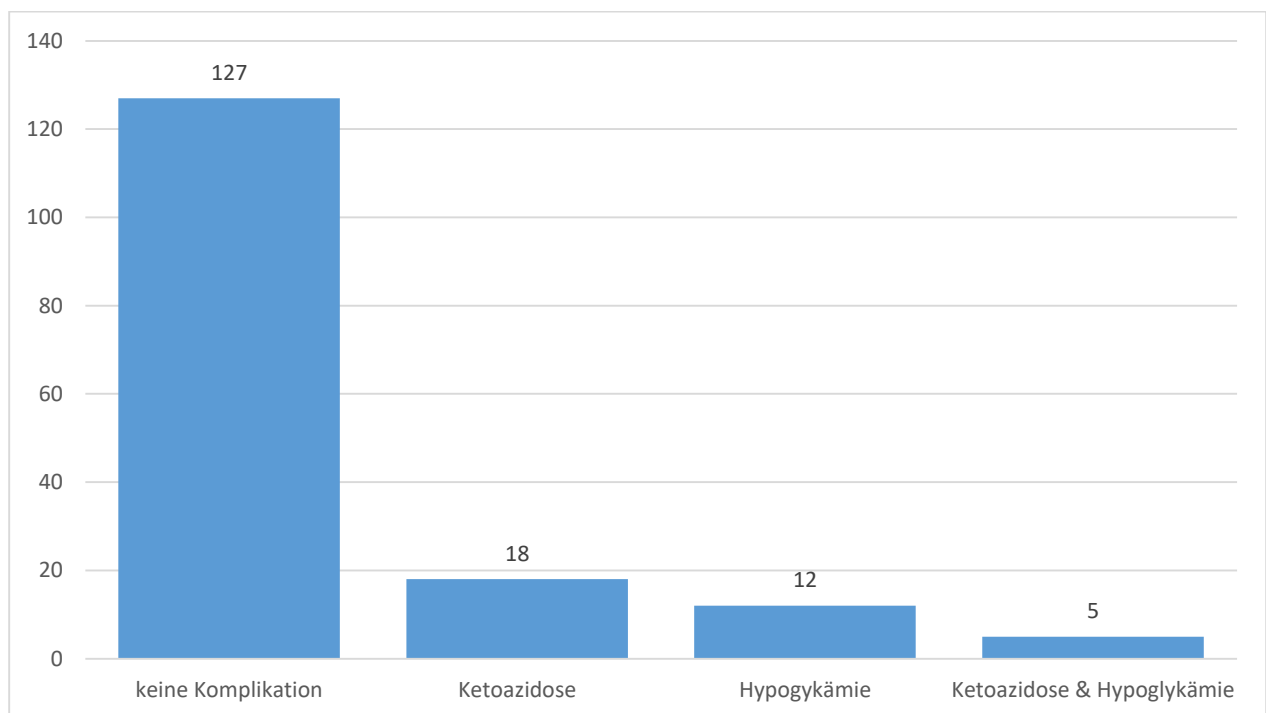


Abbildung 13: Anzahl der Akutkomplikationen vor Transition nach Art

Betrachtet man die Art der Akutkomplikationen nach späteren Erwachsenenbehandlungszentren so kann man erkennen, dass ‚keine Akutkomplikation‘ in jedem späteren Zentrum die größte Anzahl einnimmt.

	Anzahl	Anzahl in %	Med Uni Graz Diab. Amb.	BHB Graz	LKH Steiermark	Internisten	Ziel nicht erhebbar
keine Komplikation	127	78,4 %	56	6	14	10	41
Ketoazidose	18	11,1 %	6	2	2	2	6
Hypoglykämie	12	7,4 %	8	1	2	0	1
Ketoazidose & Hypoglykämie	5	3,1 %	2	0	0	0	3
Gesamt	162	100,0 %	72	9	18	12	51

Tabelle 17: Anzahl der Akutkomplikationen vor Transition nach Art der Komplikation

3.11.2 Vergleich der Akutkomplikationen vor Transition nach Häufigkeit

Es erfolgte zusätzlich eine Auflistung nach Häufigkeit der Akutkomplikationen, welche im Laufe der pädiatrischen Betreuung an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz auftraten, vor der Transition. So wurden 18 PatientInnen auf Grund einer einmalig aufgetretenen Akutkomplikation stationär behandelt, bei elf PatientInnen traten bis zur Transition zwei bis drei Akutkomplikationen auf und sechs Personen mussten gar mehr als dreimal wegen einer diabetischen Ketoazidose oder einer Hypoglykämie behandelt werden. Eine genaue Aufschlüsselung nach den späteren Behandlungszentren findet sich in Tabelle 18.

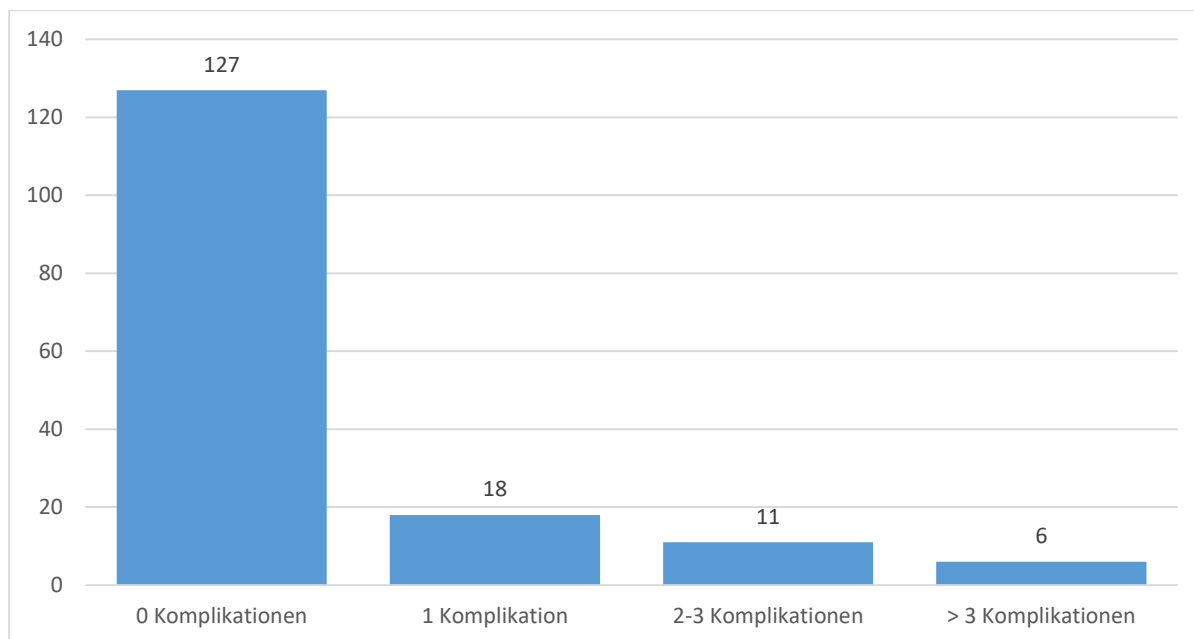


Abbildung 14: Anzahl der Akutkomplifikationen vor Transition nach Häufigkeit

	Anzahl	Anzahl in %	Med Uni Graz Diab. Amb.	BHB Graz	LKH Steiermark	Internisten	Ziel nicht erhebbar
0	127	78,4 %	56	6	14	10	41
1	18	11,1 %	8	2	3	0	5
2-3	11	6,8 %	4	1	1	2	3
> 3	6	3,7 %	4	0	0	0	2
Gesamt	162	100,0 %	72	9	18	12	51

Tabelle 18: Anzahl der Akutkomplifikationen vor Transition nach Häufigkeit der Komplifikationen

3.11.3 Vergleich der Akutkomplifikationen nach Transition nach Art

Analog zu Punkt 3.11.1 erfolgte auch hier eine tabellarische Darstellung der Akutkomplifikationen nach der Transition nach der Art (Tab 19). Es zeigt sich im Vergleich zu Punkt 3.11.1 eine Steigerung der Anzahl an PatientInnen, die im Erwachsenenbehandlungszentrum keine Komplikation bis zum Ende des Erhebungszeitraumes erlitten (127 vor gegenüber 140 nach Transition). Sieben der 72 PatientInnen, die an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz weiterbetreut wurden, erlitten nach der Transition eine Akutkomplifikation. Dies entspricht 9,7 %. Im Gegensatz dazu erlitten in der Gruppe der PatientInnen mit unbekanntem Transitionsziel sieben Personen eine Ketoazidose, zwei Personen eine schwere Hypoglykämie und eine Person sowohl eine Ketoazidose als auch eine schwere Hypoglykämie. Somit kam es in dieser Gruppe bei zehn PatientInnen zu Entgleisungen, also bei 19,6 %.

	Anzahl	Anzahl in %	Med Uni Graz Diab. Amb.	BHB Graz	LKH Steiermark	Internisten	Ziel nicht erhebbar
keine Komplikation	140	86,4 %	65	9	15	10	41
Ketoazidose	16	9,9 %	5	0	2	2	7
Hypoglykämie	5	3,1 %	2	0	1	0	2
Ketoazidose & Hypoglykämie	1	0,6 %	0	0	0	0	1
Gesamt	162	100,0 %	72	9	18	12	51

Tabelle 19: Anzahl der Akutkomplikationen nach Transition nach Art der Komplikation

3.11.4 Vergleich der Akutkomplikationen nach Transition nach Häufigkeit

Hinsichtlich der Häufigkeit von aufgetretenen Akutkomplikationen nach der Transition erkennt man im Vergleich zu den Daten vor Transition (Punkt. 3.11.2), dass es vor allem in der Gruppe jener PatientInnen, die zwei oder drei Akutkomplikationen nach Transition erlitten, zu einer deutlichen Reduktion kam (elf vor bzw. drei nach Transition). Aber auch in den anderen Gruppen (eine bzw. >drei Komplikationen) kam es zu einer Senkung der Akutkomplikationen.

	Anzahl	Anzahl in %	Med Uni Graz Diab. Amb.	BHB Graz	LKH Steiermark	Internisten	Ziel nicht erhebbar
0	140	86,4 %	65	9	15	10	41
1	14	8,6 %	6	0	1	2	5
2-3	3	1,9 %	0	0	1	0	2
>3	5	3,1 %	1	0	1	0	3
Gesamt	162	100,0 %	72	9	18	12	51

Tabelle 20: Anzahl der Akutkomplikationen nach Transition nach Häufigkeit der Komplikationen

3.12 Anzahl der Kontrollen im Erwachsenenbehandlungszentrum

In den folgenden vier Tabellen ist eine Übersicht über das Erscheinen zu Kontrolluntersuchungen im Erwachsenenbehandlungszentrum all jener PatientInnen, von denen das Behandlungszentrum nach der Transition bekannt ist, abgebildet. Die Tabellen enthalten für jedes Jahr aufgeschlüsselt die Anzahl der ausgeschleusten PatientInnen; die Summe der Kontrollen, die von den ausgeschleusten PatientInnen des jeweiligen Jahres bisher absolviert wurden; die Anzahl der meisten und der wenigsten Kontrollen der im jeweiligen Jahr ausgeschleusten PatientInnen bisher (=max, min); den Mittelwert der bisher durchgeführten Kontrollen sowie die dazugehörige Standardabweichung. In

jeder Tabelle sind nur jene Jahre aufgeschlüsselt, in denen ein/e PatientIn auch tatsächlich an das jeweilige Behandlungszentrum wechselte. Die Gruppe all jener PatientInnen, bei denen der Posttransitionsverlauf nicht verfolgt werden konnte, ist auf Grund der fehlenden Daten nicht dargestellt.

3.12.1 Daten Diabetesambulanz Universitätsklinik für Innere Medizin Graz

Jene 72 PatientInnen, welche an die Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz ausgeschleust wurden, absolvierten über alle Jahre des beobachteten Zeitraumes gerechnet 279 Kontrollen. Das entspricht einem Durchschnitt von 3,9 Kontrollen pro PatientIn. Jedoch ist festzuhalten, dass die Streuung der einzelnen Werte um den Mittelwert sehr groß ist. Dies lässt sich an der Standardabweichung von 3,0 ablesen. Das ist darauf zurück zu führen, dass es in beinahe jedem Jahr eine sehr große Diskrepanz zwischen dem/r PatientIn mit den meisten und jenem/r mit den wenigsten Kontrollen gibt (2011: max=11, min=1; 2014: max=10, min=1).

Die einzelnen Mittelwerte der Jahre bestätigen zu einem Großteil das, was auch ohne Kenntnis über diese Statistik vermutet werden kann: PatientInnen, deren Transitionsdatum bereits länger zurückliegt, haben im Durchschnitt mehr Kontrollen absolviert, als jene, die erst vor kurzem ausgeschleust wurden.

	Ausschleusungen	Summe KO Neues Zentrum	Max Anzahl KO Neues Zentrum	Min Anzahl KO Neues Zentrum	Durchschnittliche Anzahl Kontrollen p.P.
2009	1	3	3	3	3,0±n.a
2010	2	20	10	10	10,0±0,0
2011	8	42	11	1	5,3±3,4
2012	6	43	12	3	7,2±3,2
2013	11	47	6	1	4,3±1,9
2014	13	58	10	1	4,5±3,3
2015	12	33	7	0	2,8±2,7
2016	16	28	3	1	1,8±0,8
2017	3	5	2	1	1,7±0,6
Gesamt	72	279	12	0	3,9±3,0

Tabelle 21: Adhärenz PatientInnen Med Uni Graz Diab Amb.

3.12.2 Daten der anderen Zentren

Zusammen betrachtet haben jene 39 PatientInnen, die entweder an einer der Diabetesambulanzen des KAGES-Verbandes außerhalb von Graz, an der Diabetesambulanz des Krankenhauses der

Barmherzigen Brüder Graz-Standort Eggenberg oder bei einem der oben genannten Internisten in Betreuung sind, 241 Kontrolluntersuchungen absolviert. Das ergibt durchschnittlich $6,2 \pm 5,2$ Kontrolluntersuchungen pro PatientIn und somit verglichen mit den Daten der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz einen höheren Durchschnitt an Kontrolluntersuchungen. Jedoch ist auch hier zu erwähnen, dass die Streuung der einzelnen Werte um den Mittelwert sehr groß ist. Wie bei Punkt 3.12.1 gibt es auch bei diesen Erwachsenenbehandlungszentren PatientInnen, die oft und regelmäßig ihre Kontrolluntersuchungen wahrnehmen, aber auch Personen, die nur zu einer oder zwei Kontrollen erschienen sind und danach nicht mehr.

Die besten Durchschnittswerte findet man bei den PatientInnen der Diabetesambulanz der Barmherzigen Brüder Graz – Standort Eggenberg mit $7,3 \pm 4,6$ Kontrollen und in der Gruppe der Internisten mit $7,2 \pm 5,5$ Kontrollen.

LKH Steiermark					
	Ausschleusungen	Summe KO Neues Zentrum	Max Anzahl KO Neues Zentrum	Min Anzahl KO Neues Zentrum	Durchschnittliche Anzahl Kontrollen p.P.
2008	2	12	10	2	$6,0 \pm 5,7$
2009	2	35	21	14	$17,5 \pm 4,9$
2010	1	6	6	6	$6,0 \pm n.a.$
2011	3	9	6	1	$3,0 \pm 2,6$
2012	1	1	1	1	$1,0 \pm n.a.$
2014	3	13	7	1	$4,3 \pm 3,1$
2015	4	7	3	1	$1,8 \pm 1,0$
2016	2	6	5	1	$3,0 \pm 2,8$
Gesamt	18	89	21	1	$4,9 \pm 5,4$

Tabelle 22: Adhärenz PatientInnen LKH Steiermark

BHB Graz					
	Ausschleusungen	Summe KO Neues Zentrum	Max Anzahl KO Neues Zentrum	Min Anzahl KO Neues Zentrum	Durchschnittliche Anzahl Kontrollen p.P.
2010	1	5	5	5	$5,0 \pm n.a.$
2011	1	14	14	14	$14,0 \pm n.a.$
2012	1	9	9	9	$9,0 \pm n.a.$
2013	3	28	13	4	$9,3 \pm 4,7$
2015	2	6	5	1	$3,0 \pm 2,8$
2016	1	4	4	4	$4,0 \pm n.a.$
Gesamt	9	66	14	1	$7,3 \pm 4,6$

Tabelle 23: Adhärenz PatientInnen Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz-Standort Eggenberg

Internisten					
	Ausschleusungen	Summe KO Neues Zentrum	Max Anzahl KO Neues Zentrum	Min Anzahl KO Neues Zentrum	Durchschnittliche Anzahl Kontrollen p.P.
2009	2	22	15	7	11,0±5,7
2010	1	2	2	2	2,0±n.a.
2011	2	22	12	10	11,0±1,4
2012	2	12	12	0	6,0±8,5
2014	1	15	15	15	15,0±n.a.
2015	3	7	3	2	2,3±0,6
2016	1	6	6	6	6,0±n.a.
Gesamt	12	86	15	0	7,2±5,5

Tabelle 24: Adhärenz PatientInnen Internisten

3.13 Dauer von der Transition bis zur ersten Kontrolle im Erwachsenenzentrum

Die Beurteilung der Adhärenz hinsichtlich des Erscheinens zur ersten Kontrolle im Erwachsenenbehandlungszentrum erfolgte mittels einer Einteilung der PatientInnen in mehrere Gruppen. Als gute Adhärenz wurde eine Dauer von unter sechs Monaten von der Transition bis zur ersten Kontrolle definiert, als mittelmäßig ein Erscheinen nach sieben bis zwölf Monaten nach Transition und eine schlechte Adhärenz wurde als Erscheinen nach mehr als zwölf Monaten nach Transition festgelegt. All jene PatientInnen, bei welchen der erste Kontrolltermin nicht eruierbar war, wurden als ‚nicht erhebbar‘ definiert.

So konnte gezeigt werden, dass 78 (48 %) der 162 PatientInnen bereits nach weniger als sechs Monaten nach Transition zur ersten Kontrolle im weiterbehandelnden Zentrum vorstellig wurden. Bei 14 bzw. 15 PatientInnen wurde eine mittelmäßige bzw. schlechte Adhärenz festgestellt. Bei allen bekannten Behandlungszentren (Med Uni Graz Diab. Amb., LKH Steiermark, BHB Graz, Internisten) ist die Gruppe ‚gute Adhärenz‘ jene, die am stärksten vertreten ist. Für die Gruppe all jener PatientInnen, deren Erwachsenenbehandlungszentrum nicht bekannt ist, konnte auf Grund der fehlenden Werte keine Statistik erstellt werden.

	0-6 Monate	7-12 Monate	>12 Monate	nicht erhebbar	Gesamt
Med Uni Graz Diab. Amb.	51	8	10	3	72
LKH Steiermark	11	3	4	0	18
BHB Graz	8	1	0	0	9
Internisten	8	2	1	1	12
Ziel nicht erhebbar	0	0	0	51	51
Gesamt	78	14	15	55	162

Tabelle 25: Dauer bis zur ersten Kontrolle im Erwachsenenzentrum

4 Diskussion

In verschiedenen Studien der letzten Jahre wurde eine Zunahme der T1D-Neuerkrankungen beschrieben. Aus diesem Grund wird in den kommenden Jahren die Zahl jener PatientInnen, die nach erfolgter pädiatrischer Diabetesbehandlung auf Grund ihres Alters in eine Erwachsenenbetreuungseinrichtung wechseln müssen, zunehmen. Diese Lebensphase wird in Englisch sprachigen Arbeiten oftmals als ‚Emerging Adulthood‘ bezeichnet und ist in vielen Fällen mit oft gravierenden Behandlungsproblemen, insbesondere Akut- und Spätkomplikationen einer T1D Erkrankung, assoziiert. (33, 39, 40)

Deshalb hat sich diese Arbeit zum Ziel gesetzt, erstmals den Verlauf des Überganges von Jugend- zu Erwachsenenbetreuung bei PatientInnen, die im Rahmen ihrer T1D-Erkrankung an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz behandelt wurden, zu erheben. Als Zeitraum wurden die Jahre 2007-2017 gewählt, da es während dieser Zeit auch erstmals zu Ausschleusungen kam, die mittels einer Transitionsklinik durchgeführt wurden.

Insgesamt wurde in dieser Arbeit der Verlauf des Ausschleusungsprozesses von 162 PatientInnen, davon 80 männliche und 82 weibliche Personen, dokumentiert und miteinander verglichen. Zu den erhobenen Parametern zählen vor allem der Verlauf des HbA1c vor und nach Ausschleusung, das Auftreten von Akutkomplikationen vor und nach Ausschleusung, die Dauer bis zur ersten Kontrolle sowie die Anzahl der Kontrollen im Erwachsenenbehandlungszentrum nach Ausschleusung. Zusätzlich dazu erfolgte die Erhebung weiterer T1D-relevanter Faktoren wie zum Beispiel das Alter bei Erstmanifestation, assoziierte Erkrankungen, Spätkomplikationen oder das Therapieschema.

Im Schnitt lag das Alter der PatientInnen bei der Erstmanifestation der T1D-Erkrankung bei $10,30 \pm 4,31$ Jahren, jedoch gab es in jedem Lebensjahr vom ersten bis zum 19. LJ zumindest eine Erstmanifestation. Rund $\frac{2}{3}$ der PatientInnen erkrankten zwischen dem elften und dem 15. Lebensjahr. Nach der pädiatrischen Krankheitsbehandlung erfolgte die Ausschleusung ins Erwachsenenbehandlungszentrum mit durchschnittlich $18,78 \pm 1,75$ Jahren. Somit wurden die PatientInnen zumeist erst nach dem Erreichen der Volljährigkeit, welche in vielen Fällen die Grenze zwischen pädiatrischer und Erwachsenenbetreuung darstellt, ausgeschleust. Es ist zu erwähnen, dass dies gerade bei chronischen Erkrankungen ein durchaus übliches Vorgehen ist. Ein/e PatientIn wurde erst im Alter von 36 Jahren in ein Erwachsenenbehandlungszentrum ausgeschleust. Der Grund hierfür liegt allerdings darin, dass bei dem/der PatientIn neben dem T1D eine Trisomie 21, mit T1D-assoziierte Erkrankungen (Zöliakie sowie Hashimoto Thyreoiditis) und ein damit verbundenes deutlich verlängertes Verhaften im kindlichen Stadium bestand und es aus diesem Grund lange

dauerte, bis ein geeignetes Erwachsenenzentrum gefunden werden konnte, in welchem eine ganzheitliche Betreuung möglich war. Im Rahmen der SEARCH Studie konnte in einer Arbeit aus den Vereinigten Staaten gezeigt werden, dass das Alter der eingeschlossenen PatientInnen bei Transition bei 20,1 Jahren lag. (41) In der bereits älteren Arbeit von Kipps et al. aus Großbritannien aus dem Jahr 2002 lag das Alter bei Transition bei 17,9 Jahren. (42)

Die Ausschleusungen der PatientInnen erfolgte in verschiedene Erwachsenenbehandlungszentren und auf unterschiedliche Art. 44 % der PatientInnen blieben nach ihrer Ausschleusung am Universitätsklinikum Graz und wurden an der dortigen Erwachsenenenddiabetesambulanz weiterbetreut. Hiervon wurde rund die Hälfte der PatientInnen im Rahmen einer Transitionsklinik von der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz ausgeschleust. Bei diesen PatientInnen war bei der letzten pädiatrischen Kontrolle eine/r der weiterbehandelnden InternistInnen der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz bereits anwesend, um dem/r PatientIn die Möglichkeit zu geben, die Erwachsenenenddiabetesambulanz kennen zu lernen und somit eine möglichst nahtlose Weiterbetreuung zu gewährleisten. Die andere Hälfte wurde nur mittels abschließendem Arztbrief übergeben.

Alle weiteren PatientInnen wechselten, vermutlich zumeist geographisch bedingt, in eine Behandlungseinrichtung außerhalb des Universitätsklinikums Graz. Zu diesen Einrichtungen zählen einerseits die Diabetesambulanzen des KAGES-Verbandes sowie des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder Graz-Standort Eggenberg und andererseits niedergelassene InternistInnen. Es ist zu vermuten, dass ein Teil jener PatientInnen, die nach der Ausschleusung nicht weiterverfolgt werden konnten, ihre Kontrollen bei einem/einer niedergelassenen InternistIn oder in Diabetesambulanzen anderer (Bundes-)länder absolvieren. Jedoch dürfte gerade ein Teil dieser PatientInnen nach der Transition ohne regelmäßige Erwachsenenbetreuung sein, was sich unter anderem auch an der gehäuften Anzahl an Akutkomplikationen nach Transition zeigt (19,6 % der PatientInnen aus dieser Gruppe erlitten nach der Transition zumindest eine Akutkomplikation).

Das HbA1c als wichtiger Parameter zur Überprüfung der Stoffwechsellage wurde sowohl bei den letzten beiden pädiatrischen Kontrollen als auch nach der Transition im Rahmen der ersten zwei Kontrollen an den Erwachsenenzentren erhoben. Es zeigte sich, dass die Mittelwerte des HbA1c bei allen vier erhobenen Kontrollen jeweils in der Gruppe der PatientInnen, welche an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz weiterbetreut wurden, am niedrigsten lagen. Vor der Transition lagen vor allem die HbA1c-Werte der PatientInnen, deren Posttransitionsverlauf nicht weiterverfolgt werden konnte, mit durchschnittlich 77 mmol/mol am

höchsten. Insgesamt ist jedoch zu erwähnen, dass Werte aller Gruppen, deren Verlauf nach der Transition erhoben werden konnte, bei der zweiten Kontrolle nach der Transition am niedrigsten waren. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch die Arbeit von Lyons et al. aus dem Jahr 2013, in welcher mehrere Studien zum Thema HbA1c während der Transition miteinander verglichen wurden. Die Mehrheit, der in dieser Arbeit verglichenen Studien, kam zu dem Erkenntnis, dass sich die HbA1c-Werte im Laufe der Transition verbessern. Dies dürfte unter anderem auch mit dem Ende der Pubertät und dem damit verbundenen Beginn einer neuen Lebensphase zusammenhängen. Jedoch wird auch erwähnt, dass die Verbesserung der Werte durch jene PatientInnen, die nach der Transition „verloren“ gegangen sind, möglicherweise verfälscht wurde. Denn es ist durchaus möglich, dass die Werte dieser PatientInnen deutlich höher liegen. (43) Eine Arbeit von Kapellan et al. hingegen kam zu dem Ergebnis, dass es gerade während des Transitionsprozesses zu einer deutlichen Verschlechterung der HbA1c-Werte kam: Die Arbeit zeigte, dass die HbA1c-Werte der PatientInnen vom letzten Jahr der pädiatrischen Kontrolle bis ein Jahr nach Transition von durchschnittlich 74 mmol/mol auf 77 mmol/mol anstieg. Das Durchschnittsalter der PatientInnen bei Transition lag hier bei $17,6 \pm 2,8$ Jahren. (38)

Betrachtet man ausschließlich die PatientInnen, welche nach der Transition an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz zur weiteren Betreuung verblieben, hinsichtlich der Verläufe bei erfolgter/nicht erfolgter Transitionsvisite, so zeigte sich, dass die HbA1c-Werte bei PatientInnen ohne Transitionsvisite sowohl bei den beiden letzten pädiatrischen als auch bei den ersten beiden Erwachsenenkontrollen gering niedriger lagen als jene der PatientInnen mit Transitionsvisite. Jedoch kam es in beiden Gruppen im Durchschnitt zu einer Senkung des HbA1c-Wertes von der vorletzten pädiatrischen bis zur zweiten Erwachsenenkontrolle. Ein Grund für die höheren HbA1c-Werte bei Transition bei PatientInnen mit einer Transitionsvisite könnte sein, dass gerade jene PatientInnen mit bekannter suboptimaler Stoffwechselkontrolle im Laufe der Jugend für die Transitionsvisite ausgewählt wurden, um speziell bei diesen PatientInnen so gut wie möglich sicherzustellen, dass eine nahtlose Erwachsenenbetreuung gegeben ist.

Hinsichtlich des ersten Erscheinens an der Erwachsenenambulanz nach der Transitionsvisite/letzten Kontrolle konnte festgestellt werden, dass die Zeit bei PatientInnen mit einer Transitionsvisite im Durchschnitt 4,1 Monate betrug, bei PatientInnen, die lediglich mit einem abschließenden Arztbrief übergeben wurden, hingegen 8,9 Monate, also mehr als doppelt so lang. In beiden Gruppen gab es einige PatientInnen, die auch zwölf Monate nach Transition noch keine Kontrolle an der Erwachsenenambulanz absolviert hatten. Eine vergleichbare Arbeit aus dem Jahr 2008 von Cadario et al. mit 32 PatientInnen ohne und 30 PatientInnen mit Transitionsvisite zeigte hinsichtlich der Dauer bis zur Kontrolle nach Transition ähnliche Ergebnisse. So lag diese bei PatientInnen mit Transitionsvisite deutlich niedriger als bei jenen ohne eine solche Transitionsvisite

($0,8 \pm 0,6$ Jahre bzw. $4,6 \pm 1,2$ Jahre). Die in der Arbeit beschriebenen Unterschiede der beiden Gruppen hinsichtlich des Erscheinens zur ersten Kontrolle innerhalb der ersten zwölf Monate (10/32 ohne bzw. 29/30 mit Transitionsvisite) nach Transition konnte in dieser Arbeit nicht gezeigt werden. (44)

Hinsichtlich der Häufigkeit von Kontrolluntersuchungen empfiehlt die Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz abhängig vom Wohnort sowie den HbA1c-Werten (welche auch bei einem/r niedergelassenen InternistIn oder AllgemeinmedizinerIn bestimmt werden können) eine halbjährliche bis jährliche Kontrolle an der Diabetesambulanz. Betrachtet man nun die erhobenen Daten, so zeigt sich, dass die PatientInnen, die an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin weiterbetreut wurden, im Durchschnitt rund eine Kontrolle pro Jahr absolvierten und somit die Empfehlungen erfüllt werden. Auch bei PatientInnen der übrigen Behandlungszentren zeigen sich ähnliche Häufigkeiten bezüglich des Erscheinens zu Kontrolluntersuchungen.

Die diabetische Ketoazidose und die schwere Hypoglykämie stellen die relevantesten Akutkomplikationen bei T1D dar. Insbesondere bei den aufgetretenen Komplikationen nach Transition sind deutliche Unterschiede zu erkennen. So erlitten 19,6 % der PatientInnen, deren Posttransitionsverlauf nicht verfolgt werden konnte, nach der Ausschleusung aus der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz eine der oben genannten Komplikationen. Verglichen mit den 9,7 % Komplikationen aus der Gruppe jener PatientInnen, die an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz weiterbetreut wurden, ergibt sich somit eine mehr als doppelt so hohe Komplikationsrate. Dass gerade PatientInnen, die nach Transition „verloren gehen“, ein höheres Risiko haben Akutkomplikationen zu erleiden konnte somit, wie auch in anderen Arbeiten, gezeigt werden. (33, 45)

Die häufigste verordnete Therapieform war sowohl vor als auch nach Ausschleusung die Basis-Bolus-Therapie. Jedoch konnte nach den ersten vier Kontrollen im Erwachsenenzentrum ein Trend in Richtung Insulinpumpe beobachtet werden. So wurde das Therapieschema bei acht Personen (fünf weiblichen und drei männlichen) auf eine Insulinpumpe umgestellt. Dies erscheint als durchaus sinnvoll, betrachtet man nämlich die durchschnittlichen HbA1c-Werte in den beiden Kontrollen vor der Ausschleusung so zeigte sich, dass die Werte jener PatientInnen, die bereits vor der Ausschleusung mit einer Insulinpumpe behandelt wurden, niedriger waren als jene der restlichen PatientInnen mit einer Basis-Bolus-Therapie. Ein weiterer Grund für die Umstellung von einer Basis-

Bolus-Therapie auf eine Insulinpumpe könnte bei den fünf weiblichen PatientInnen eine vorausblickende Maßnahme auf eine zukünftige Schwangerschaft sein, da es speziell während dieser Lebensphase zu starken Blutzuckerschwankungen kommen kann, welche mittels einer Insulinpumpe besser therapiert werden können. In einer deutschen Arbeit von Kallas-Koeman et al. konnte gezeigt werden, dass die durchschnittlichen HbA1c-Werte der PatientInnen mit einer Insulinpumpe in jedem Trimenon signifikant niedriger lagen als in der Gruppe mit einer Basis-Bolus-Therapie, ohne dass es dadurch zu einem erhöhten Risiko für schwere Hypoglykämien kam. (46) Eine dänische Studie aus dem Jahr 2014 von Olsen et al. kam zu dem Ergebnis, dass alle PatientInnengruppen (<5, 5-10, 10-15 und >15 Jahre) mit einer Insulinpumpe signifikant niedrigere HbA1c-Werte aufwiesen als die Vergleichsgruppe mit Basis-Bolus-Therapie. (47)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Transitionsprozess an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz vor allem für PatientInnen, die an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz weiterbetreut wurden, zunehmend an internationale Empfehlungen angepasst wurde. Diese beinhalten vor allem die strukturierte Übergabe und möglichst nahtlose Weiterbetreuung mittels einer Transitionsklinik, welche in Graz in den letzten Jahren in Zusammenarbeit der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde sowie der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin realisiert und aufgebaut werden konnte. Dadurch konnten, verglichen mit anderen Gruppen, sehr gute Ergebnisse hinsichtlich der Stoffwechselkontrolle sowie dem Auftreten von Akutkomplikationen nach der Transition erzielt werden. Der eingeschlagene Weg sollte fortgesetzt werden und im Idealfall in einigen Jahren so weit ausgebaut werden, dass auch Transitionen von PatientInnen, die ihre Erwachsenenbetreuung an einer anderen Einrichtung als der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz absolvieren, mittels einer Transitionsvisite durchgeführt werden. Ein großes Problem, das durch diese Arbeit gezeigt werden konnte, ist und bleibt das „Verlorengehen“ von PatientInnen nach der Transition und die damit verbundene höhere Komplikationsrate, die auch in internationalen Arbeiten beschrieben wird. (33, 45)

5 Literaturverzeichnis

1. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:4–17.
2. Hürter P, Danne T. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen: Grundlagen - Klinik - Therapie (German Edition). 6. Aufl. 2005: Springer; 2004.
3. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013; 36 Suppl 1:S67-74.
4. Dib SA, Gomes MB. Etiopathogenesis of type 1 diabetes mellitus: prognostic factors for the evolution of residual beta cell function. *Diabetol Metab Syndr* 2009; 1(1):25.
5. Schober E, Waldhoer T, Rami B, Hofer S. Incidence and time trend of type 1 and type 2 diabetes in Austrian children 1999-2007. *J Pediatr* 2009; 155(2):190-3.
6. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:65–76.
7. Arastéh K. Innere Medizin. 3., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013. (Duale Reihe).
8. Herold. INNERE MEDIZIN 2015; 2014.
9. Schober E, Rami B, Waldhoer T. Steep increase of incidence of childhood diabetes since 1999 in Austria. Time trend analysis 1979-2005. A nationwide study. *Eur J Pediatr* 2008; 167(3):293–7.
10. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373(9680):2027–33.
11. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 2006; 367(9513):847–58.
12. Danne T, Bangstad H-J, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:115–34.
13. Kiess W, Kapellen T, Galler A, Schmidt A, Raile K. Ätiopathogenese des Diabetes mellitus Typ 1. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2001; 149(7):641–9.
14. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect* 2018; 7(1):R38-R46.

15. Wang Z, Xie Z, Lu Q, Chang C, Zhou Z. Beyond Genetics: What Causes Type 1 Diabetes. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 52(2):273–86.
16. Pereira PF, Alfenas RdCG, Araújo RMA. Does breastfeeding influence the risk of developing diabetes mellitus in children? A review of current evidence. *J Pediatr (Rio J)* 2014; 90(1):7–15.
17. Knip M, Åkerblom HK, Al Taji E, Becker D, Bruining J, Castano L et al. Effect of Hydrolyzed Infant Formula vs Conventional Formula on Risk of Type 1 Diabetes: The TRIGR Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319(1):38–48.
18. Hyytinen M, Savilahti E, Virtanen SM, Härkönen T, Ilonen J, Luopajarvi K et al. Avoidance of Cow's Milk-Based Formula for At-Risk Infants Does Not Reduce Development of Celiac Disease: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2017; 153(4):961-970.e3.
19. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 2008; 51(2):216–26.
20. Ahadi M, Tabatabaeiyan M, Moazzami K. Association between environmental factors and risk of type 1 diabetes - a case-control study. *Endokrynol Pol* 2011; 62(2):134–7.
21. Harinarayan CV. Vitamin D and diabetes mellitus. *Hormones (Athens)* 2014; 13(2):163–81.
22. Skyler JS, Ricordi C. Stopping type 1 diabetes: attempts to prevent or cure type 1 diabetes in man. *Diabetes* 2011; 60(1):1–8.
23. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17016.
24. Sundberg F, Barnard K, Cato A, Beaufort C de, Dimeglio LA, Dooley G et al. ISPAD Guidelines. Managing diabetes in preschool children. *Pediatr Diabetes* 2017; 18(7):499–517.
25. Ly TT, Maahs DM, Rewers A, Dunger D, Oduwole A, Jones TW. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:180–92.
26. Cherubini V, Skrami E, Ferrito L, Zucchini S, Scaramuzza A, Bonfanti R et al. High frequency of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Italian children: a nationwide longitudinal study, 2004-2013. *Sci Rep* 2016; 6:38844.
27. Schober E, Rami B, Waldhoer T. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children in 1989-2008: a population-based analysis. *Diabetologia* 2010; 53(6):1057–61.

28. Fritsch M, Schober E, Rami-Merhar B, Hofer S, Frohlich-Reiterer E, Waldhoer T. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children: a population-based analysis, 1989-2011. *J Pediatr* 2013; 163(5):1484-8.e1.
29. Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia* 2001; 44 Suppl 3:B75-80.
30. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:257–69.
31. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health. *Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management* 2015.
32. Kordonouri O, Klingensmith G, Knip M, Holl RW, Aanstoot H-J, Menon PSN et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:270–8.
33. Peters A, Laffel L. Diabetes care for emerging adults: recommendations for transition from pediatric to adult diabetes care systems: a position statement of the American Diabetes Association, with representation by the American College of Osteopathic Family Physicians, the American Academy of Pediatrics, the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Osteopathic Association, the Centers for Disease Control and Prevention, Children with Diabetes, The Endocrine Society, the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Juvenile Diabetes Research Foundation International, the National Diabetes Education Program, and the Pediatric Endocrine Society (formerly Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society). *Diabetes Care* 2011; 34(11):2477–85.
34. Pihoker C, Forsander G, Fantahun B, Virmani A, Luo X, Hallman M et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. The delivery of ambulatory diabetes care to children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:86–101.
35. Helgeson VS, Reynolds KA, Snyder PR, Palladino DK, Becker DJ, Siminerio L et al. Characterizing the transition from paediatric to adult care among emerging adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2013; 30(5):610–5.
36. Bryden KS, Dunger DB, Mayou RA, Peveler RC, Neil HAW. Poor prognosis of young adults with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care* 2003; 26(4):1052–7.

37. Petitti DB, Klingensmith GJ, Bell RA, Andrews JS, Dabelea D, Imperatore G et al. Glycemic control in youth with diabetes: the SEARCH for diabetes in Youth Study. *J Pediatr* 2009; 155(5):668-72.e1-3.
38. Kapellen TM, Müther S, Schwandt A, Grulich-Henn J, Schenk B, Schwab KO et al. Transition to adult diabetes care in Germany-High risk for acute complications and declining metabolic control during the transition phase. *Pediatr Diabetes* 2018.
39. Levy-Shraga Y, Elisha N, Ben-Ami M, Boyko V, Lerner-Geva L, Ziv T et al. Glycemic control and clinic attendance of emerging adults with type 1 diabetes at a transition care clinic. *Acta Diabetol* 2016; 53(1):27-33.
40. Garvey KC, Beste MG, Luff D, Atakov-Castillo A, Wolpert HA, Ritholz MD. Experiences of health care transition voiced by young adults with type 1 diabetes: a qualitative study. *Adolesc Health Med Ther* 2014; 5:191-8.
41. Lotstein DS, Seid M, Klingensmith G, Case D, Lawrence JM, Pihoker C et al. Transition from pediatric to adult care for youth diagnosed with type 1 diabetes in adolescence. *Pediatrics* 2013; 131(4):e1062-70.
42. Kipps S, Bahu T, Ong K, Ackland FM, Brown RS, Fox CT et al. Current methods of transfer of young people with Type 1 diabetes to adult services. *Diabet Med* 2002; 19(8):649-54.
43. Lyons SK, Becker DJ, Helgeson VS. Transfer from pediatric to adult health care: effects on diabetes outcomes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15(1):10-7.
44. Cadario F, Prodam F, Bellone S, Trada M, Binotti M, Allochis G et al. Transition process of patients with type 1 diabetes (T1DM) from paediatric to the adult health care service: a hospital-based approach. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71(3):346-50.
45. Gill G, Nayak AU, Wilkins J, Hankey J, Raffeeq P, Varughese GI et al. Challenges of emerging adulthood-transition from paediatric to adult diabetes. *World J Diabetes* 2014; 5(5):630-5.
46. Kallas-Koeman MM, Kong JM, Klinke JA, Butalia S, Lodha AK, Lim KI et al. Insulin pump use in pregnancy is associated with lower HbA1c without increasing the rate of severe hypoglycaemia or diabetic ketoacidosis in women with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014; 57(4):681-9.
47. Olsen B, Johannesen J, Fredheim S, Svensson J. Insulin pump treatment; increasing prevalence, and predictors for better metabolic outcome in Danish children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015; 16(4):256-62.