

**Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie
im Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin
der Medizinische Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin
(Direktor: Prof. Dr. med. Gerhard Gaedicke)**

Habilitationsschrift

**Diagnostik und Management von primären und
sekundären Komorbiditäten des Diabetes mellitus
Typ 1 im Kindes- und Jugendalter**

Zur Erlangung der Venia legendi für das Fach Pädiatrie

**an der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin**

**vorgelegt von
Dr. med. Olga Kordonouri
Berlin 2002**

Abstract (deutsch)

Ziel dieser Arbeit war es, in Querschnitts- und prospektiven Longitudinalstudien die Diagnostik diabetes-assoziiertes Autoimmunerkrankungen (Autoimmun-Thyreoiditis und Zöliakie, primäre Komorbiditäten) sowie diagnostische Verfahren zur Früherkennung von sekundären Spätkomplikationen (Retinopathie und Nephropathie, sekundäre Komorbiditäten) bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes zu evaluieren.

Mit Hilfe eines Screenings spezifischer Antikörper (EmA, IgA-Gliadin-, IgA-tTG-Antikörper) konnte eine höhere als bisher berichtete Zöliakie-Prävalenz bei zwei Prozent der asymptomatischen Kinder mit Typ 1 Diabetes festgestellt werden. Eine Autoimmun-Thyreoiditis wurde durch Untersuchungen von Schilddrüsen-spezifischen Antikörpern (Anti-TPO, Anti-TG) bei bis zu 20 Prozent der Kinder und Jugendlichen diagnostiziert. Mädchen hatten signifikant häufiger Schilddrüsen-Antikörper als Jungen. Mit zunehmendem Alter der Patienten stieg die Prävalenz der Antikörper. Die Anwesenheit positiver Schilddrüsen-Antikörper war mit höheren TSH-Werten assoziiert. Sehr hohe Schilddrüsen-Antikörper (Anti-TPO, Anti-TG) waren prädiktiv für die spätere Entwicklung einer subklinischen Hypothyreose.

Hinsichtlich der sekundären Komorbiditäten konnte anhand von Messungen der glomerulären (Alb, Tf, IgG) und tubulären Marker (NAG, alpha1-MG) nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit Diabetes nicht nur eine glomeruläre, sondern auch eine tubuläre renale Dysfunktion vorliegen kann. Eine erhöhte NAG-Urinausscheidung war prädiktiv für die Entwicklung einer Mikroalbuminurie. Für die Retinopathieentwicklung war die Stoffwechseleinstellung (HbA1c) von wesentlicher Bedeutung, insbesondere während der ersten Diabetesjahre. In der Pubertät kam es zu einer Beschleunigung der Retinopathieentwicklung. Weitere Risikofaktoren für sekundäre Spätkomplikationen insbesondere Retinopathie waren Blutdruck, Lipidstoffwechsel (Triglyzeride, HDL-Cholesterin) und Gesamtrenin.

Für die Prognose und Prävention primärer und sekundärer Komorbiditäten bei Kindern mit einem Typ 1 Diabetes als chronische Grunderkrankung ist ein frühzeitiges und regelmäßiges Screening von wesentlicher Bedeutung.

Typ 1 Diabetes, Autoimmun-Thyreoiditis, Zöliakie, Retinopathie, Nephropathie

Abstract (englisch)

The aim of this study was the evaluation of diagnostic procedures for the early detection of diabetes-associated autoimmune diseases (autoimmune thyroiditis and coeliac disease, primary co-morbidity) as well as of diabetes-specific late complications (retinopathy and nephropathy, secondary co-morbidity) in children and adolescents with type 1 diabetes.

The prevalence of coeliac disease among asymptomatic children with type 1 diabetes was 2 percent based on a screening for specific autoantibodies (EMA, IgA-gliadin-, IgA-tTG-antibodies) being higher than reported previously. Autoimmune thyroiditis was diagnosed in up to 20 percent of children and adolescents according to screening procedures for thyroid-specific antibodies (anti-TPO, anti-TG). Girls had more frequently thyroid antibodies than boys. The prevalence of thyroid antibodies increased with increasing age of patients. The presence of thyroid antibodies was associated with higher TSH values, while very high values of thyroid antibodies were predictive for the development of a subclinical hypothyroidism.

Studies concerning the prevalence of secondary co-morbidity in young patients with type 1 diabetes revealed that not only glomerular, but also tubular renal dysfunction may occur in these patients. These studies based on the measurement of urinary excretion of glomerular (Alb, Tf, IgG) and tubular (NAG, alpha1-MG) markers. Elevated urinary excretion of NAG was predictive for the development of microalbuminuria. Glycaemic control (HbA1c), particularly during the first years of diabetes, constituted a significant parameter for the development of retinopathy, while puberty may accelerate the development of this late complication. Arterial blood pressure, lipid profile (triglycerides, HDL-cholesterol) and total renin had been found to be additional risk factors for the development of late complications, particularly retinopathy.

An early and regularly performed screening is recommended for the prognosis and prevention of primary and secondary co-morbidity in children with type 1 diabetes.

type 1 diabetes, autoimmune thyroiditis, coeliac disease, retinopathy, nephropathy

Inhaltsverzeichnis

Abstract (deutsch)	2
Abstract (englisch)	3
1 Einleitung	6
1.1 Definition und Einteilung des Diabetes mellitus und der assoziierten Erkrankungen in der Pädiatrie	6
1.1.1 Diabetes mellitus	6
1.1.2 Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus.....	7
1.1.3 Autoimmun-Thyreoiditis	9
1.1.4 Zöliakie	9
1.2 Epidemiologie	10
1.2.1 Diabetes mellitus Typ 1	10
1.2.2 Autoimmun-Thyreoiditis	11
1.2.3 Zöliakie	12
1.3 Ätiopathogenese	13
1.3.1 Diabetes Typ 1.....	13
1.3.2 Autoimmun-Thyreoiditis	15
1.3.3 Zöliakie	16
1.4 Verlauf der Erkrankung	17
1.4.1 Diabetes mellitus Typ 1	17
1.4.2 Autoimmun-Thyreoiditis	18
1.4.3 Zöliakie	19
1.5 Die Berliner Retinopathie-Studie	19
1.6 Gesundheitsökonomische Aspekte des Diabetes bei Kindern	20
2 Eigene Arbeiten – Fragestellung	22
2.1 Bestimmung von Autoimmunmarkern im Blut	22
2.2 Diagnostik und prognostische Faktoren der Folgeerkrankungen	23
3 Relevante Originalarbeiten	24
3.1 Mit Typ 1 Diabetes primär assoziierte Erkrankungen	24

3.1.1	Immunologische Diagnostik.....	24
3.1.2	Zöliakie	25
3.1.3	Autoimmun-Thyreoiditis	26
3.2	Sekundäre Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus	27
3.2.1	Nephropathie	27
3.2.2	Retinopathie.....	28
3.2.3	Hypertonie und Lipidstoffwechsel	29
3.2.4	Wachstumsstörung	30
4	Diskussion	31
4.1	Rationale zur Diagnostik von Komorbiditäten	31
4.1.1	Immunologische Diagnostik.....	31
4.1.2	Serumdiagnostik	37
4.1.3	Urinuntersuchungen	40
4.1.4	Blutdruckmessung	43
4.1.5	Fundusuntersuchung	45
4.1.6	Weitere Untersuchungen	49
4.2	Einflussfaktoren auf den Verlauf des Diabetes mellitus bei Kindern.....	52
4.2.1	Faktoren bei Manifestation	52
4.2.2	Langzeit-Stoffwechseleinstellung	55
4.2.3	Blutdruckverhalten	57
4.2.4	Assoziierte Erkrankungen.....	58
4.3	Bedeutung der Komorbiditäten für die Langzeitprognose.....	60
5	Zusammenfassung	65
6	Literatur	67
7	Abkürzungen	100
	Danksagung.....	102

1 Einleitung

1.1 Definition und Einteilung des Diabetes mellitus und der assoziierten Erkrankungen in der Pädiatrie

1.1.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine der häufigsten Stoffwechselerkrankungen in allen ethnischen Populationen und in allen Altersgruppen. Seine Ursache ist eine mangelnde Insulinsekretion, eine gestörte Insulinwirkung oder beides. Hierdurch kommt es zu einer Störung des Kohlenhydratstoffwechsels, die zu einer Hyperglykämie führt. Nach der gegenwärtig gültigen Einteilung des Diabetes mellitus wird zwischen folgenden Formen unterschieden [*The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus 1997*]:

- A) Diabetes mellitus Typ 1 (immunologisch-bedingt, idiopathisch)
- B) Diabetes mellitus Typ 2 (bedingt durch Insulinresistenz mit oder ohne Insulinmangel)
- C) andere spezifische Diabetestypen (d.h. sekundär zu genetischen Defekten der β -Zell-Funktion oder der Insulinwirkung, Erkrankungen des exokrinen Pankreas, Endokrinopathien, Medikamenten oder Chemikalien, Infektionen und anderen Ursachen)
- D) Gestationsdiabetes

Die Diagnose wird gestellt, wenn eins der folgenden Kriterien erfüllt ist: a) Gelegenheits-Plasma-Glukosekonzentration ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) bei gleichzeitigem Vorhandensein diabetes-typischer Symptome wie Polyurie, Polydipsie oder unerklärbare Gewichtsabnahme, b) nüchtern-Plasma-Glukosekonzentration ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) oder c) 2-Stunden-Plasma-Glukosekonzentration ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) im oralen Glukose-Toleranztest.

Im Kindes- und Jugendalter tritt vorwiegend der Typ 1 Diabetes mellitus auf. Erheblich seltener kommen andere Diabetesformen vor. Neuere Untersuchungen deuten allerdings darauf hin, dass die Häufigkeit des Typ 2 Diabetes bei Jugendlichen, insbesondere in bestimmten ethnischen Gruppen, deutlich zunimmt [*Rosenbloom 1999*]. Ebenfalls selten wird Diabetes mellitus als Teil oder Folge einer anderen Erkrankung diagnostiziert wie z.B. bei einer Erkrankung oder Entfernung des Pankreas. Auch hier wurde in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme solcher Diabetesfälle festgestellt, die insbesondere durch die verbesserte

Lebenserwartung der betroffenen Patienten (z.B. Mukoviszidose) erklärt werden kann [Moran 2002].

1.1.2 Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus

Unabhängig von seiner Ätiologie wird der Diabetes mellitus vom Auftreten sekundärer Komplikationen wie zum Beispiel Veränderungen an den kleinen und kleinsten Gefäßen (Mikroangiopathie) oder eine vorzeitige generalisierte Arteriosklerose (Makroangiopathie) begleitet (sekundäre Komorbiditäten) [Brownlee 2001, West 1982]. Diese Folgeerkrankungen sind auch die Ursachen für die im Vergleich zur Gesamtbevölkerung erhöhte Morbidität und Mortalität, die bei Patienten mit Diabetes mellitus festgestellt wird [Joner 1991, Wie 1998]. Von den verschiedenen sekundären Komplikationen des Diabetes stehen in der Pädiatrie das Auftreten einer Nephropathie, aber mehr noch die retinalen Veränderungen im Sinne einer diabetischen Retinopathie im Mittelpunkt. Beide Folgeerkrankungen lassen sich durch nicht-invasive Untersuchungen leicht feststellen und nehmen bereits in der Adoleszenz an Häufigkeit zu. Sie sind der Schwerpunkt der vorliegenden Untersuchungen.

Im Gegensatz zur Nephropathie wird die Retinopathie durch die direkte Untersuchung mit ophthalmologischen Methoden nicht nach funktionellen, sondern nach strukturellen Gesichtspunkten bewertet [Weber 1993]. Die ersten erkennbaren morphologischen Läsionen am Augenhintergrund sind Mikroaneurysmen, die sich in Bereichen kapillärer Hypoperfusion in der Makularegion entwickeln. Dieses Stadium der Retinopathie lässt sich in der Regel nicht ophthalmoskopisch erfassen, wird aber bei Untersuchungen mit empfindlichen Messmethoden (z.B. der Fluoreszenz-Angiographie) erfasst und als minimale oder inzipiente Retinopathie bezeichnet [Burger 1986]. Im weiteren Verlauf der Augenhintergrundsveränderung kommt es zum Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke mit Ausbildung von harten „cotton-wool“-Exsudaten (chronisches intraretinales Ödem) und weichen Exsudaten (ischämie-bedingte Verquellung von Nervenfasern) sowie zum Auftreten von Hämorrhagien. Dieses als Hintergrund-Retinopathie bezeichnete Stadium kann nun ophthalmoskopisch erkannt werden. Von diesem Stadium an kann die Retinopathie in ein proliferatives Stadium fortschreiten, wenn durch die Gefäßverschluss-bedingte partielle Ischämie Neovaskularisationen stimuliert werden, die mit einem lückenhaften Endothelbesatz, einer dünnen Basalmembran und einer Verminderung der Perizyten keine vollwertigen Kapillare bilden. Diese strukturell minderwertigen Gefäße neigen zur Ruptur und können zu intraretinalen und Glaskörper-Blutungen führen, die schließlich die Beeinträchtigung des Sehens bewirken und

durch Traktionsvorgänge im Gefolge fibröser Organisation zu Netzhautablösung und Blindheit führen.

Auch die Entwicklung der diabetes-bedingten Nephropathie verläuft bei betroffenen Patienten in verschiedenen Stadien [Cooper 1998]. Vor Beginn der strukturellen Veränderungen an der Niere kommt es zu einer glomerulären Hyperfiltration und Hyperperfusion, danach zu feinen morphologischen Veränderungen, die eine Verdickung und Hypertrophie der Basalmembran, Erweiterung des Mesangiums und im kleineren Maße des Tubulointerstitiums beinhalten [Mauer 1981]. Das Stadium der fortgeschrittenen Nephropathie ist zunächst durch eine Vergrößerung der Podozytenbreite, danach durch ihre fokalen Degeneration und Ablösung von der darunterliegenden Basalmembran sowie durch fibrotische Veränderungen des Interstitiums charakterisiert. Verschlussene Glomeruli und Verkleinerung der Filtrationsoberfläche ergänzen das pathologische Bild der insuffizienten Nieren [Hostetter 1989]. Der Ablauf der diabetischen Nephropathie wurde von Mogensen zunächst nach klinischen Gesichtspunkten in 5 Stadien eingeteilt (Tabelle 1) [Mogensen 1991]. Dabei gilt als wichtigster Vorläufer der diabetischen Nephropathie die sogenannte Mikroalbuminurie [Mogensen 1984]. Sie ist gekennzeichnet durch eine im Vergleich zu Gesunden erhöhte, jedoch klinisch mit den üblicherweise verwendeten Teststreifen (Albustix[®]) nicht nachweisbare Albuminausscheidung im Urin (< 300 mg Albumin pro 24 Stunden). Die exzessive Mortalität der Patienten mit persistierender Proteinurie (Stadium IV) kommt besonders durch eine gegenüber der übrigen Bevölkerung 10fach höhere kardiovaskuläre Mortalität zustande [Borch-Johnsen 1987].

Tabelle 1: Stadieneinteilung der diabetischen Nephropathie (nach Mogensen 1984)

I. Stadium:	Hypertrophie-Hyperfunktionsstadium, das bei klinischer Diagnose des Diabetes mellitus nachweisbar ist.
II. Stadium:	Entwicklung von strukturellen Läsionen, aber normale oder fast normale Urin-Albuminexkretionsrate (AER < 20 µg/Min).
III. Stadium:	Inzipiente diabetische Nephropathie, charakterisiert durch eine persistierende und zunehmende Mikroalbuminurie und einen Anstieg des Blutdrucks. Die AER steigt über mehrere Jahre von 20 auf 200 µg/Min.
IV. Stadium:	Manifeste diabetische Nephropathie als klassische Krankheitseinheit, charakterisiert durch eine Makroproteinurie (> 500 mg/Tag; AER > 300 mg/Tag oder > 200 µg/Min).
V. Stadium:	Terminale Niereninsuffizienz, charakterisiert durch Urämie.

Darüber hinaus ist das Auftreten des Typ 1 Diabetes, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, häufig mit weiteren Autoimmun-Erkrankungen assoziiert (primäre Komorbiditäten). Die wichtigsten davon werden im Folgenden beschrieben.

1.1.3 Autoimmun-Thyreoiditis

Der Begriff Autoimmun-Thyreoiditis beschreibt Erkrankungen der Schilddrüse, die auf autoimmunologischer Basis zu einer Entzündung mit Zerstörung von Schilddrüsengewebe führen. Obwohl derzeit noch keine international akzeptierte Klassifizierung der Autoimmun-Erkrankungen der Schilddrüse existiert, wird die Hashimoto-Thyreoiditis als die Hauptform der chronischen Autoimmun-Thyreoiditis gesehen [Hay 1985]. Die chronische Autoimmun-Thyreoiditis hat zwei klinische Formen: die „strumatöse“ Form, häufig auch als Hashimoto-Thyreoiditis bezeichnet, und die „atrophische“ Form, die auch unter dem Begriff „atrophische“ Thyreoiditis bekannt ist. Beide Formen sind durch die Anwesenheit Schilddrüsen-spezifischer Autoantikörper im Serum gekennzeichnet. Diese sind Antikörper gegen a) Thyreoglobulin, dem Speicherprotein der Schilddrüsenhormone (Anti-TG), b) Thyroperoxidase, dem Enzym, das die Produktion der Schilddrüsenhormone reguliert (Anti-TPO) und c) dem Thyreotropin (TSH)-Rezeptor (TRAK).

Beide Formen der Autoimmun-Thyreoiditis gehen mit einem unterschiedlichen Grad der thyreoidalen Dysfunktion einher; sie unterscheiden sich nur in der Präsenz oder im Fehlen einer Struma [Dayan 1996]. Am häufigsten ist eine Autoimmun-Thyreoiditis mit einer Unterfunktion der Schilddrüse (Hypothyreose) assoziiert. Man unterscheidet zwischen einer subklinischen (erhöhtes TSH, aber normales T4) und einer klinischen (erhöhtes TSH und erniedrigtes T4) Hypothyreose. Eine Überfunktion der Schilddrüse (Hyperthyreose: erniedrigtes TSH, erhöhtes T3 und T4) kann ebenso vorkommen, ist jedoch eher selten.

1.1.4 Zöliakie

Die Zöliakie oder gluteninduzierte Enteropathie ist das wichtigste, mit den Symptomen einer globalen Malabsorption einhergehende Krankheitsbild im Kindesalter. Ursache ist die Intoleranz der Darmmukosa gegenüber Gluten, einer alkoholischen Fraktion der Kleber-eiweiße verschiedener Getreidesorten, insbesondere von Weizen und Roggen.

Die ersten Malabsorptionssymptome, wie pathologisch große, fötide riechende und breiige Stühle, chronischer Durchfall, Dystrophie mit Stillstand der Längen- und Gewichtsentwicklung sowie Abbau und Hypotonie der Muskulatur, treten typischerweise Wochen bis Monate nach Beginn der glutenhaltigen Beikostzufütterung im ersten Lebensjahr auf [Bender 1996]. Etwa ein Drittel der Patienten weist jedoch eine eher uncharakteristische Symptomatik auf. Diese Patienten zeigen nur wenige Symptome wie z.B. isolierten Kleinwuchs, verzögerte Pubertät, Eisen- und/oder Folsäuremangelanämie (oligosymptomatische, latente, „silente“ Zöliakie) [Visakorpi 1994].

Die Diagnose der Zöliakie beruht auf dem Nachweis der typischen Veränderungen der Darmschleimhaut in der Dünndarmbiopsie (verkürzte bis abgeflachte Zotten bzw. totale Zottenatrophie mit flacher, strukturloser Mukosa und hyperplastischen Krypten) [Walker-Smith 1990]. Die Therapie besteht in dem lebenslangen Verzicht auf alle glutenhaltigen Nahrungsmittel.

1.2 Epidemiologie

1.2.1 Diabetes mellitus Typ 1

Der insulinpflichtige Diabetes mellitus (Typ 1 Diabetes) wird bereits im Altertum bei den Ägyptern und Griechen erwähnt. Jedoch erst im späten 19. Jahrhundert realisierten die Wissenschaftler, dass eine Verbindung zwischen dem Pankreas und der „Zuckerkrankheit“ existiert. 1921 gelang Banting und Best die Isolierung des Insulins aus dem Pankreas und die Feststellung, dass der Insulinmangel die Ursache für die klinische Symptomatik der Polyurie, Polydipsie und der Gewichtsabnahme bei den Betroffenen ist. Somit wurden erstmalig Behandlungschancen für die bis dahin tödlich verlaufende Erkrankung eröffnet. Heutzutage erkrankt etwa 0.5 Prozent der Bevölkerung in den industrialisierten Ländern an Typ 1 Diabetes. In diesen Ländern wird in den letzten Jahren von einer steigenden Inzidenz berichtet [Karvonen 1993, Tuomilehto 1995]. Obwohl Typ 1 Diabetes sich am häufigsten im Kindesalter und in der Adoleszenz manifestiert, haben neuere Studien gezeigt, dass der Typ 1 Diabetes in seiner klassischen Form auch bei Erwachsenen auftreten kann [Molbak 1994].

Bei Kindern und Jugendlichen ist Typ 1 Diabetes die häufigste Stoffwechselerkrankung [Weber 1980]. Die Inzidenz bis zum Alter von 15 Jahren variiert zwischen 1.7 und 40.2 jährlichen Neuerkrankungen pro 100 000 Kinder. Auffällig ist hier ein geographisches Nord-Süd Gefälle der Diabetes-Inzidenz [Diabetes Epidemiology Research International Group 1988,

EURODIAB ACE Study Group 2000]. Aktuelle Studien zeigen eine deutlich steigende Tendenz der Diabetes-Inzidenz sowohl europaweit [*EURODIAB ACE Study Group 2000, Rangasami 1997, Tuomilehto 1999*] als auch in Deutschland [*Neu 1997, Michaelis 1993*]. Dieser Trend wird insbesondere bei Kleinkindern im Alter von bis zu 5 Jahren beobachtet [*Tuomilehto 1999, Neu 1997, Rosenbauer 2002*]. Die genaue Zahl der an Typ 1 Diabetes erkrankten Kinder und Jugendlichen in Deutschland ist zur Zeit nicht bekannt, da es kein allgemeines Register gibt. Nach Hochrechnungen aus regionalen Registern wird die Prävalenz bei Kindern unter 15 Jahren mit etwa 11000 [*Neu 2002*] und bei 0 bis 20jährigen mit 24743 geschätzt [*Rosenbauer 1998, Rosenbauer 1998a*].

1.2.2 Autoimmun-Thyreoiditis

1912 beschrieb Hashimoto vier Frauen mit einer vergrößerten Schilddrüse (Struma), bei denen er eine „lymphomatöse“ Veränderung feststellte [*Hashimoto 1912*]. Vierzig Jahre später wurde der Nachweis von Schilddrüsen-spezifischen Autoantikörpern im Serum von Patienten mit diesem Krankheitsbild geführt [*Roitt 1956*].

Chronische Autoimmun-Thyreoiditis ist ein häufiges Krankheitsbild bei Erwachsenen. Die Angaben zur Prävalenz variieren jedoch sehr in den publizierten Studien, abhängig davon, welche diagnostischen Kriterien benutzt wurden, in welcher Dekade des 20. Jahrhunderts die Untersuchung durchgeführt wurde und welche ethnischen Populationen untersucht wurden. So haben 40 bis 45 Prozent der Frauen und 20 Prozent der Männer in den Vereinigten Staaten von Amerika und in Großbritannien Zeichen einer fokalen Thyreoiditis bei der post-mortalen Biopsie (1 bis 10 Foci pro Quadratzentimeter). Diese Häufigkeiten nehmen jedoch ab, wenn man das diagnostische Kriterium für den pathologischen Befund auf über 40 Foci pro Quadratzentimeter anhebt (Frauen: 5 bis 15 Prozent, Männer: 1 bis 5 Prozent) [*Williams 1962, Okayasu 1994*].

In der Allgemeinbevölkerung steigt die Prävalenz positiver Schilddrüsen-Antikörper mit zunehmendem Alter und erreicht bei Frauen nach dem 70. Lebensjahr zum Teil Häufigkeiten von über 33 Prozent [*Mariotti 1992*]. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. In sehr großen Populationsstudien in Whickham, Großbritannien, sowie in New South Wales, Australien, hatten 10 bis 13 Prozent der Frauen erhöhte Werte für mikrosomale Antikörper (Titer über 1:100) verglichen mit nur 3 Prozent der Männer [*Tunbridge 1977, Barbato 1978*]. Hingegen betrug die Prävalenz einer subklinischen Hypothyreose (hohe Thyreotropin- [TSH über 5 mU pro Liter], aber normale Thyroxin-[T4] Konzentration im Serum) in der Whickham-Studie 8 bis 15

Prozent bei 55 bis 60 jährigen Personen. Die Häufigkeit einer klinischen Hypothyreose (hohe TSH- und niedrige T4-Konzentration im Serum) war deutlich niedriger und lag bei 1.4 Prozent. Frauen hatten 7 mal häufiger eine subklinische oder klinische Hypothyreose als Männer [Tunbridge 1977].

Patienten mit Typ 1 Diabetes haben ein erhöhtes Risiko, eine Autoimmun-Thyreoiditis zu entwickeln. Dies wurde zunächst in den 60er Jahren beschrieben [Landing 1963]. Anschließende Untersuchungen haben gezeigt, dass die Prävalenz von spezifischen Schilddrüsen-Antikörpern bei Patienten mit Typ 1 Diabetes geographisch sehr unterschiedlich ist und zwischen 3 und 50 Prozent schwanken kann [Radetti 1995, Burek 1990]. Die Prävalenz einer klinischen manifesten Hypothyreose ist eher selten (1 bis 3 Prozent) [Lorini 1996].

1.2.3 Zöliakie

Zöliakie bei Kindern und Erwachsenen wurde erstmalig in der zweiten Hälfte des 2. Jahrhunderts n.Chr. von Aretaeus aus Kappadokien beschrieben. Siebzehn Jahrhunderte später gab S. Gee im Jahre 1888 die zweite klassische Beschreibung der Krankheit. Erst 1950 fand der holländische Pädiater W.K. Dicke, dass die klinischen Symptome bei Patienten, deren Ernährung keine Getreideprodukte beinhaltete, verschwinden konnten.

Die Häufigkeit der Zöliakie wird in Europa je nach Region zwischen 1:300 und 1:6500 geschätzt. Die höchsten Inzidenzraten wurden in Südschweden, Nordirland, Finnland und Italien registriert [Zimmer 1999].

In den letzten Jahren wurde festgestellt, dass Patienten mit Typ 1 Diabetes viel häufiger an Zöliakie erkranken als Gesunde [Cronin 1997a]. In den meisten jüngeren Studien ist die Häufigkeit der Zöliakie bei Patienten mit Typ 1 Diabetes etwa 10 mal höher als in der Allgemeinbevölkerung [Ascher 2001]. Die Angaben über die Zöliakie-Prävalenz bei Kindern mit Diabetes variieren geographisch sehr stark zwischen 1.0 und 10.4 Prozent [Koletzko 1988, Sigurs 1993, Hansen 2001]. Da Patienten mit Typ 1 Diabetes und Zöliakie wenige oder sogar gar keine der klassischen klinischen Symptome wie Durchfälle, geblähtes Abdomen oder ausgeprägte Gewichtsreduktion aufweisen, wird die Häufigkeit der tatsächlichen Krankheitsfälle möglicherweise unterschätzt [Cronin 1997a].

1.3 Ätiopathogenese

1.3.1 Diabetes Typ 1

Die Ätiologie und Pathogenese des insulinpflichtigen Diabetes mellitus ist immer noch nicht geklärt [Atkinson 1994]. Genetische und Umweltfaktoren spielen eine große Rolle bei der Entstehung der Krankheit. Es ist generell akzeptiert, dass die Destruktion der insulin-produzierenden β -Zellen im Pankreas das Resultat einer Entzündung in den Langerhans'schen Inseln ist, die durch Umweltfaktoren bei genetisch prädisponierten Individuen getriggert wird [Tisch 1996]. Die Manifestation des Typ1 Diabetes im Kleinkindesalter ist durch einen meistens abrupten Verlauf, mit einer Ketoazidose und mit der Anwesenheit von Insulin- (IAA) und IA2-Autoantikörpern (IA2-A) assoziiert. Patienten sind häufig heterozygot für die HLA-Allele DR3 / DR4. Bei älteren Kindern und Jugendlichen finden sich häufig zytoplasmatische Inselzell-Antikörper (ICA) und Antikörper gegen die Glutamat-Decarboxylase (GADA) sowie das HLA-DR3 Allel. Des weiteren ist der „latent autoimmune diabetes of the adult“ (LADA), der sich bei schlanken Erwachsenen manifestiert, auch mit typischen Autoimmun-Markern (meistens GADA) assoziiert [Pozzilli 2001]. Ob diese Assoziationen nun unterschiedliche Erkrankungen oder einfach unterschiedliche Geschwindigkeiten des Abbaus der β -Zellen im Pankreas widerspiegeln, steht zur Zeit zur Diskussion [Mandrup-Poulsen 1996].

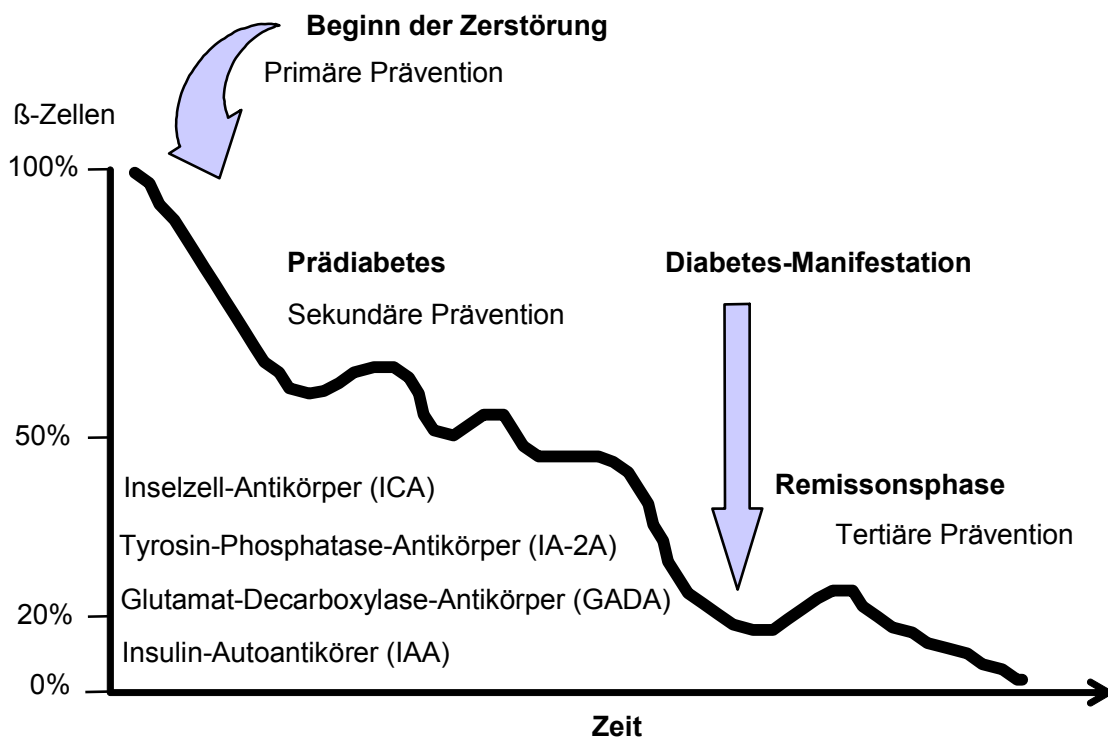


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Entstehung des Typ 1 Diabetes mellitus

Die Tatsache, dass sich Typ 1 Diabetes zunehmend häufiger bei jungen Kindern manifestiert, spricht dafür, dass Umweltfaktoren im frühen Kindesalter (z.B. virale Infektionen, Ernährungsfaktoren) eine wichtige Rolle bei der Initiierung des Autoimmunprozesses spielen, der zur Destruktion der β -Zellen führt. So zeigten Mütter von Kindern, die vor dem Alter von 15 Jahren Diabetes bekamen, erhöhte Titer von Antikörpern gegen Enteroviren (z. B. Coxsackie B) verglichen mit Müttern, deren Kinder keinen Diabetes entwickelten [Dahlquist 1995]. Frühzeitige Exposition mit Kuhmilch-Proteinen ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko behaftet, Diabetes zu entwickeln [Gerstein 1994]. Kinder, die mit einer auf der Basis von Kuhmilch hergestellten Säuglingsmilchnahrung gefüttert wurden, hatten signifikant höhere IgG Antikörper gegen Kuhmilch-Albumin als Kinder, die Muttermilch bekamen. Beiden Beobachtungen wird die Hypothese des „molecular mimicry“ als Mechanismus der Entstehung des Diabetes zu Grunde gelegt. Demnach kommt es zu einer Kreuz-Reaktion zwischen antigenen Strukturen des Umweltfaktors (Coxsackie B Virus, bovines Albumin) und eines vermuteten β -Zell-Antigens (Glutamat-Decarboxylase [Tian 1994], ICA 69 [Pietropaolo 1993]). Basierend auf Daten, die anhand von Experimenten mit Mäusen gewonnen wurden, schlugen Myers und Mitarbeiter im Jahre 2001 die diätetische Exposition mit einem *Streptomyces*-Toxin als mögliche Ursache für die Destruktion der β -Zellen vor [Myers 2001]. Sie fanden, dass minuziöse Mengen des Makrolid-Antibiotikums Bafilomycin A1 (bafA1) eine gestörte Glukosetoleranz und Zerstörung der Inselzellen im Pankreas von Mäusen verursachten. BafA1 und weitere Makrolide werden von *Streptomyces* Arten produziert, so wie das Streptozotocin, ein Medikament, das bei Ratten einen autoimmun-vermittelten Diabetes verursacht. Solche *Streptomyces*-Arten sind ubiquitär im Erdboden sowie in Gemüse wie Kartoffeln und Zuckerrübe zu finden und könnten bei genetisch prädisponierten Individuen, eine Insulitis auslösen.

Mandrup-Poulsen fasst das Modell für die Pathogenese des Typ 1 Diabetes mellitus folgendermaßen zusammen: Umweltfaktoren (Viren, Chemikalien oder Nahrungsbestandteile) stellen die Trigger des Autoimmun-Prozesses dar, der zu einer fokalen Destruktion der β -Zellen führt. Dadurch werden β -Zell-Antigene freigesetzt, die entweder modifiziert sind oder vorher vor dem Immunsystem „versteckt“ blieben. Diese Antigene werden von Makrophagen, dendritischen Zellen oder beiden sowie von Antigen-präsentierenden Zellen, die später an die Inselzellen rekrutiert werden, aufgenommen. Nach der Verarbeitung und Präsentation der β -Zell-Antigene werden die spezifischen reaktiven T-Helfer-Zellen aktiviert, die wiederum Zytokin-Gene transkribieren. Diese Zytokine werden freigesetzt und rekrutieren sowohl antigen-spezifische als auch nicht-spezifische mononukleäre Zellen an die Inseln und aktivieren die Endothelzellen. Die rekrutierten Makrophagen werden von Interferon gamma ($IF\gamma$) stimuliert und produzieren Interleukin 1 (IL-1) und Tumor-Nekrose-Faktor alpha ($TNF\alpha$).

Zusammen mit $IF\gamma$ kommt es zu einer Destruktion der β -Zellen durch Mechanismen wie Induktion der toxischen Stickstoff-Radikale und Aktivierung der Apoptosis [Mandrup-Poulsen 1996a].

1.3.2 Autoimmun-Thyreoiditis

Der Prozess, der zu einer Autoimmun-Thyreoiditis führt, beinhaltet die Aktivierung von CD4 (Helfer) T Lymphozyten, die spezifisch gegen Schilddrüsen-Antigene gerichtet sind. Solche antigen-spezifischen T-Zellen wurden im Schilddrüsengewebe von Patienten mit Graves' Thyreoiditis [Wheetman 1994], aber nicht bei Patienten mit einer chronischen Autoimmun-Thyreoiditis isoliert [Dayan 1991]. Der genaue Mechanismus, der zur Aktivierung der Schilddrüsen-spezifischen T-Zellen führt, ist noch nicht bekannt. Es werden zwei Hypothesen diskutiert: die Hypothese des „molecular mimicry“, nach der es, bei einer Infektion mit einem Virus oder einem Bakterium, welches ein Protein enthält, das einem thyreoidalen Protein ähnlich ist, zu einer Kreuz-Aktivierung der Schilddrüsen-spezifischen T-Zellen kommt. Diese Hypothese stützen Studien, die gezeigt haben, dass bei Patienten mit einer chronischen Autoimmun-Thyreoiditis häufig serologische Zeichen einer viralen oder bakteriellen Infektion [Valtonen 1986, Tomer 1993] sowie eine erhöhte Häufigkeit von anti-retroviralen Antikörpern vorliegen [Drabick 1991]. Die alternative Hypothese ist, dass die Epithelzellen der Schilddrüse den T-Helfer-Zellen ihre eigenen intrazellulären Antigene präsentieren. Diese Theorie wird durch die Beobachtung gestärkt, dass Schilddrüsen-Zellen bei Patienten mit einer Autoimmun-Thyreoiditis Klasse II Proteine des Major Histokompatibilität Komplexes (MHC) exprimieren (HLA-DR, HLA-DP und HLA-DQ) [Hanafusa 1983]. Diese Moleküle sind für die Präsentation der Antigene bei T-Zellen zuständig. $IF\gamma$, ein Zytokin, das von aktivierten T-Zellen produziert wird, kann die Expression der HLA-Antigene bei thyreoidalen Zellen induzieren [Todd 1985] und somit den Autoimmun-Prozess aufrechterhalten. Der genaue Mechanismus für die initiale Aktivierung der T-Zellen ist unbekannt. Man vermutet, dass er weniger antigen-spezifisch als bei dem „molecular mimicry“ ist, da die Schilddrüse die weitere Expansion der T-Zell-Population selbst unterstützen kann [Dayan 1996].

Sind autoreaktive CD4 T-Zellen aktiviert, werden B-Lymphozyten stimuliert und an die Schilddrüse rekrutiert. Sie produzieren Schilddrüsen-spezifische Autoantikörper. Die drei wichtigsten Zielantigene sind das Thyreoglobulin, die Thyreoperoxidase und der TSH-Rezeptor.

Aktivierte CD4 T-Zellen rekrutieren zytotoxische (CD8) T- sowie B-Lymphozyten an die Schilddrüse [Del Prete 1986]. Es wird behauptet, dass die direkte Zerstörung der Schilddrüsen-Zellen durch die zytotoxischen CD8 Zellen der Hauptmechanismus ist, der zu einer Unterfunktion der Schilddrüse (Hypothyreose) führt. Über die pathogenetische Rolle der Schilddrüsen-Autoantikörper zur Entstehung einer Hypothyreose ist wenig bekannt. Kohno und Mitarbeiter haben festgestellt, dass Antikörper gegen Thyreoperoxidase (Anti-TPO) in vitro, aber nicht in vivo, die Enzymaktivität inhibieren können [Kohno 1991]. Bei manchen Patienten wurden zytotoxische Antikörper gefunden, die das Komplementsystem aktivierten und eine Lyse der thyreoidalen Zellen verursachten [Chiovato 1993]. Antikörper gegen den Thyreotropin-Rezeptor (TRAK) könnten auch durch die Blockierung der Thyreotropin-Wirkung zu einer Hypothyreose führen. Diese werden bei etwa 10 Prozent der Patienten mit einer „strumatösen“ und bei 20 Prozent der Patienten mit einer atrophischen Autoimmun-Thyreoiditis festgestellt [Konishi 1993]. Es wird postuliert, dass diese Antikörper bei etwa 5 bis 10 Prozent der erwachsenen Patienten für die Entstehung der Hypothyreose verantwortlich sind [Takasu 1992].

1.3.3 Zöliakie

Der Prozess, der dem Krankheitsbild der Zöliakie zugrunde liegt, ist eine immun-vermittelte Schädigung der Dünndarmschleimhaut, die durch Gliadine, Proteinbestandteile von Weizen, Roggen und Gerste, getriggert wird [Schuppan 1998]. Es gibt eine genetische Prädisposition zu dieser Erkrankung, die mit dem HLA-DQ2 Locus assoziiert ist. Pathoanatomisch finden sich als Folge des Immunprozesses verkürzte bis abgeflachte Zotten bzw. eine totale Zottenatrophie mit flacher, strukturloser Mukosa und hyperplastischen Krypten; im Epithel dominiert eine lymphozytäre Infiltration [Marsh 1995].

Das häufige gemeinsame Vorkommen von Typ 1 Diabetes und Zöliakie wird auf eine gemeinsame genetische Basis zurückgeführt. Beide Erkrankungen sind eng mit dem HLA-System assoziiert. Mehr als 90 Prozent der Zöliakie-Patienten tragen die DQA1*0501-DQB1*02 Allelen, meistens mit dem DR3-DQ2 aber auch DR5-DQ2 oder DR7-DQ2 Haplotyp [Sollid 1993]. Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes kommen die DR4-DQ8 und DR3-DQ2 Haplotypen am häufigsten vor [Rønningen 2001]. Das Risiko, gleichzeitig an Diabetes und Zöliakie zu erkranken, scheint sehr stark mit dem DQ2 Haplotyp assoziiert zu sein [Bao 1999]. Es bleibt jedoch ungeklärt, ob diese Assoziation ein Parallelphänomen auf einer gemeinsamen genetischen Basis ist oder ob das Vorkommen einer der beiden Krankheiten prädisponierend für die andere ist und wenn ja, welche als erste auftritt [Asher 2001].

Wie bei Diabetes und Autoimmun-Thyreoiditis ist auch Zöliakie durch das Vorkommen der sogenannten Zöliakie-spezifischen Autoantikörper im Serum gekennzeichnet. Diese sind IgG- und IgA-Antikörper gegen Gliadin, endomysiale IgA-Antikörper (EmA) sowie die in den letzten Jahren entdeckten IgA- und IgG-Antikörper gegen Gewebs-Transglutaminase (tTG). tTG ist ein fakultativ intrazelluläres Enzym, das während mechanischer Belastung, einer Infektion oder Verletzung freigesetzt wird und bislang als das einzige endomysiale Autoantigen der Zöliakie identifiziert wurde [Dieterich 1997]. tTG zeigt eine immunologische Kreuzreaktion mit Gliadin, das wiederum die Entstehung der Zöliakie triggert [Schuppan 1998].

1.4 Verlauf der Erkrankung

1.4.1 Diabetes mellitus Typ 1

Während vor der Einführung der Insulin-Therapie im Jahre 1922 sechzig Prozent der betroffenen Kinder innerhalb des ersten Jahres der Erkrankung und 90 Prozent im Verlauf der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung starben [Joslin nach Weber 1982], wird die Lebensqualität und das Schicksal der Patienten heutzutage durch das Auftreten von sekundären Erkrankungen, den sogenannten Spätkomplikationen, bestimmt. So vermindert sich aufgrund dieser im Durchschnitt 15 bis 20 Jahre nach Erkrankungsbeginn eintretenden Komplikationen, die Lebenserwartung insulinpflichtiger Patienten um 5 bis 10 Jahre gegenüber der Normalbevölkerung [Green 1985, DiLiberti 2001]. Dabei handelt es sich einerseits um diabetes-spezifische Gefäßschäden im Sinne einer an der Retina [Davis 1992], dem Nervensystem [Stevens 1995] und den Nieren [Viberti 1991] manifestierten Mikroangiopathie, andererseits um eine vorzeitig auftretende Arteriosklerose (Makroangiopathie), die sich vor allem als koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit sowie zerebrovaskuläre Störung manifestiert [Nathan 1993, Alexander 1993]. Im Kindes- und Jugendalter treten vorwiegend Veränderungen am Augenhintergrund und an den Nieren auf [Krolewski 1985, Burger 1986, Deckert 1991]. Im Erwachsenenalter können diese sekundäre Komplikationen zur Erblindung oder einer Niereninsuffizienz führen [Krolewski 1987, Trautner 1997]

Anfang der 90er Jahre hat die amerikanische, multizentrische DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)-Studie gezeigt, dass das Erreichen einer möglichst normoglykämischen Stoffwechsellage das Auftreten und Fortschreiten dieser Spätkomplikationen verzögern kann [The DCCT Research Group 1993]. Eine optimale Diabetes-Therapie im Kindes- und Jugendalter gestaltet sich jedoch oft problematisch. In dieser Altersgruppe treten sehr häufig akute

Komplikationen wie Ketoazidose oder schwere Hypoglykämien mit Krampfanfällen auf stationäre Aufnahmen sind häufiger als bei Erwachsenen [Pinkey 1994, Mortensen 1997]. Darüber hinaus kann ein nicht optimaler Krankheitsverlauf einen negativen Einfluss sowohl auf das Wachstum [Wagner 1942, Brown 1994] als auch das Gewicht [Holl 1998a, The DCCT Research Group 1993] und die sexuelle Entwicklung [Malone 1993] der jungen Patienten haben.

1.4.2 Autoimmun-Thyreoiditis

Bei Patienten mit einer Autoimmun-Thyreoiditis kann sich eine subklinische Hypothyreose mit erhöhtem TSH und normalem T4 entwickeln aus der eine klinische Hypothyreose mit erhöhtem TSH und niedrigem T4 folgen kann. Im allgemeinen ist die Progression einer subklinischen zu einer klinischen Hypothyreose langsam. So entwickelten 55 Prozent der Frauen, die zu Beginn der bereits erwähnten Whickham-Studie positive anti-TPO und anti-TG Antikörper und erhöhte TSH-Werte (über 6 mU/L) aufwiesen, nach 20 Jahren eine Hypothyreose. Dies entspricht einer Progressionsrate von 4.3 Prozent pro Jahr [Vanderpump 1995]. Hatten die Patienten noch höhere TSH-Werte (über 20 mU/L) oder einen sehr hohen anti-TPO-Titer (über 1:100000), stieg die jährliche Progressionsrate auf 25 Prozent. In einer weiteren 20jährigen Follow-up Studie bei Jugendlichen im Alter von 11 bis 18 Jahren stellten Rallison et al. fest, dass 66 Prozent der Patienten, die zu Beginn der Beobachtungszeit eine Thyreoiditis hatten, nach 20 Jahren nach wie vor unverändert eine Thyreoiditis aufwiesen oder sogar eine Hypothyreose entwickelten; 27 Prozent der Patienten hatten keine Zeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung mehr [Rallison 1991].

Es gibt zahlreiche Publikationen, die belegen, dass eine subklinische Hypothyreose mit erhöhten Cholesterin- und LDL-Cholesterin-Werten einhergehen kann [Elder 1990], aber auch andere Studien, die dies nicht stützen [Staub 1992]. In der Whickham-Studie konnte nicht gezeigt werden, dass Patienten mit einer subklinischen Hypothyreose eine höhere Mortalität an kardiovaskulären Erkrankungen hatten, als solche, die zu Beginn der Studie einen euthyreotischen Status hatten [Vanderpump 1996]. In einer holländischen Querschnittsuntersuchung fand sich jedoch bei Frauen mit einer subklinischen Hypothyreose eine doppelte Häufigkeit von Arteriosklerose, definiert als Kalzifikation der Aorta, und ein doppeltes Risiko einer Herzinfarkt-Anamnese als bei euthyreoten Probandinnen [Hak 2000]. Darüber hinaus gibt es kontroverse Berichte darüber, dass Patienten mit einer subklinischen Hypothyreose häufiger Ängste und Depressionen aufweisen als solche ohne eine Schilddrüsenfunktionsstörung [Monzani 1993, Baldini 1997]. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit L-Thyroxin eine geringe, aber statistisch signifikante

Verbesserung der kognitiven Funktion und des Gedächtnisses der Patienten mit einer subklinischen Hypothyreose erzielen konnte [Nystrom 1988, Monzani 1993, Baldini 1997]. Des weiteren konnte durch eine Therapie mit L-Thyroxin die Fertilität bei Frauen mit einer subklinischen Hypothyreose und Zyklusstörungen wieder hergestellt werden [Lincoln 1999].

1.4.3 Zöliakie

Zöliakie ist eine lebenslange Erkrankung, deren Behandlung in der konsequenten Vermeidung glutenhaltiger Nahrungsmitteln besteht. Eine unbehandelte Gluten-Unverträglichkeit geht mit einem erhöhten Risiko einer Entwicklung maligner Erkrankungen [Cooper 1987], auch bei Patienten mit Diabetes [O'Connor 1999] einher. Ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer Infertilität [Sher 1994] oder neurologischer Auffälligkeiten [Gobbi 1992] besteht ebenfalls. Insbesondere bei Patienten mit Diabetes kann eine unbehandelte Zöliakie auch zu erheblichen Blutzuckerschwankungen führen, die eine erfolgreiche Diabetes-Therapie erschweren können [Shanahan 1982, Walsh 1978].

Das strikte Einhalten einer glutenfreien Kost hingegen führt zur Verbesserung der gastrointestinalen Symptome [Acerini 1998], des Wachstums bei Kindern [Lorini 1996a], der hämatologischen und biochemischen Abnormalitäten [Cronin 1997] sowie der Dünndarmschleimhaut-Architektur [Savilahti 1986]. Die Compliance bezüglich einer konsequenten Zöliakie-Therapie ist jedoch bei Kindern und Jugendlichen oft sehr gering [Westman 1999]. Bei Patienten mit klinischen Symptomen scheint die Compliance etwas höher zu sein als bei solchen ohne subjektive Beschwerden [Page 1994].

1.5 Die Berliner Retinopathie-Studie

Die Berliner Retinopathie-Studie wurde von Bruno Weber 1977 in West-Berlin ins Leben gerufen. Aufgrund der damaligen politisch-bedingten Inselsituation der Stadt kam es zu einer zentralen Versorgung aller in West-Berlin lebenden Kinder und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes. Diese erfolgte vom Zeitpunkt der Diabetes-Manifestation an bis zum Erreichen des Erwachsenenalters in der Kinderklinik „Kaiserin Auguste-Victoria Haus“ der Freien Universität Berlin. Primäres Ziel dieser Studie war die Früherkennung und Behandlung von diabetes-bedingten Spätkomplikationen bei den jungen Patienten. Aufgrund dieser Studie konnten viele Folge- und Begleitprojekte initiiert und realisiert werden.

Im Rahmen der Berliner Retinopathie-Studie wurden alle Patienten in der Regel vierteljährlich in der Poliklinik untersucht [Blutzucker bzw. glykiertes Hämoglobin A1c (HbA1c), Blutdruck, Gewicht und Körpergröße] und beraten. Ab dem 5. Lebensjahr erfolgte eine jährliche Kontrolle sämtlicher biochemischer Laborparameter (Kreatinin, Albumin, Gesamteiweiß, Transaminasen, alkalische Phosphatase, Cholesterin, LDL-/HDL-Cholesterin, Triglyzeride, T3, T4 und TSH). Ab 1998 wurde diese Untersuchung durch die Bestimmung von Schilddrüsen- (anti-TPO, anti-TG, TRAK) und Zöliakie-spezifischen Antikörpern (IgG- und IgA-Gliadin, endomysiale Antikörper) ergänzt und bei jedem Patienten nach dem zweiten Diabetesjahr durchgeführt.

Das Monitoring für eine diabetische Nephropathie erfolgte ab 1989 durch die Albumin-Bestimmung im über Nacht gesammelten Urin. Die Normwerte für die Albumin-Exkretionsrate wurden in einer Studie von 449 gesunden Kindern und Jugendlichen erhoben [Danne 2001].

Ab 1977 wurden Augenhintergrund-Untersuchungen mit fluoreszenz-angiographischen Verfahren durchgeführt. Die ersten longitudinalen Auswertungen der Berliner Retinopathie-Studie zeigten, dass fluoreszenz-angiographische Veränderungen am Augenhintergrund selten vor dem 15. Lebensjahr und selten bei einer Diabetesdauer, die geringer als 5 Jahre war, auftraten [Burger 1986]. In der Folge wurden die Untersuchungen zur diabetischen Retinopathie in jährlichen Abständen nur noch bei denjenigen Patienten durchgeführt, die entweder länger als fünf Jahre Diabetes hatten und älter als 11 Jahre waren oder nach dem 15. Lebensjahr unabhängig von der Diabetesdauer. Die Auswertung der Angiographie-Befunde erfolgte entsprechend einer modifizierten Einteilung nach Malone [Malone 1977], die eine Kategorisierung der Befunde in acht Stadien gestattet: Stadium (0) keine Abweichung; (I) 1-5 Mikroaneurysmen in einem Auge; (II) 6-10 Mikroaneurysmen; (IIIa) 11-50 Mikroaneurysmen und < 25 Fluoreszein-Leckagen; (IIIb) > 50 Mikroaneurysmen und > 25 Leckagen; (IVa) intraretinale, (IVb) praeretinale und (IVc) epiretinale Neovaskularisationen. Stadien I und II charakterisieren eine beginnende, Stadien III eine Hintergrund- und Stadien IV eine proliferative Retinopathie.

1.6 Gesundheitsökonomische Aspekte des Diabetes bei Kindern

Diabetes mellitus ist eine häufige, chronische und mit sekundären Komorbiditäten verbundene Erkrankung. Auf Grund der steigenden Diabetes-Inzidenz sowohl des Typ 1 als auch des Typ 2 Diabetes wird erwartet, dass sich die Gesamtzahl der erkrankten Personen

weltweit vom 118 Millionen im Jahre 1995 auf 221 Millionen in 2010 verdoppelt [Amos 1997]. Die medizinische Versorgung der Patienten mit Diabetes mellitus und die dadurch entstandenen Kosten haben deswegen einen bedeutenden Einfluss auf die gesundheitsökonomische Politik eines industrialisierten Landes. Im Jahre 1992 wurden die durch Diabetes verursachten Kosten allein in den USA zwischen 85 und 92 Milliarden US \$ errechnet. Zwei Drittel dieser Summe wurden durch eine verlorene Produktivität hervorgerufen, die aus häufigen Krankenhausaufenthalten und einer erhöhten Morbidität resultierte [Javitt 1995].

In Deutschland fanden Icks und Mitarbeiter, dass Kinder und Jugendliche mit Typ 1 Diabetes bereits im ersten Jahr nach Manifestation der Erkrankung 7.7 mal häufiger stationär aufgenommen werden als Gleichaltrige ohne Typ 1 Diabetes [Icks 2001]. In einer weiteren Studie berechneten sie, dass die jährlichen Kosten für die stationären Aufenthalte bei Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 19 Jahren, inklusive der primären Kosten bei Manifestation der Erkrankung, 970 US \$ pro Person betragen. Dies entspricht einer Gesamtsumme von 24 Millionen US \$ und stellt einen Anteil von 1 Prozent der Gesamtkosten für stationäre Aufnahmen aller Personen im Alter von 1 bis 19 Jahren im Lande dar [Icks 2001a].

Jüngste Analysen und Berechnungen zur Verbesserung der medizinischen Versorgung in Deutschland haben gezeigt, dass eine effektive Prävention der primären und sekundären Komorbiditäten bei Patienten mit lebenslangen Erkrankungen zu einer mittelfristigen Sicherung der Finanzierbarkeit des Gesundheitssystems führen kann. So schreibt Lauterbach: „Zu einer deutlichen Senkung des Kostendrucks käme es jedoch, wenn die Krankheitslast chronischer Erkrankungen in der Bevölkerung insgesamt zurückgehen würde. Das wäre möglich, wenn durch eine Verschiebung des Eintretens chronischer Erkrankungen in Phasen des höheren Lebensalters die durchschnittliche Dauer der Lebensabschnitte mit chronischen Erkrankungen verkürzt werden könnte und wenn gleichzeitig der mittlere Gesundheitszustand der chronisch Kranken verbessert würde. Entscheidend für die Kostenentwicklung ist demnach der mittlere Gesundheitszustand der chronisch Kranken in Abhängigkeit von den eintretenden Komplikationen: Für fast alle chronischen Erkrankungen ist belegt, dass eine evidenzbasierte Therapie das Auftreten von Komplikationen und Folgeerkrankungen vermeiden kann“ [Lauterbach 2001].

In der vorliegenden Arbeit werden diese gesundheitsökonomischen Gesichtspunkte und Fragen zur frühzeitigen Diagnostik und Prävention von primären und sekundären Komorbiditäten des Diabetes im Kindesalter bearbeitet und diskutiert.

2 Eigene Arbeiten – Fragestellung

Ziel der vorgelegten Arbeiten waren Untersuchungen zum Vorkommen von diabetes-assoziierten Autoimmun-Erkrankungen und zu deren Bedeutung für den klinischen Verlauf der Primärerkrankung bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes. Insbesondere sollte die Frage beantwortet werden, ob der Nachweis von Autoimmunmarkern im Serum der Patienten prädiktiv für das Auftreten einer Zweiterkrankung ist und ob diese Autoimmunitätslage einen Einfluss auf den klinischen Verlauf des Diabetes hat (Dauer der Remissionsphase, Stoffwechsellage, täglicher Insulinbedarf).

Des Weiteren sollten diagnostische Verfahren zur Früherkennung von sekundären Spätkomplikationen des Typ 1 Diabetes evaluiert werden. Insbesondere zur Nephropathie sollte die Frage beantwortet werden, ob tubuläre Markerproteine prädiktiv für eine beginnende diabetische Nierenschädigung sind. Außerdem sollten klinische und laborchemische Parameter auf ihre prognostische Relevanz für die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie und einer Wachstumsstörung überprüft werden.

2.1 Bestimmung von Autoimmunmarkern im Blut

Zur Untersuchung der diabetes-assoziierten Autoimmunität war zunächst die Etablierung von Messmethoden für die Bestimmung diabetes-spezifischer Autoantikörper i.e. Antikörper gegen Glutamat-Decarboxylase (GADA), Tyrosin-Phosphatase IA2 (IA2-A) und Insulin (IAA), erforderlich. Zusätzlich wurden die Normwerte durch eine Untersuchung eines Kollektivs gesunder Kinder und Jugendlicher erstellt [Kordonouri 2002]. Hiermit konnte die Prävalenz der diabetes-spezifischen Autoimmunmarker zum Zeitpunkt der Manifestation der Erkrankung ermittelt werden. Longitudinale Beobachtungen erlaubten Aussagen über die Bedeutung dieser Antikörper für den klinischen Diabetesverlauf [Kordonouri 1996b, Kordonouri 2001a]. Diese Studien wurden in Kooperation mit den Antikörper-Hersteller-Firmen BRAHMS Diagnostica GmbH und Medipan Diagnostica GmbH durchgeführt.

Das Spektrum der Autoimmunität bei Kindern und Jugendlichen zum Zeitpunkt der Diabetes-Manifestation wurde in weiteren Studien untersucht, in denen die Prävalenz allgemeiner (L-Selectin) sowie spezifischer (20S-Proteasom-, Schilddrüsen-, Zöliakie-Antikörper) Immunparameter evaluiert wurde [Kordonouri 2000, Meyer 2000]. Das Auftreten von Autoimmun-erkrankungen wie Autoimmun-Thyreoiditis oder Zöliakie und deren Einfluss auf den kli-

nischen Verlauf des Diabetes wurde in weiteren Querschnitts- und Longitudinalstudien untersucht [Kordonouri 2000a, Kordonouri 2002a, Kordonouri 2002b]. Diese Untersuchungen waren durch die enge Zusammenarbeit mit der rheumatologischen, neonatologischen, pädiatrisch gastroenterologischen und endokrinologischen Arbeitsgruppen des Otto-Heubner-Centrums für Kinder- und Jugendmedizin der Charité an der Humboldt-Universität zu Berlin möglich.

2.2 Diagnostik und prognostische Faktoren der Folgeerkrankungen

Zur Untersuchung der sekundären Komplikationen des Typ 1 Diabetes wurden hauptsächlich Studien zur Früherkennung und Prädiktion der diabetes-spezifischen Nephropathie und Retinopathie durchgeführt. Diese mikrovaskulären Komplikationen stellen den Hauptanteil diabetes-assoziiierter Spätkomplikationen dar, die bereits im Kindes- und Jugendalter entstehen können. Im Bereich der Nephropathie wurde zunächst ein diagnostisches Programm zur quantitativen Erfassung glomerulärer und tubulärer Proteine als Marker einer beginnenden Nephropathie erstellt [Kordonouri 1992]. In longitudinalen Untersuchungen wurde der prädiktive Stellenwert einer tubulären Dysfunktion für die Entstehung einer beginnenden Nephropathie bei jungen Patienten mit Typ 1 Diabetes bestimmt [Kordonouri 1998a, Kordonouri 1999].

Zur Untersuchung der diabetischen Retinopathie wurden Studien durchgeführt, in denen der Einfluss der Pubertät, des Blutdrucks, des Lipid-Stoffwechsels sowie von Paraoxonase Gen-Polymorphismen auf die Entwicklung von Augenhintergrundsveränderungen bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes evaluiert wurden [Kordonouri 1996a, Kordonouri 1998, Danne 1998, Danne 1998a, Kordonouri 2000b, Kordonouri 2001]. Die molekular-biologischen Untersuchungen wurden anlässlich eines Forschungsstipendiums im humangenetischen Labor des Royal Alexandra Hospitals for Children, Sydney, New South Wales, Australien durchgeführt.

Neben den oben genannten sekundären Komplikationen kann es bei Kindern mit Typ 1 Diabetes auch zu einer gestörten Wachstums- und Gewichtsentwicklung kommen. Faktoren, die zu einer negativen Entwicklung des Wachstums beitragen können, wurden in zwei Studien untersucht. Bei der einen stellten die Patienten der Berliner Retinopathie-Studie das untersuchte Kollektiv (1972-1994) dar, bei der anderen wurden Kinder und Jugendliche aus der Diabetes Ambulanz des Ray Williams Institute for Paediatric Endocrinology, Diabetes, and Metabolism am Royal Alexandra Hospital for Children, Sydney, New South Wales, Australien (1974-1999) untersucht [Danne 1997, Holl 2000, Donaghue 2002].

3 Relevante Originalarbeiten

3.1 Mit Typ 1 Diabetes primär assoziierte Erkrankungen

3.1.1 Immunologische Diagnostik

Kordonouri O, Hartmann R, Grüters-Kieslich A, Knip M, Danne T. Age-specific levels of diabetes-related GAD and IA-2 antibodies in healthy children and adults. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:47-52

Kordonouri O, Danne T, Weber B. Do GAD antibodies at IDDM onset predict the clinical course of diabetes in children? *Diabetes Care* 1996;19:901-902

Kordonouri O, Bühner C. Circulating L-selectin concentrations in children with recent-onset IDDM. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;3:85-89

3.1.2 Zöliakie

Kordonouri O, Dieterich W, Schuppan D, Weber C, Müller C, Sarioglu N, Becker M, Danne T. Autoantibodies to tissue transglutaminase are sensitive serological parameters for detecting silent coeliac disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 2000;17:441-444

3.1.3 Autoimmun-Thyreoiditis

Kordonouri O, Deiss D, Danne T, Dorow A, Bassis C, Grüters-Kieslich A. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetic Med* 2002;19:518-521

Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grüters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a multicenter survey. *Diabetes Care* 2002;25:1346-1350

Kordonouri O, Deiss D, Danne T. Wesentliche assoziierte Erkrankungen beim Typ 1 Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Diagnostik und Therapie der Zöliakie sowie weiterer Autoimmunendokrinopathien (Thyreoiditis, M. Addison). *Kinder- und Jugendarzt* 2001;6:498-502

3.2 Sekundäre Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus

3.2.1 Nephropathie

Kordonouri O, Jörres A, Müller C, Enders I, Gahl GM, Weber B. Quantitative assessment of urinary protein and enzyme excretion - a diagnostic program for the detection of renal involvement in type I diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1992;52:781-790

Kordonouri O, Hartmann R, Müller C, Danne T, Weber B. Predictive value of tubular markers for the development of microalbuminuria in adolescents with diabetes. *Horm Res* 1998;50 [Suppl. 1]:23-27

Kordonouri O, Kahl A, Jörres A, Hopfenmüller W, Müller C, Danne T. The prevalence of incipient tubular dysfunction, but not of glomerular dysfunction, is increased in patients with diabetes onset in childhood. *J Diabetes Complications* 1999;13:320-324

3.2.2 Retinopathie

Danne T, **Kordonouri O**, Hövener G, Weber B. Diabetic angiopathy in children. *Diabetic Med* 1997;14:1012-1025

Danne T, **Kordonouri O**, Enders I, Hövener G, Weber B. Factors modifying the effect of hyperglycemia on the development of retinopathy in adolescents with diabetes. *Horm Res* 1998; 50 [Suppl. 1]:28-32

Danne T, **Kordonouri O**, Enders I, Hövener G. Monitoring for retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 1998; 425 [Suppl.]:35-41

Kordonouri O, Danne T, Enders I, Weber B. Does the longterm clinical course of type I diabetes mellitus differ in patients with prepubertal and pubertal onset? Results of the Berlin Retinopathy Study. *Eur J Pediatr* 1998;157:202-207

Kordonouri O, Wladimirowa A, Danne T. High total serum renin concentrations are associated with the development of background retinopathy in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1025-1026

Kordonouri O, James RW, Bennetts B, Chan A, Kao YL, Danne T, Silink M, Donaghue K. Modulation by blood glucose levels of activity and concentration of paraoxonase in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Metabolism* 2001;50: 657-660

3.2.3 Hypertonie und Lipidstoffwechsel

Kordonouri O, Danne T, Hopfenmüller W, Enders I, Hövener G, Weber B. Lipid profiles and blood pressure: are they risk factors for the development of early background retinopathy and incipient nephropathy in children with insulin dependent diabetes mellitus (IDDM)? *Acta Paediatr* 1996;85:43-48

3.2.4 Wachstumsstörung

Danne T, **Kordonouri O**, Enders I, Weber B. Factors influencing growth and weight development in children with diabetes. Results of the Berlin Retinopathy Study. *Diabetes Care* 1997;20:281-285

Donaghue KC, **Kordonouri O**, Chan A, Silink M. Secular trends in growth in diabetes: are we winning? *Arch Dis Child* 2002;88:151-154

4 Diskussion

4.1 Rationale zur Diagnostik von Komorbiditäten

4.1.1 Immunologische Diagnostik

Die Präsenz organspezifischer Autoantikörper bei Patienten mit Typ 1 Diabetes, Zöliakie oder Autoimmun-Thyreoiditis ist charakteristisch für das jeweilige Krankheitsbild. Deswegen gehört ihre Bestimmung zu den diagnostischen Prozeduren, die das Vorliegen der oben genannten Krankheiten untersuchen.

Die Bestimmung von **GAD-, IA2- und Insulin-Autoantikörpern** hat den Einsatz von zytoplasmatischen Inselzell-Antikörpern (ICA) bei der Diagnostik des Typ 1 Diabetes verdrängt. ICA wurden erstmals 1974 von Bottazzo et al. [Bottazzo 1974] bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus und assoziierten Polyendokrinopathien beschrieben und nachfolgend bei den meisten Patienten, die frisch an einem Typ 1 Diabetes erkrankt waren [Lendrum 1975, Landin-Olsson 1989]. Die heterogenen Antigenspezifitäten der ICA sind noch nicht völlig geklärt. Die wichtigsten bekannten Antigene sind die Glutamat-Decarboxylase (GAD), die Tyrosinphosphatase IA-2 und ein Monosialogangliosid, das im Chromatogramm zwischen mit GM1 und GM2 lokalisiert ist [Cabrer-Rode 1995, Myers 1995, Dotta 1994]. Die ICA sind vorwiegend gegen die GAD und IA-2 gerichtet [Atkinson 1993, Chaillous 1994], möglicherweise fungieren noch weitere Inselzellbestandteile als diabetes-assoziierte Autoantigene für die ICA. Die Bestimmung der ICA erfolgt durch direkte immunhistochemische Anfärbung am unfixierten Kryostatschnitt vom Humanpankreas der Blutgruppe 0. Obwohl es durch internationale Workshops gelungen ist, die Bestimmung der ICA zu standardisieren, ist diese Methode sehr empfindlich und nur in spezialisierten Laboratorien durchführbar [Bottazzo und Gleichmann 1986, Bonifacio 1988]. Bei frisch diagnostizierten Patienten mit Typ 1 Diabetes wurde eine ICA Prävalenz bis zu 80 Prozent, bei ihren Verwandten ersten Grades bis zu 5 Prozent und bei gesunden Kontrollpersonen bis zu 3 Prozent bestimmt [Landin-Olsson 1989].

Die Identifizierung eines Autoantikörpers gegen ein 64kD-Inselzellantigen zum Zeitpunkt der Typ 1 Diabetes-Manifestation, aber auch im Vorstadium der Erkrankung, erfolgte im Jahre 1982 [Baekkeskov 1982]. Acht Jahre später gelang derselben Forschergruppe die Identifizierung der Glutamat-Decarboxylase als das Hauptbestandteil der 64kD-Antigenbande [Baekkeskov 1990]. Antikörper gegen GAD (GADA) werden seither mittels radioimmunologischer und ELISA Verfahren durchgeführt. Die GADA Prävalenz bei Patienten

zum Zeitpunkt der Diabetes-Manifestation lag zwischen 70 und 80 Prozent, verglichen mit bis zu 3 Prozent bei gesunden Kontrollpersonen [Lühder 1994, Petersen 1994]. GADA kommen häufiger bei älteren Kindern und bei Erwachsenen als bei jüngeren Kindern mit Typ 1 Diabetes vor [Vandewalle 1997]. In den vorliegenden Arbeiten konnte zusätzlich gezeigt werden, dass auch bei gesunden Personen eine Altersabhängigkeit bezüglich des GADA-Titers existiert. So hatten gesunde Kinder signifikant höhere GADA-Werte als gesunde Erwachsene aus der gleichen Hintergrundpopulation [Kordonouri 2002]. Obwohl keine eindeutige Erklärung für dieses Phänomen existiert, könnte dies eine erhöhte Aktivität des Immunsystems im Kindesalter widerspiegeln. Eine ähnliche Altersabhängigkeit wurde in einer weiteren Studie für die Serumspiegel von L-Selektin, einem Adhäsionsmolekül, das sowohl in akuten als auch in chronischen inflammatorischen Prozessen involviert ist [Gearing 1992], beobachtet [Kordonouri 2000]. Diese Befunde machen die Notwendigkeit der Etablierung altersspezifischer Normwerte für GADA deutlich. Im Berliner Patientenkollektiv von Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes fanden wir eine GADA-Prävalenz von 63 Prozent [Kordonouri 2002c].

Die Autoantikörper gegen die Proteintyrosinphosphatasen verwandten Proteinen IA-2 und IA-2 β wurden als diabetes-assoziierte Autoantigene der Inselzellen unabhängig voneinander durch verschiedene Forschungsgruppen nachgewiesen [Christie 1993, Bonifacio 1995, Notkins 1996]. Die Sequenz des IA2-Proteins wurde 1994 publiziert [Lan 1994], kurz darauf kam das IA-2 β aus der gleichen Gruppe hinzu [Lu 1996]. IA-2 und IA-2 β kommen mit den höchsten Konzentrationen in den Langerhan'schen Inseln und im Hirn vor. IA-2 ist ein Protein mit 979 Aminosäuren und besteht aus einer intrazellulären, transmembranen und extrazellulären Domäne, wobei die wesentlichen diabetes-assoziierten autoantigenen Determinanten in der C-terminalen Region (Aminosäure 771-979) der intrazellulären Domäne lokalisiert sind [Zhang 1997]. Die höchste diagnostische Sensitivität zum Nachweis von IA-2A wird bei Verwendung der radioaktiv markierten intrazellulären Domäne (IA-2ic) erreicht [Ziegler M 1995]. Mit Hilfe einer Immunpräzipitationsmethode, die IA-2A gegen das intrazelluläre IA-2ic Antigen ermittelt, fanden wir eine IA-2A-Prävalenz von 72 Prozent bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes [Kordonouri 2002c].

Die Insulinautoantikörper (IAA) sind bisher die einzigen Autoantikörper gegen ein β -Zell-spezifisches Antigen. Die üblichen Methoden für den IAA-Nachweis sind der Flüssigphasen-¹²⁵I-Insulin-Bindungsassay, der ELISA und der Radioligandenassay. Die IAA-Positivität hängt vom Manifestationsalter der Patienten ab. Ziegler et al. fanden, dass alle Kinder mit Diabetesmanifestation vor dem 5. Lebensjahr positive IAA hatten, während diese

Autoantikörper nur bei 20 Prozent der erwachsenen Patienten mit Diabetes vorkamen [Ziegler 1991].

Ein Antikörpertest ist bei Patienten mit neu manifestiertem Diabetes in der Regel nicht routinemäßig erforderlich. Insbesondere im Kindesalter, in dem die klinische Diabetes-Manifestation mit den typischen Symptomen der Polyurie, Polydipsie und Gewichtsabnahme einhergeht, kann auf ihre Bestimmung in der Regel verzichtet werden. Der Antikörpertest ist aber sinnvoll, wenn die klinische Diagnose nicht eindeutig gestellt werden kann, also zur Differenzialdiagnose gegenüber Patienten mit Typ 2 Diabetes, MODY-Diabetes, hereditären oder sekundären Diabetesformen. Insbesondere bei Kindern mit einer akzidentellen Hyperglykämie, wie im Rahmen fieberhafter Infekte oder Stresssituationen, kann die Antikörperbestimmung zur Risikoeinschätzung für die Entwicklung eines Typ 1 Diabetes sehr hilfreich sein [Lorini 2001, Schatz 1989]. Lorini et al. fanden, dass 56 Prozent aller Kinder mit einer akzidentellen Hyperglykämie und zwei positiven Autoantikörpern zu diesem Zeitpunkt 28 Monate später einen Typ 1 Diabetes entwickelten [Lorini 2001].

Die Bestimmung diabetes-spezifischer Autoantikörper im Serum findet ihren größten Einsatz bei Screeningverfahren zur Prädiktion des Typ 1 Diabetes, da diese Antikörper bereits Monate oder Jahre vor der klinischen Manifestation der Erkrankung nachweisbar sind [Schmid 2001]. Insbesondere zum Screening bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit Typ 1 Diabetes hat sich der kombinierte Test von GADA und IA-2A oder GADA und IAA durchgesetzt [Bingley 2001]. Dadurch können mehr als 85 Prozent der Fälle mit zukünftigem Typ 1 Diabetes identifiziert werden [Bingley 1997, Feeney 1997, Dittler 1998]. Auf Grund der Tatsache, dass IAA im Kindesalter häufig den GADA oder IA-2A vorausgehen oder die einzigen nachweisbaren Antikörper darstellen, wird empfohlen, dass ein Screeningprogramm von Kindern unter dem 10. Lebensjahr die Bestimmung von GADA und IAA beinhalten sollte [Ziegler 1999].

Da die Messung der oben genannten diabetes-spezifischen Autoantikörper eine wesentliche Rolle in Prädiktions- und Präventionsstudien in der Diabetologie spielt, gibt es heutzutage intensive Bemühungen diese Methoden (GADA, IA-2A und IAA) zu standardisieren [Lermark 1999]. Ziel ist eine Verbesserung der Qualitätsmerkmale (Spezifität und Sensitivität) jeder dieser Methoden in den einzelnen Laboratorien und eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse weltweit.

Die Bestimmung von **Zöliakie-spezifischen Antikörpern** im Serum der Patienten hat in den letzten Jahren wesentlich zur Verbesserung der Zöliakie-Diagnostik beigetragen. Der

Entschluss, eine Dünndarmbiopsie durchzuführen, fällt bei positivem Antikörperbefund leichter und die Entdeckung oligosymptomatischer Formen der Zöliakie ist hiermit möglich.

In der bisherigen Literatur wurde die Bestimmung der endomysialen IgA-Antikörper (EmA) als der Goldstandard der serologischen Zöliakie-Diagnostik betrachtet, da sie eine hohe Sensitivität und Spezifität besitzt [Bürgin-Wolff 1997]. Die EmA sind gegen extrazelluläre retikuläre Fasern im Endomysium gerichtet, das die glatte Muskulatur umgibt. Die Bestimmung dieser Antikörper erfolgt mit einer semi-quantitativen Methode, der Immunfluoreszenz, auf Schnitten von Affenösophagus oder humanem Nabelschnurgewebe. Diese Methode setzt eine große Erfahrung des Untersuchers voraus. Obwohl die EmA-Bestimmung eine niedrigere Sensitivität bei Kindern vor dem 2. Lebensjahr aufweist, beträgt sie anschliessend 90 Prozent, ihre Spezifität sogar 100 Prozent [Walker-Smith 1990, Bürgin-Wolff 1991]. Die Sensitivität der Gliadin-Antikörper-Bestimmungsmethoden (meistens mittels ELISA) ist vom Alter der Patienten abhängig (75 bis 93 Prozent) und nimmt mit zunehmenden Alter ab [Savilahti 1983]. IgA-Gliadin-Antikörper weisen eine höhere Spezifität als IgG-Gliadin-Antikörper auf [Troncone 1991]. Die Bestimmungen von EmA und IgA-Gliadin-Antikörpern wurden bislang als Screeningverfahren für die Entdeckung einer Zöliakie eingesetzt [Bürgin-Wolff 1997, Ferreira 1992].

Im Jahre 1997 wurde die Gewebs-Transglutaminase (tTG) als das wichtigste endomysiale Antigen der Zöliakie identifiziert [Dieterich 1997] und die IgA-Antikörper gegen tTG erwiesen sich als sehr sensitive und spezifische Prädiktoren für die Entwicklung der Erkrankung bei Erwachsenen [Dieterich 1998, Sulkanen 1998]. IgA-Antikörper gegen tTG werden mit ELISA-Methoden gemessen [Dieterich 1998, Seissler 1999]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass die Bestimmung von IgA-Antikörpern gegen tTG noch sensitiver ist als die von EmA für die Entdeckung einer latenten Zöliakie bei asymptomatischen Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes [Kordonouri 2000a]. Die Spezifität beider Methoden war vergleichbar. Die Zöliakie-Prävalenz betrug in dieser Studie 1.73 Prozent und war höher als die von Koletzko et al. in einer multizentrischen Studie, die auf einem Gliadin-Antikörper-Screening basierte, für Kinder und Jugendliche mit Diabetes in Deutschland (1.1-1.3 Prozent) ermittelte [Koletzko 1988]. Spätere Untersuchungen bei Kindern mit oder ohne Diabetes bestätigten den hohen diagnostischen Wert der Bestimmung von IgA-Antikörpern gegen tTG für die Diagnose einer Zöliakie [Chan 2001, Gillett 2001].

Im Rahmen dieser Untersuchungen wurden jedoch Patienten mit positiven EmA und/oder IgA-Antikörpern gegen tTG entdeckt, die aber in der Dünndarmbiopsie keine Zöliakie-spezifischen Veränderungen der Darmmukosa aufwiesen. Da das Spektrum der

Glutensensitivität sehr breit sein kann, ist die Interpretation dieser Befunde schwierig [Ferguson 1993, Troncone 1996]. Studien haben gezeigt, dass minimale Abnormalitäten wie eine erhöhte Anzahl von intraepithelialen Lymphozyten (IEL), die den γ/δ T-Zell-Rezeptor exprimieren, in Epithelzellen der Krypten bei sonst normaler Architektur der Mukosa vorkommen können [Savilahti 1990]. Darüber hinaus können zöliakie-spezifische Autoantikörper bei zunächst normaler Darmmukosa existieren, die erst im weiteren Verlauf die typischen Zöliakie-Veränderungen zeigt [Troncone 1996]. Die Tatsache, dass Autoantikörper im Serum der Patienten den histologischen Veränderungen in der Darmschleimhaut vorausgehen können, haben auch longitudinale Beobachtungen gezeigt [Collin 1993, Mäki 1995]. Aus diesem Grund wird eine Wiederholung der Dünndarmbiopsie bei Persistenz der positiven EmA, IgA-Antikörper gegen tTG oder Gliadin im Serum von Patienten mit Diabetes empfohlen [Holmes 2001].

Zusammenfassend stellt die Antikörperbestimmung einen unverzichtbaren Teil des diagnostischen Vorgehens bei Zöliakie dar. Nach Ausschluß eines IgA-Mangels ist die Bestimmung der IgA-Antikörper gegen Gewebs-Transglutaminase, Endomysium und Gliadin die zuverlässigste Screening-Methode. Im Falle eines IgA-Mangels kann man die Bestimmung der IgG-Antikörper gegen Gliadin und tTG hinzuziehen. Die definitive Diagnose einer Zöliakie wird jedoch durch die Dünndarmbiopsie gestellt, wie die Europäische Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (ESPHGAN) in ihrem Consensus im Jahre 1990 empfohlen hat [Walker-Smith 1990] und neuere prospektive Untersuchungen belegen [Bardella 2001].

Schilddrüsen-spezifische Autoantikörper Anti-TPO, Anti-TG und TRAK im Serum sind charakteristisch für eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse [Dayan 1996]. Anti-TPO und Anti-TG sind eher mit der Hashimoto-Thyreoiditis vergesellschaftet, während TRAK vornehmlich im Serum von Patienten mit Morbus Basedow gefunden werden [McIntosh 1997]. Da Patienten mit Typ 1 Diabetes ein hohes Risiko haben, eine chronische Autoimmun- d.h. Hashimoto Thyreoiditis zu entwickeln, wird die Bestimmung von Anti-TPO und Anti-TG zur Thyreoiditis-Diagnostik primär eingesetzt. Beide Autoantikörper werden mit Hilfe sehr sensitiver, kommerzieller radioimmunologischer oder ELISA Verfahren gemessen [Beever 1989].

Zentrum-bezogene Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes in Deutschland haben gezeigt, dass 10 bis 15 Prozent dieser Patienten mindestens einen positiven Schilddrüsen-Antikörper aufweisen [Holl 1999, Kordonouri 2002a]. Eine weitere Auswertung von Daten von 7097 Kindern und Jugendlichen aus 118 pädiatrischen diabetologischen Zentren

in Deutschland und Österreich (Universitätskinderklinik Wien) zeigte, dass bei 21.6 Prozent dieser Patienten mindestens ein Antikörper (Anti-TPO und/oder Anti-TG) signifikant erhöht war [Kordonouri 2002a]. In anderen europäischen Regionen variierte die Prävalenz positiver Schilddrüsen-Antikörper bei pädiatrischen Patienten mit Typ 1 Diabetes zwischen 3 Prozent [Radetti 1995] und 16.5 bis 38 Prozent [Lorini 1996, Hansen 1999, Linberg 1997]. Diese abweichenden Resultate könnten auf die unterschiedliche Definition der Antikörper-Positivität oder auch die verschiedenen Auswahlkriterien der jeweiligen untersuchten Kohorte zurückgeführt werden.

Eine Schilddrüsen-Autoimmunität bei jungen Patienten mit Diabetes kann bereits bei der klinischen Manifestation des Diabetes [Linberg 1997, Kordonouri 2002c] oder aber auch erst im späteren Verlauf der Erkrankung festgestellt werden [Lorini 1996].

Mädchen mit Diabetes haben signifikant häufiger positive Schilddrüsen-Antikörper als Jungen [McCanlies 1998, Holl 1999, Kordonouri 2002a, Kordonouri 2002b]. Dies entspricht auch den Befunden bei der Allgemeinbevölkerung [Mariotti 1992]. Antikörper-Positivität steigt mit zunehmendem Alter der Patienten und ist bei den 15 bis 20jährigen am höchsten [Holl 1999, Kordonouri 2002b]. Mit Ausnahme von Kleinkindern bis zum Alter von 5 Jahren, zeigen Patienten mit Diabetes häufiger positive Werte für Anti-TPO als für Anti-TG [Kordonouri 2002b].

Die Anwesenheit positiver Schilddrüsen-Antikörper bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes war mit höheren TSH-Werten assoziiert als jene ohne eine Schilddrüsen-Autoimmunität [Kordonouri 2002b]. Sehr hohe Anti-TPO-Werte waren prädiktiv für die spätere Entwicklung einer subklinischen Hypothyreose sowohl bei Patienten mit Diabetes [Kordonouri 2002a] als auch in der Allgemeinbevölkerung [Rosenthal 1987, Vanderpump 1995]. Die Koexistenz beider, Anti-TPO und Anti-TG, bei Patienten mit Diabetes stellt auch einen Risikofaktor in Bezug auf die Entwicklung einer subklinischen oder klinischen Hypothyreose dar [Kordonouri 2002a].

Die oben genannten Studien zeigen, dass das Auftreten einer Autoimmun-Thyreoiditis mit positiven Schilddrüsen-spezifischen Autoantikörpern bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes ein häufiges Phänomen ist. Bis heute gibt es allerdings keine einheitlichen Richtlinien für das diagnostische Prozedere bei einer Autoimmun-Thyreoiditis in diesem Patientenkollektiv. Die Untersuchung von Schilddrüsen-Antikörpern bzw. -Hormonen bei Patienten mit Typ 1 Diabetes erfolgt zum Teil in regelmäßigen jährlichen Abständen im Sinne eines Screenings oder nur beim klinischen Verdacht auf das Vorliegen einer Schilddrüsenerkrankung [Kordonouri 2002b]. Aktuelle Bemühungen der Arbeitsgemeinschaft

Pädiatrische Diabetologie (AGPD) zielen auf die Verfassung eines Statements zu „Immunthyreoiditis bei Typ 1 Diabetes“, damit einheitliche diagnostische und therapeutische Prozeduren durchgeführt werden können [Holl 2002].

4.1.2 Serumdiagnostik

Die serologische Bestimmung verschiedener Parameter bei Patienten mit Diabetes mellitus dient der Prädiktion diabetes-bedingter, sekundärer Komplikationen bzw. der Identifizierung zusätzlicher Risikofaktoren für deren Entwicklung. Bisher wurden insbesondere Parameter des Matrixstoffwechsels wie Laminin, Kollagen Typ I bis IV, des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems oder des Lipidstoffwechsels untersucht. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird vorwiegend auf die prognostische Relevanz der serologischen Bestimmung von Gesamtrenin sowie Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin und Triglyzeriden für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie oder Retinopathie bei jungen Patienten eingegangen.

Gesamtrenin und Prorenin sind Bestandteile des Renin-Angiotensin-Systems, das bei der Pathogenese der diabetes-bedingten Spätkomplikationen involviert zu sein scheint. Experimentelle Daten weisen insbesondere auf die Rolle des Angiotensin II bei der Entstehung einer diabetischen Nephropathie hin [Kennefick 1997]. Prorenin ist die inaktive Vorstufe des Aspartyl-Protease-Renins, das von den Nieren produziert wird. Renin ist ein wichtiger Bestandteil der proteolytischen Kaskade, die zur Produktion des Angiotensin II führt, einem Schlüsselhormon für die Blutdruckregulation und den Wasser- und Elektrolyt-Haushalt. Bei Patienten mit einer Mikroalbuminurie oder einer klinischen Nephropathie wurden erhöhte Plasma-Konzentrationen von Prorenin gefunden [Luetscher 1985]. Eine Erhöhung von Gesamtrenin [Allen 1996] und Prorenin [Deinum 1999, Daneman 1994] kann aber auch dem Stadium der Mikroalbuminurie bei Erwachsenen und Jugendlichen mit Diabetes mellitus vorausgehen. Im Rahmen der Berliner Retinopathie-Studie konnten wir nachweisen, dass eine Erhöhung des Gesamtrenins bereits 4 Jahre vor der Entwicklung einer Hintergrund-Retinopathie bei Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes auftreten kann [Kordonouri 2000b]. Die Konzentrationen des Gesamtrenins korrelierten nicht mit der Diabetesdauer, der Stoffwechsellage oder dem Blutdruck der Patienten [Deinum 1999, Kordonouri 2000b]. Da erhöhte Werte des Gesamtrenins und Prorenins nicht mit einer Erhöhung des aktiven Renins verbunden waren, liegt die Vermutung nahe, dass hier eine Regulationsstörung des Renin-Angiotensin-Systems vorliegt [Deinum 1999]. Es bleibt allerdings spekulativ, ob diese Störung massgeblich an der Pathogenese der diabetischen Mikroangiopathie beteiligt ist oder ob sie

eher einen sensitiven Marker der renalen Beteiligung im Rahmen der diabetes-bedingten Spät komplikationen darstellt. Deinum et al. berechneten anhand der Prorenin- und der HbA1c-Werte der Patienten einen prognostischen Index, mit dem das Risiko für die Entwicklung einer Mikroalbuminurie bei normotensiven Patienten abgeschätzt werden kann [Deinum 1999]. Sie schlagen vor, dass bei Patienten mit einem ungünstigen prognostischen Index eine deutliche Verbesserung der glykämischen Stoffwechsellage angestrebt werden soll.

Zusammenhänge eines veränderten **Lipidstoffwechsels** mit dem Auftreten mikrovaskulärer Spätfolgen wie beginnender Nephropathie und Retinopathie wurden in der Literatur bei Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes bereits mehrfach beschrieben [Kordonouri 1996, Jensen 1988]. Sowohl erhöhte Gesamt- bzw. LDL-Cholesterin-Werte und erhöhte Triglyzerid-Werte als auch erniedrigte HDL-Cholesterin-Werte stellen mögliche Risikofaktoren oder Indikatoren für mikrovaskuläre Spät komplikationen dar. Für die Entwicklung makroangiopathischer Spät komplikationen ist die Bedeutung der genannten pathologischen Lipidstoffwechsel-Befunde unbestritten [Wilson 1994]. Jedoch ist noch unklar, ob Veränderungen des Lipidstoffwechsels auch einen unabhängigen pathogenetischen Einfluss auf die Entwicklung mikrovaskulärer Spät komplikationen bei jungen Patienten mit Typ 1 Diabetes haben oder ob sie primär als Epiphänomen der diabetischen Stoffwechsellage zu werten sind. Eine positive Korrelation zwischen einer durch hohe HbA1c-Werte gekennzeichneten ungünstigen glykämischen Stoffwechsellage und den Gesamt-Cholesterin-, LDL-Cholesterin- und Triglyzerid-Werten ist in mehreren Arbeiten bei Patienten mit Diabetes mellitus nachgewiesen worden [Ostlund 1989, The Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1992, Idzior-Walus 2001]. In der Berliner Retinopathie-Studie fanden wir darüber hinaus, dass erhöhte Triglyzerid-Werte [Weber 1986] und erniedrigte HDL-Cholesterin-Werte [Kordonouri 1996] mit der Entwicklung einer Hintergrund-Retinopathie assoziiert waren. Jedoch bestand keine Korrelation zwischen veränderten Lipidwerten und einer Mikroalbuminurie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes. Erhöhte Triglyzerid-Werte wurden häufiger bei Patienten mit hohen HbA1c-Werten als bei solchen mit günstiger Stoffwechsellage gefunden. Für HDL-Cholesterin konnte hingegen kein Zusammenhang mit der Stoffwechsellage, dem Body-Mass-Index oder dem Insulinbedarf der Patienten nachgewiesen werden [Kordonouri 1996].

Die diagnostische Relevanz erhöhter **Lipoprotein(a)** [Lp(a)]-Konzentrationen im Serum junger Patienten mit Typ 1 Diabetes und ihr Zusammenhang mit der hyperglykämischen Stoffwechsellage wird zur Zeit kontrovers diskutiert. Manche Autoren berichten über erhöhte Lp(a)-Werte bei Patienten mit einer Mikroalbuminurie [Kapelrud 1991], andere konnten diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigen [Rudberg 1995, Willems 1996]. Neben dem negativen Einfluss

einer ungünstigen hyperglykämischen Stoffwechsellage scheinen insbesondere auch familiäre bzw. genetische Faktoren für den Fettstoffwechsel bei jungen Patienten mit Typ 1 Diabetes von Bedeutung zu sein [Abraha 1999]. Polymorphismen im Bereich des **Paraoxonase-Gens**, einem Enzym, das die Oxidation der „low-density“ Lipoproteine (LDL) durch Hydrolysierung der Lipidperoxide hemmen kann [Mackness 1993], kommen vermehrt bei Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes und mikrovaskulären Komplikationen vor [Kordonouri 2001, Kao 2002]. Eine erniedrigte Paraoxonase-Aktivität wurde bei erwachsenen Patienten mit Typ 1 Diabetes nachgewiesen, sie konnte aber nicht immer mit den genetischen Polymorphismen in Zusammenhang gebracht werden [Boemi 2001, Mackness 2002]. Interessanterweise wurden bei Patienten mit einer Hyperglykämie (Blutglukose > 180 mg/dl) niedrigere Enzymaktivitäten und geringere Enzymkonzentrationen gemessen als bei Patienten mit günstigen Blutglukosewerten [Kordonouri 2001]. Ob die hyperglykämische Situation bei Patienten mit Paraoxonase-Gen-Polymorphismen zu einer Verminderung der Enzymaktivität führen kann, die möglicherweise zur Entstehung von Gefäßabnormalitäten beiträgt, ist bisher nicht ausreichend belegt. Weitere Untersuchungen der Polymorphismen im Bereich des Paraoxonase-Gen-Promoters werden derzeit Zeit mit Hilfe molekular-biologischer Methoden durchgeführt, um die klinische Relevanz für die Entwicklung mikro- und makrovaskulärer Spätkomplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus zu klären [Leviev 2000].

Die regelmäßige Lipid-Bestimmung (Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin sowie Triglyzeride) gehört zur Routinediagnostik bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes und sollte in jährlichen Abständen erfolgen [Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie 1998]. Bei Diagnose einer pathologischen Fettstoffwechsellage ist eine Verbesserung der Blutglukose- und HbA1c-Werte anzustreben, da dies zu einer Senkung erhöhter Triglyzerid- und LDL-Cholesterin-Werte führen kann [Perez 2000]. Bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus ist die medikamentöse Therapie von Fettstoffwechselstörungen ein wesentlicher Bestandteil der Prävention makrovaskulärer Sekundärerkrankungen. Neben der anzustrebenden Verbesserung der glykämischen Stoffwechsellage wird der Einsatz von Statinen zur Hemmung der endogenen Cholesterinsynthese derzeit propagiert [American Diabetes Association 1999]. Studien zur Risiko-Nutzen-Abschätzung einer lipidmodifizierenden Therapie bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes gibt es allerdings gegenwärtig noch nicht.

4.1.3 Urinuntersuchungen

Eine Unterscheidung der über die Niere ausgeschiedenen Proteine nach ihrer Molekülgröße und deren Quantifizierung wird seit Jahren von Nephrologen zur Ergänzung histologischer und immunologischer Parameter für die Diagnostik von Nierenerkrankungen verwendet [Chiggeri 1989]. Die erhöhte Ausscheidung von Proteinen mit einem hohen Molekulargewicht (> 69000 Dalton), wie Albumin (Alb), Transferrin (Tf), Immunglobulin G (IgG), deutet dabei auf eine Veränderung der glomerulären Permeabilität und Selektivität hin, während die vermehrte Exkretion von Proteinen mit geringerem Molekulargewicht, wie α 1-Mikroglobulin (α 1MG), auf eine gestörte tubuläre Rückresorption hinweist.

In den vorliegenden Arbeiten wurde die nächtliche Urinexkretion der oben genannten Proteine sowie die des tubulären Enzyms **N-acetyl- β -D-Glukosaminidase (NAG)** bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes in Querschnitts- und Longitudinalstudien untersucht. Es fand sich eine signifikant höhere Ausscheidung aller glomerulären und tubulären Marker bei Patienten mit Diabetes verglichen mit gleichaltrigen gesunden Personen [Kordonouri 1992]. Exkretionsraten, die oberhalb der 95. Perzentile der Gesunden lagen, fanden sich bei 13 (für Tf) bis 57 (für NAG) Prozent der Patienten. Diese Befunde bestätigen und ergänzen die Ergebnisse von Publikationen, die zeigen, dass bei Patienten mit Diabetes nicht nur eine glomeruläre [Bangstad 1993, Schultz 1999], sondern auch eine tubuläre Dysfunktion vorliegen kann [Chiarelli 1989, Koliakos 2001]. Insbesondere bei Patienten mit Manifestation des Diabetes im Kindes- und Jugendalter wurden signifikant häufiger Hinweise auf eine Tubulopathie - insbesondere erhöhte NAG-Exkretion - festgestellt als bei Patienten mit vergleichbarer Diabetesdauer, aber Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter [Kordonouri 1999]. Diese Tubulopathie war deutlich mit einer schlechten Stoffwechsellage (HbA1c) bei den jüngeren Patienten assoziiert. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte NAG-Urinausscheidung prädiktiv für die Entwicklung einer Mikroalbuminurie ist [Kordonouri 1998a]. Bei Patienten mit pathologischer NAG-Exkretion und erhöhten HbA1c-Werten (≥ 9 Prozent), betrug das Risiko, fünf Jahre später eine Mikroalbuminurie zu entwickeln, 50 Prozent.

Die Ausscheidung aller Protein- und Enzymmarker unterliegt erheblichen Tag-zu-Tag Variationen [Davies 1984, Kordonouri 1992]. Aus diesem Grund wurde von der Konsensus Konferenz im Jahre 1995 als Mikroalbuminurie eine erhöhte Albuminexkretion in mindestens zwei von drei aufeinander folgenden Urinproben definiert [Mogensen 1995]. Wurde diese Definition auch für die Charakterisierung der erhöhten Ausscheidung tubulärer Marker in den

vorliegenden Studien verwendet, lag bei der Mehrheit der Patienten eine permanente tubuläre Proteinurie oder Enzymurie vor. Kleine Veränderungen des HbA1c-Wertes hatten dabei keinen signifikanten Einfluss auf die Präsenz der tubulären Dysfunktion [Kordonouri 1998a].

Eine **Mikroalbuminurie** im Rahmen einer Mikroangiopathie der Niere als Vorstufe der diabetes-bedingten Nephropathie kann bereits im Jugendalter auftreten. Bei 500 Kindern der Oxford-Studie wurde nach 11jähriger Diabetesdauer eine kumulative Inzidenz der Mikroalbuminurie von 40 Prozent festgestellt [Schultz 1999]. Allerdings war dort, wie auch in anderen Studien [Danne 1997, Holl 1999a, Mullis 1988], häufig eine Regression zur Normalalbuminurie besonders nach der Pubertät zu beobachten, deren prognostische Bedeutung gegenwärtig noch unklar ist. Eine konstante Mikroalbuminurie findet sich bei etwa 5 bis 20 Prozent der jungen Patienten mit Diabetes [Mathiesen 1986, Mortensen 1990, Janner 1994, Jones 1998]. Diese Diskrepanz hinsichtlich der Angaben der Mikroalbuminurie-Prävalenz in den verschiedenen pädiatrischen Populationen könnte zum Teil durch Unterschiede bezüglich der Altersspanne, Diabetesdauer und Stoffwechsellage bei den jeweils untersuchten Kohorten erklärt werden. Manche Patienten entwickeln bereits wenige Jahre nach Diabetes-Manifestation eine Mikroalbuminurie [Stephenson 1994, Rudberg 1993], die meisten jedoch nach einer längeren Diabetesdauer [Joner 1992]. Patienten mit einer konstanten Mikroalbuminurie haben signifikant schlechtere HbA1c-Werte, höhere Blutdruckwerte, eine längere Diabetesdauer und häufiger Befunde einer diabetischen Retinopathie als diejenigen mit intermittierend erhöhten Albuminexkretionsraten [Danne 1998b].

Die Progression von einer Mikroalbuminurie zu einer klinischen manifesten Nephropathie ist nicht immer zwangsläufig. Auch ohne eine medikamentöse Intervention kommt es bei 20 bis 30 Prozent der Kinder und Jugendlichen mit einer Mikroalbuminurie nicht zu einer klinischen Nephropathie [Shield 1995, Bojestig 1996]. Diese Patienten sind durch niedrigere Albuminexkretionsraten (unter 30 µg pro Minute), bessere HbA1c-Werte und niedrigeren systolischen Blutdruck gekennzeichnet als diejenigen, die eine Makroalbuminurie entwickeln [Rudberg 1996]. Darüber hinaus haben sie eine stabile glomeruläre Filtrationsrate (GFR) über einen längeren Zeitraum [Mathiesen 1997, Dahlquist 2001]. Bei Patienten mit Mikroalbuminurie und Progression zur klinischen Nephropathie fällt zudem eine früh beginnende nicht-optimale Stoffwechsellage auf, d.h. schlechte HbA1c-Werte in den ersten 5 Diabetesjahren [Rudberg S 1996].

Obwohl eine Behandlung mit Antihypertensiva und insbesondere mit Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern zur Verbesserung der Abnahme der GFR und zu

einem Rückgang der Albuminurie bei Patienten mit Mikroalbuminurie und Bluthochdruck führen kann [The Microalbuminuria Captopril Study Group 1996, Mogensen 1982], sind die Ergebnisse einer ähnlichen Intervention bei normotensiven Patienten mit Mikroalbuminurie kontrovers. Cook et al. [Cook 1990] sowie Rudberg et al. [Rudberg 1990] dokumentierten eine Regression der Mikroalbuminurie, während Bojestig et al. [Bojestig 2001] keinen Einfluss der reduzierten ACE-Aktivität auf die Albumin-Exkretion bei jungen normotensiven Patienten fand. Auf der anderen Seite konnte bei schwedischen Patienten durch eine signifikante Verbesserung der glykämischen Stoffwechsellage eine Normalisierung der Mikroalbuminurie erreicht werden [Bojestig 1996]. Interventionsstudien zur Verbesserung der tubulären Dysfunktion liegen noch nicht vor. Aufgrund der mehrfach nachgewiesenen engen Assoziation zwischen der NAG-Exkretion und der Hyperglykämie [Ellis 1983, Kordonouri 1992], liegt die Vermutung nahe, dass auch Patienten mit Anzeichen einer Tubulopathie von einer Verbesserung der Stoffwechsellage profitieren. Das Erreichen einer optimalen Stoffwechsellage bei Kindern und Jugendlichen ist oft jedoch sehr problematisch [Mortensen 1998], so dass eventuell zusätzliche therapeutische Alternativen erwogen werden müssen.

In nationalen [Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie 1998] wie internationalen pädiatrischen Leitlinien [International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes 2000] wird die Untersuchung von Patienten auf Frühzeichen einer diabetes-bedingten Nephropathie ab einem Alter von 11 Jahren bzw. einer Diabetesdauer von mehr als 5 Jahren empfohlen. Die etablierte Methode zur Früherkennung diabetes-bedingter Nierenveränderungen ist die mit sensitiven Verfahren gemessene Urinalbuminausscheidung. Die Verwendung von semiquantitativen Schnelltests (z.B. Mikraltest[®]) ist nur als Screening, nicht aber zur Diagnosestellung geeignet [Hasslacher 1998, Klinghammer 1999]. Die vorliegenden Arbeiten belegen jedoch, dass die quantitative Bestimmung der NAG-Exkretion als Marker der tubulären Nierenfunktion, zusätzliche diagnostische Informationen liefern kann und insbesondere bereits vor dem Auftreten des Stadiums der Mikroalbuminurie frühzeitige Nierenfunktionsveränderungen anzeigen kann.

Generell gilt, dass bei der Interpretation der Befunde differentialdiagnostisch andere Nierenerkrankungen mit erhöhter Albuminausscheidung (nephrotisches Syndrom, IgA-Nephritis) sowie eine erhöhte Ausscheidung bedingende Situationen (Harnwegsinfekt, körperliche Belastung etc.) [Mogensen 1995a] berücksichtigt werden müssen. Zur Diagnose einer Mikroalbuminurie oder einer tubulären Proteinurie oder Enzymurie sollten daher erhöhte Ausscheidungsraten in mindestens zwei von drei aufeinander folgenden Urinproben vorliegen. Bei pathologischen Befunden sollten weitere Untersuchungen zur Diagnostik von diabetischen retinalen Veränderungen oder Blutdruck-Abnormalitäten erfolgen. Für die

Hypertonie-Diagnostik ist die Durchführung einer ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung der einmaligen Messung vorzuziehen, da Abnormalitäten des zirkadianen Rhythmus wie z.B. das Fehlen des Tag-Nacht-Dips dadurch besser entdeckt werden können [Madacsy 1994, Poulsen 1994, Danne 1995]. Die Entscheidung zur medikamentösen Therapie mit ACE-Hemmern oder sogar mit den neueren Angiotensin T1-Rezeptor-Antagonisten [Nakamura 2000] muss individuell getroffen werden, da die bisherige Literaturlage keine allgemeinen Empfehlungen und Richtlinien erlaubt.

4.1.4 Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung und deren Verlaufsdokumentation stellen einen der wichtigsten Bestandteile der körperlichen Untersuchung und der Diagnostik bei Patienten mit Typ 1 Diabetes dar. Erhöhter Blutdruck oder Hypertonie sind mehrmals mit der Entwicklung diabetes-bedingter Spätkomplikationen, insbesondere Nephro- und Retinopathie, in Verbindung gebracht worden [Parving 1988, Anderson 1993, Kordonouri 1996a]. Es ist heutzutage unbestritten, dass eine sofortige ausreichende antihypertensive Therapie die Prognose bezüglich der diabetes-bedingten Spätkomplikationen günstig beeinflusst [Verrotti 1999].

Die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie fordern eine ambulante Blutdruckkontrolle mindestens einmal halbjährlich [Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie 1998]. Die Messungen sollen unter optimalen Bedingungen erfolgen, d.h. der Patient ruht mindestens 5 Minuten lang, die Manschettenbreite beträgt 2/3 des Oberarmes, die Blutdruckmessung erfolgt 3 Mal hintereinander in mindestens 2-Minuten-Intervallen und als mittlerer systolischer bzw. diastolischer Blutdruck wird der Mittelwert der 2. und 3. Messung verwendet. Dennoch kann eine „Weißkittel“-Hypertonie bei einem großen Anteil der Jugendlichen mit Diabetes einen Bluthochdruck vortäuschen [Holl 1994, Danne 1997a]. Aus diesem Grund ist die Durchführung einer ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung bei jedem Patienten mit erhöhten (> der 90. alters- oder größenbezogenen Perzentile) systolischen oder diastolischen Blutdruckwerten während der poliklinischen Untersuchungen (Gelegenheitsblutdruck) zur Absicherung der Diagnose einer arteriellen Hypertonie empfehlenswert [Lurbe 2002]. Die dazu benötigten Normwerte von Kindern und Jugendlichen wurden 1997 in einer multizentrischen Studie erhoben [Soergel 1997]. Eine ambulante 24-Stunden Blutdruckmessung bei Kindern und Jugendlichen wird mit Hilfe eines 24-Stunden-Blutdruckmessgerätes (z.B. Spacelabs 90207) durchgeführt, das nach den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Hypertonie den Blutdruck tagsüber (6:00 bis 22:00 Uhr) im Abstand von 15 bis 20 Minuten und während der Nacht im Abstand von 30 Minuten

misst [Rascher 1993]. Die Blutdruckmessung erfolgt nach dem oszillometrischen Prinzip, das gegenüber dem auskultatorischen den Vorteil hat, dass auf eine exakte Positionierung der Manschette beim Anlegen und Tragen weniger geachtet werden muss und es weniger empfindlich gegenüber Störgeräuschen ist. Ein Nachteil der oszillometrischen Methode ist die hohe Rate von Bewegungsartefakten.

Einer der Vorteile der ambulanten Blutdruckmessung (ABDM) ist die Beurteilung des Tag-Nacht-Blutdrucksprofils. Physiologischerweise kommt es zu einem nächtlichen Abfall („Dip“) sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks [Millar-Craig 1978, Rascher 1993]. Bei Patienten mit einer diabetes-bedingten autonomen Neuropathie kann der nächtliche Blutdruckabfall abgeschwächt sein oder sogar vollkommen fehlen [Madascy 1994, Lafferty 2000]. Bisherige Studien bei pädiatrischen Patienten mit Diabetes und Mikroalbuminurie haben diesbezüglich kontroverse Ergebnisse gezeigt. Obwohl diese Patienten in den meisten Studien signifikant höhere mittlere 24-Stunden Blutdruckwerte als gleichaltrige Jugendliche mit Diabetes aufweisen [Moore 1992, Sochetti 1998, Lafferty 2000], ist der zirkadiane Rhythmus des Blutdrucks entweder nicht gestört [Moore 1992, Holl 1994, Lafferty 2000] oder es kommen Auffälligkeiten nur bei dem systolischen nächtlichen Blutdruckabfall vor [Sochetti 1998]. Da die Beurteilung des Blutdruckverhaltens bei Patienten mit einer Mikroalbuminurie von erheblicher Bedeutung für den Einsatz einer antihypertensiven Therapie ist [The Microalbuminuria Captopril Study Group 1996], sollte bei dieser Fragestellung auf keinen Fall auf die 24-Stunden-Blutdruckmessung verzichtet werden. Insbesondere bei Kindern sollte die tatsächliche Schlafzeit bei der Bewertung des zirkadianen Blutdruckverlaufs berücksichtigt werden. Eigene Arbeiten bei 106 Kindern und Jugendlichen haben gezeigt, dass sich bei dem Vergleich der Berechnungen nach tatsächlicher Schlafzeit mit denen nach der im Spacelabs 90207-Blutdruckmonitor eingestellten Standardzeit sich erhebliche Unterschiede im prozentualen nächtlichen Blutdruckabfall ergaben [Danne 1995]. Der nach der Standardzeit (Tagesbeginn: 6:00 bzw. 7:00 Uhr, Nachtbeginn: 22:00 bzw. 23:00 Uhr) berechnete nächtliche Dip wurde unabhängig vom Alter der Patienten oder von der angegebenen Schlafdauer sowohl über- als auch unterschätzt.

Im Rahmen der vorliegenden Studien wurde eine ABDM bei 90 Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes eingesetzt. Im Gesamtkollektiv der Patienten mit Diabetes wurden signifikant häufiger Blutdruckwerte oberhalb der 95. Perzentile Gesunder nachgewiesen als erwartet. Diese traten insbesondere nachts auf [Schellenberg 1998]. Die Häufung pathologischer nächtlicher Blutdruckmittelwerte betraf sowohl den systolischen ($p=0.007$) als auch den diastolischen ($p=0.0001$) Wert. In einem größeren Kollektiv von Jugendlichen und jungen Erwachsenen ($n=354$) mit einer kurzen Diabetesdauer zeigten Holl et al., dass nächtliche diastolische und systolische Blutdruckwerte signifikant höher und die nächtlichen

Dips signifikant niedriger als bei Gesunden waren [Holl 1999b]. In beiden Studien wurde eine signifikante Assoziation zwischen der metabolischen Stoffwechsellage (HbA1c) der Patienten und dem diastolischen Blutdruck festgestellt. Als mögliche Erklärungen für diese nächtlichen Abnormalitäten des Blutdruckprofils bei jungen Patienten mit Diabetes werden entweder das Vorhandensein einer sekundären Hypertonie, die durch den fehlenden nächtlichen Dip charakterisiert wird [Middeke 1994], oder die Entwicklung einer frühen diabetes-bedingten Neuropathie diskutiert [Madascy 1994, Monteagudo 1996, Lafferty 2000].

Zusammenfassend belegen die oben genannten Befunde die eindeutige Überlegenheit der ABDM gegenüber der Gelegenheitsblutdruckmessung zur Diagnostik einer primären oder sekundären Hypertonie bei Patienten mit Typ 1 Diabetes. Hiermit kann auch eine „Weißkittel“-Hypertonie diagnostiziert und eine unnötige anithypertensive Therapie bei den jungen Patienten vermieden werden.

4.1.5 Fundusuntersuchung

Die diabetische Retinopathie ist die Hauptursache einer erworbenen Blindheit in den meisten industrialisierten Ländern [National Society to Prevent Blindness 1980]. Obwohl sich die Prognose in den letzten Jahren auf Grund der Fortschritte der Lasertherapie und vitreoretinalen Chirurgie deutlich verbessert hat, stellt die Früherkennung und rechtzeitige Therapie der diabetischen Retinopathie den besten Weg zur Vermeidung eines Visusverlustes dar [Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group 1991]. Die Methoden zur Untersuchung des Augenhintergrundes, die heutzutage zur Verfügung stehen, sind die direkte und die indirekte Ophthalmoskopie, die Pollaroid-, 35-mm Film- und digitale Photographie (Fundus-Photographie) sowie die Fluoreszenz-Angiographie.

Die **direkte Ophthalmoskopie** ist die kostengünstigste und am häufigsten angewandte Methode zur Untersuchung des Augenhintergrundes. Mit dieser Methode ist jedoch nur die Untersuchung eines kleinen Ausschnittes der Retina möglich, während die Abschnitte jenseits der mittleren Peripherie nicht zu beurteilen sind. Bei der Untersuchung sollte als erstes der Nervus opticus, danach die periphere Retina und zum Schluss die Makula überprüft werden. Die Nutzung eines grünen Filters kann bei der Entdeckung neuer Gefäße sowie anderer vaskulären Abnormalitäten hilfreich sein.

Bei der **indirekten Ophthalmoskopie** ist ein größerer Ausschnitt der Retina sichtbar. Methodenbedingt ist jedoch der Vergrößerungsfaktor niedriger, so dass kleine Ver-

änderungen leicht übersehen werden können. Deswegen sollte die Untersuchung am besten in Kombination mit einer Spaltlampe durchgeführt werden, die eine Vergrößerung und eine 3-dimensionale Sicht ermöglicht [Lee 1990]. Die Ausrüstung ist relativ teuer und die Durchführung der Methode erfordert eine spezielle Ausbildung des Untersuchers. Die indirekte Ophthalmoskopie mit einer Spaltlampe stellt die Methode der Wahl dar, wenn Verfahren mit einer Photodokumentation nicht möglich sind.

Alle Verfahren, die eine Photodokumentation beinhalten, bieten den Vorteil der objektiven Befundung der Retina und der besseren Vergleichbarkeit der Befunde im Laufe der Zeit. Die photographische Dokumentation kann darüber hinaus der Qualitätskontrolle der augenärztlichen Untersuchung dienen. Die **Fundusphotographie** kann mit Hilfe einer Kamera in nicht-mydriatischem Zustand erfolgen. Die Untersuchung ist einfach und kosteneffektiv, zeigt aber eine sehr hohe intra- und interindividuelle Untersucher-Variabilität [Milton 1977]. Die Interpretation der Ergebnisse kann durch aufnahme-bedingte Reflexe und Artefakte erschwert werden. Dies ist häufig auch ein Problem bei der Untersuchung junger Patienten [Buxton 1991]. Andererseits ist die mydriatische Photographie die Methode der Wahl für die Beurteilung der diabetischen Retinopathie. Zur Zeit gibt es jedoch keine Einigkeit bezüglich der Anzahl der Bildausschnitte, die untersucht werden müssen, damit eine Klassifizierung der Befunde möglich ist [Moss 1989]. Allgemein durchgesetzt hat sich ein siebenteiliger Bildausschnitt, jeweils im Blickwinkel von 30° in stereoskopischer Ausführung aufgenommen. Die Klassifizierung der Befunde erfolgt nach dem modifizierten Airlie House System [Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group 1991a]. Diese Methode hat den Nachteil, dass sie schwer zu erlernen und zeitaufwendig ist. Eine Alternative dazu stellt ein Verfahren dar, bei dem der hintere Augenpol in 4 Abschnitte unterteilt wird (nasaler Abschnitt, Bereich des N. opticus, Bereich der Makula, temporaler Abschnitt) [Retinopathy Working Party 1991]. Neuere Methoden, die auf der digitalen Photographie beruhen und mit Computerprogrammen kombiniert sind, bieten weitere Möglichkeiten zur Diagnostik der diabetischen Retinopathie [Sinthanayothin 2002, Gardner 1996, Shiba 2002]. Diese Methoden sind Untersucher-unabhängig, liefern eine bessere Photo-Qualität als Pollaroid-Filme [Ryder 1998] und eine Bildqualität, die vergleichbar mit der von 35-mm Film Photographien ist [George 1998]. Darüber hinaus erfolgt die Klassifizierung der Befunde programmgesteuert. Die Präzision dieser Verfahren ist in einzelnen Studien getestet worden. Sie zeigen eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität (93.1 Prozent) für die Entdeckung von harten Exsudaten [Gardner 1996], eine Sensitivität von 77.5 Prozent und eine Spezifität von 88.7 Prozent für Hämorrhagien und Mikroaneurysmen [Sinthanayothin 2002]. Diese vielversprechenden Verfahren sind jedoch noch nicht in größeren Patienten-Kollektiven eingesetzt worden und zur Zeit nur in den Händen der wenigen Spezialisten anwendbar.

Die **Fluoreszenz-Angiographie** ist eine sehr sensitive Untersuchungsmethode [Mallone 2001], die nicht nur die frühesten morphologischen Veränderungen, die sogenannten Mikroaneurysmen, sondern auch funktionelle Veränderungen, wie kapillare Fluoreszein-Leckagen, erfassen kann. Bei der Untersuchung werden 0.1 ml pro kg Körpergewicht Fluoreszein intravenös verabreicht, anschließend erfolgen Photographien in Mydriasis in Abstand von 1.5 Sekunden mit einer Fundus-Kamera. Etwa 10 Prozent der Patienten entwickeln vorübergehend eine Übelkeit (Nausea) 20 bis 30 Sekunden nach der Injektion, die bis zu einer Minute dauern kann. Eine langsamere Injektion des Fluoreszeins über 2 bis 3 Sekunden kann diese Nebenwirkung mildern. Auch bei der langsameren Injektion reicht die Anflutung des Farbstoffs zur sicheren Beurteilung der Angiographie aus. Auf Grund ihrer hohen Sensitivität ist die Fluoreszenz-Angiographie eine exzellente Methode für Forschungszwecke und Studien. In der klinischen Routine ist sie die Untersuchungsmethode der Wahl, wenn Entscheidungsschwierigkeiten für den Beginn oder Verlauf einer geplanten Lasertherapie bestehen. Mit der Fluoreszenz-Angiographie sind perifoveoläre Kapillarverschlüsse erkennbar und Makulaödeme sowie intraretinale mikrovaskuläre Abnormalitäten, sog. IRMAs, von Neovaskularisationen gut zu differenzieren.

Im Rahmen der Berliner Retinopathie-Studie wurde die Fluoreszenz-Angiographie zur Beurteilung von Veränderungen im Augenhintergrund bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes routinemäßig eingesetzt. Mit Hilfe dieser Methode konnten die frühesten Veränderungen, d.h. Mikroaneurysmen, erfasst werden. Diese sind das Resultat von fokalen Thrombosen mit Ausbildung von Gefäßverschlüssen in Bereichen kapillärer Hypoperfusion in der Makularegion [Kern 1990] und charakterisieren das Stadium der beginnenden Retinopathie [Burger 1986]. Alle Patienten in der Berliner Retinopathie-Studie entwickelten solche Veränderungen nach einer Diabetesdauer von spätestens 18 Jahren [Burger 1986]. Basierend auf den Auswertungen zahlreicher retinaler Untersuchungen mit mehr als 2000 Fluoreszenz-Angiographien bei 494 Patienten zwischen 1977 und 1997 konnte nachgewiesen werden, dass eine beginnende Retinopathie im Median 9.7 Jahre nach Diabetesbeginn zu erwarten ist. Eine Hintergrund-Retinopathie, die durch eine Störung der Blut-Retina-Schranke mit Ausbildung von harten und weichen Exsudaten sowie Hämorrhagien gekennzeichnet ist, tritt im Median 14.6 Jahren nach der Diabetes-Manifestation auf. Die Wahrscheinlichkeit für eine Hintergrund-Retinopathie nach 18 Jahren Diabetesdauer beträgt 70 Prozent [Danne 1997a]. In einer Studie von Holl et al. wurde mit Hilfe der Fundusphotographie die mittlere Erwartungsdauer in Bezug auf das Auftreten einer Hintergrund-Retinopathie bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mit 16.6 Jahren berechnet [Holl 1998]. Die Ergebnisse der Berliner und der Ulmer Studie stimmen weitgehend überein. Die geringfügigen Unterschiede hin-

sichtlich der mittleren Erwartungsdauer für das Auftreten der Hintergrund-Retinopathie könnten sowohl durch methodische Differenzen bezüglich der retinalen Untersuchungen als auch durch die unterschiedliche langfristige Stoffwechsellage der beiden Kohorten erklärt werden. Parallel und ergänzend zur Fluoreszenz-Angiographie wurde das Stadium der beginnenden Retinopathie in den vorliegenden Studien auch durch ophthalmoskopische Untersuchungen mit dilatierter Pupille erfasst. Hierbei konnte gezeigt werden, dass mit der Ophthalmoskopie eine Hintergrund-Retinopathie erst sechs Jahre später (im Median nach 21.1 Diabetesjahren) als mit der Fluoreszenz-Angiographie entdeckt werden kann [Danne 1997a]. Dieser Befund unterstreicht die Schwäche der direkten Ophthalmoskopie als Routine-methode zur Früherkennung von retinalen Veränderungen bei jungen Patienten mit Diabetes. Das Stadium der proliferativen Retinopathie, das durch Neovaskularisationen gekennzeichnet ist und zur Hämorrhagien und Netzhautablösung mit der Gefahr des Visusverlustes führen kann, kann nach 30 Jahren der Erkrankung bei bis zu 70 Prozent der Patienten mit Diabetes-Manifestation im Kindesalter vorkommen [Orchard 1990]. Der jüngste Patient mit proliferativen Veränderungen in der Berliner Retinopathie-Studie war 17 und der in einer norwegischen nationalen Studie 21 Jahre alt [Joner 1992].

In den vorliegenden sowie in weiteren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass bei präpubertären Patienten selten retinale Veränderungen auftreten [Danne 1998, Joner 1992, Donaghue 1997], dass jedoch die Entwicklung einer beginnenden Retinopathie durch die Pubertät akzeleriert werden kann [Kordonouri 1996, Danne 1997a, Bonney 1995, Goldstein 1993]. Im Rahmen der DCCT Studie haben neueste Auswertungen der Augenbefunde bei 1613 Patienten mit einer Diabetesdauer unter 5 Jahren bei der Erstuntersuchung gezeigt, dass 54 Prozent dieser Patienten bereits eine Retinopathie zu diesem Zeitpunkt hatten [Mallone 2001]. Dieses erstaunliche Ergebnis bei den erwachsenen Diabetes-Patienten wird von zahlreichen Studien bei pädiatrischen Patienten nicht bestätigt [Burger 1986, Joner 1992], vor allem wenn die Patienten eine gute Stoffwechsellage aufweisen [Bonney 1995].

Wie auch zur Früherkennung einer diabetischen Nephropathie werden bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes zur Entdeckung früher Veränderungen im Augenhintergrund jährliche Untersuchungen ab dem Alter von 11 Jahren oder nach einer Diabetesdauer von 5 Jahren empfohlen [Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie 1998, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes 2000]. Die Untersuchungen sollten immer in Mydriasis erfolgen. Diagnostische Verfahren, die eine Photodokumentation ermöglichen, sind spätestens beim ophthalmoskopischen Nachweis minimaler Veränderungen erforderlich. Minimalforderung ist eine stereoskopische Spaltlampenuntersuchung durch einen erfahrenen und mit diesem Krankheitsbild vertrauten Ophthalmologen.

Beim Auftreten retinaler Veränderungen sollte eine Verbesserung der glykämischen Stoffwechsellage angestrebt werden, da hierdurch Regression bzw. ein Rückgang der Progression der diabetischen Retinopathie möglich ist [The DCCT Research Group 1993, Mallone 2001, White 2001]. Da bei jungen Patienten mit einer diabetischen Retinopathie mehrfach erhöhte LDL-Cholesterin- und Triglyzeride- sowie erniedrigte HDL-Cholesterin-Werte gefunden wurden [Weber 1986, Lloyd 1995, Kordonouri 1996a], sollte der Fettstoffwechsel der betroffenen Patienten besonders sorgfältig untersucht und beobachtet werden. Bislang stehen jedoch keine longitudinalen Interventionsstudien bei pädiatrischen Patienten zur Verfügung, die den Effekt einer Therapie mit lipidsenkenden Medikamenten auf die Weiterentwicklung der Retinopathie belegen können. Ein weiterer Faktor, der einen ungünstigen Einfluss auf die Entwicklung und Progression einer diabetischen Retinopathie hat, ist das Rauchen [Marshall 1993]. Deswegen sollten Aufklärungsgespräche mit den Jugendlichen mit dem Ziel geführt werden, der Gefährdung durch das Rauchen vorzubeugen oder bestehende Rauchgewohnheiten günstig zu beeinflussen.

4.1.6 Weitere Untersuchungen

Ergänzend zu den oben genannten diagnostischen Prozeduren spielen Untersuchungen wie Dünndarm-Biopsie und Sonographie der Schilddrüse eine wesentliche Rolle bei der Erkennung und Diagnose primärer Komorbiditäten des Typ 1 Diabetes im Kindesalter. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen können das Vorliegen einer Erkrankung nachweisen oder zusätzliche Informationen liefern, die Entscheidungen für therapeutische Interventionen unterstützen können.

Die **Dünndarm-Biopsie** erfolgt im Kindesalter in Narkose und ist in den Händen von Spezialisten eine mit einer niedrigen Komplikationsrate einhergehende Untersuchungsmethode [Magliocca 2001]. Sie kann entweder mit einer Biopsiekapsel oder mit einer endoskopischen Zangenbiopsie durchgeführt werden. Die Probenentnahme sollte primär im distalen Duodenum erfolgen, Abnormalitäten wurden allerdings auch im Bereich des Bulbus duodeni beschrieben [Vogelsang 2001]. Die Dünndarmschleimhaut kann sofort nach der Biopsie durch lupenmikroskopische Betrachtung und bei senkrechter Schnittführung anschliessend histopathologisch beurteilt werden.

Typischerweise zeigt die Stereomikroskopie eine flache Schleimhaut, die mit ihren fehlenden blatt-/fingerförmigen Zotten in der Aufsicht mosaikartig erscheint. Histologisch fehlt die

reguläre Mukosastruktur. Die Zotten sind abgeflacht oder fehlen, zeigen irreguläre kuboide Enterozyten mit pyknotischen Kernen, ratifizierte Bürstensäume sowie vermehrte intraepitheliale Lymphozyten [Marsh 1995]. Das Bild der sogenannten „crypt-hyperplastic villous atrophy“ ist typisch für die Zöliakie, aber nicht krankheitsspezifisch. Es kann auch bei transienter Glutenintoleranz bei Säuglingen oder Kindern vor dem 2. Lebensjahr, Kuhmilchintoleranz, post-enteritischem Syndrom, Lambliasis, zellulärem Immundefekt, Graft-versus-Host-Reaktion oder Kwashiorkor vorkommen [Ament 1972, Barnes 1973, Fontaine 1975, Bender 1996]. Neuere Studien deuten darauf hin, dass die Diagnose durch die Auswertung zusätzlicher endoskopischer Marker, wie mosaikartiges Muster, muschelförmige Duodenalfalten [Dickey 2001, Ravelli 2001] oder Anzahl der IEL pro 20 Enterozyten [Goldstein 2001, Taylor 1988], untermauert werden kann.

Das Expertenkomitee der ESPGAN empfiehlt beim klinischen oder laborchemischen Verdacht auf Zöliakie die Durchführung einer Dünndarm-Biopsie [Walker-Smith 1990]. Zur Diagnose ist der Nachweis eines Schleimhaut-Umbaus bei einem Kind mit den Zeichen einer Malabsorption unter glutenhaltiger Kost und ein Ansprechen der klinischen Symptomatik nach Einführen einer strengen gluten-freien Ernährung ausreichend. Liegt im weiteren Verlauf der Erkrankung eine Normalisierung der immunologischen Parameter (EmA, Gliadin- und tTG-Antikörper) vor, kann auf eine zweite Biopsie verzichtet werden. Bestehen diagnostische Unklarheiten, insbesondere bei ohne Biopsie anbehandelten Patienten, bei Patienten mit Nachweis einer Schleimhautatrophie vor dem 8. Lebensmonat und bei der von Patienten/Eltern vorgebrachten Frage einer transienten glutensensitiven Enteropathie, sind Rebiopsien nach erneuter Gluten-Exposition indiziert. Die Reexposition sollte nicht vor dem 5. Lebensjahr erfolgen, um Zahnschmelzdefekte zu vermeiden. Dieses diagnostische Vorgehen wird auch von amerikanischen Gastroenterologen progagiert und empfohlen [Trier 1998]. Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes und immunologischen Zeichen einer Zöliakie, wie positiven Antikörpern, aber mit einem normalen oder atypischen Befund bei der initialen Dünndarm-Biopsie ist jedoch das diagnostische Prozedere noch nicht geklärt. Es wird generell empfohlen, dass die Untersuchung wiederholt werden sollte [Holmes 2001]. Der Zeitpunkt für eine Rebiopsie ist jedoch nicht festgelegt. Er sollte auf jeden Fall unter Berücksichtigung weiterer Parameter, wie z.B. dem Eintreten Zöliakie-assoziiertes klinischer oder laborchemischer Symptomen und/oder unerklärbarer Blutzuckerschwankungen mit schweren Hypoglykämien, geplant werden.

Der Einsatz der **Schilddrüsen-Sonographie** bei der Diagnostik einer Autoimmun-Thyreoiditis hat sich in den letzten Jahren zunehmend etabliert. Mit Hilfe dieser nicht-invasiven Untersuchung kann einerseits die Größe der Drüse bzw. das Vorliegen einer

Struma beurteilt, andererseits können Hinweise auf eine Funktionsstörung geliefert werden. Bisherige Studien haben gezeigt, dass sonographische Abnormalitäten mit dem Schweregrad der funktionellen Veränderungen korrelieren [Hayashi 1986, Sostre 1991]. Folgende sonographische Muster wurden bei Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis beschrieben: Grad 1: diffus-vergrößerte Schilddrüse mit einer normalen Echogenität; Grad 2: multiple hypoechogene Herde, die zwischen Gewebe mit einer normalen Echogenität liegen; Grad 3: vergrößerte Schilddrüse mit diffuser aber milder Hypoechogenität (hypoechogener als normale Schilddrüse, aber weniger hypoechogen als der M. Sternomastoideus); Grad 4: vergrößerte Schilddrüse mit diffuser und ausgeprägter Hypoechogenität, die der vom M. Sternomastoideus entspricht oder sogar intensiver ist [Sostre 1991]. Zur Beurteilung der Schilddrüsengröße im Kindes- und Jugendalter sind alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte erforderlich. Ausserdem ist die Schilddrüsengröße von der Jodsubstitution abhängig. Daher sind Informationen über die Jodversorgung des Patienten- und Referenzkollektivs von Bedeutung. Zur Beurteilung der sonographischen Befunde der Patienten mit Typ 1 Diabetes wurden in den vorliegenden Studien die Schilddrüsenvolumina von Berliner Schulkindern und Jugendlichen ohne Jodmangel als Referenzwerte genommen [Liesenkötter 1997].

In einer longitudinalen Beobachtungsstudie bei 16 Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes und positiven Schilddrüsen-Antikörpern wurde festgestellt, dass sich sonographische Abnormalitäten (d.h. Schilddrüsenvergrößerung, typisches hypoechogenes Muster) bei 8 dieser Patienten im Median 3.4 Jahre (Bereich 2 bis 6 Jahre) nach dem ersten Nachweis von Antikörpern entwickelten. Sechs von 8 Patienten (75 Prozent) hatten zu diesem Zeitpunkt erhöhte TSH-Werte. Bei den übrigen 8 Patienten wurde nach einer Beobachtungsdauer von 5.5 Jahren (Bereich 5-10 Jahre) keine sonographische Abnormalität und keine TSH-Erhöhung beobachtet [Kordonouri 2002a]. Solche Veränderungen in Form eines typischen inhomogenen, echoarmen sonographischen Musters wurden von Roth et al. bei 68 Prozent der Kinder und Jugendlichen mit einer Autoimmun-Thyreoiditis beschrieben [Roth 1997]. In einem Kollektiv von 47 erwachsenen Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis fanden Sostre und Reyes, dass die Schilddrüsen-Antikörper- und TSH-Werte sowie die Schilddrüsenvolumina desto höher waren, je auffälliger das sonographische Muster (Grad 1 bis Grad 4) war [Sostre 1991]. Eine klinische Hypothyreose war ebenfalls mit einem höheren Schweregrad der sonographischen Befunde assoziiert.

Eine Auswertung sonographischer Untersuchungen bei 2322 Patienten hat gezeigt, dass ohne diese Untersuchung die Diagnose einer Autoimmun-Thyreoiditis bei mehr als der Hälfte der Patienten verpasst worden wäre (67 von 123 Patienten), da die peripheren Schild-

drüsenhormone keine Abnormalitäten zeigten [Nordmeyer 1990]. Andererseits konnte auf Grund des fehlenden hypoechogenen Musters das Vorliegen einer Autoimmun-Thyreoiditis bei 1962 Patienten ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend kann der Einsatz der nicht-invasiven Schilddrüsen-Sonographie sehr hilfreich für die Diagnostik einer Autoimmun-Thyreoiditis sein. Vor allem bei Patienten mit Typ 1 Diabetes und positiven Schilddrüsen-Antikörpern kann das sonographische Bild der Schilddrüse ausschlaggebend zur Entscheidung für eine therapeutische Intervention beitragen.

4.2 Einflussfaktoren auf den Verlauf des Diabetes mellitus bei Kindern

4.2.1 Faktoren bei Manifestation

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeiten haben gezeigt, dass Kinder und Jugendliche zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation des Typ 1 Diabetes eine gesteigerte Autoimmunität aufweisen. Diese richtet sich nicht nur gegen β -Zell-spezifische Antigene sondern auch gegen weitere organspezifische (Schilddrüse, Gliadin) oder allgemeine Antigene (z.B. 20S-Proteasom oder anti-nukleäre Antigene).

Wie erwartet lag bei der Mehrheit der Patienten (88 Prozent) bei Manifestation des Typ 1 Diabetes mindestens einer der krankheits-spezifischen Autoantikörper vor [Kordonouri 2002c]. Eigene und weitere Ergebnisse dokumentieren jedoch, dass es auch Kinder und Jugendliche gibt, die bei Erkrankungsmanifestation keinen dieser Antikörper aufweisen [Libman 1998, Kordonouri 2001a]. Entsprechend der aktuellen Einteilung der Diabetesformen würden diese Patienten einen „idiopathischen“ Typ 1 Diabetes haben. In den vorliegenden Untersuchungen waren Patienten ohne Antikörper signifikant älter bei Manifestation der Erkrankung (im Median 12.3 Jahre) als diejenigen, die mindestens einen positiven diabetes-spezifischen Autoantikörper aufwiesen (medianes Alter bei Manifestation 8.2 Jahre) [Kordonouri 2001a]. Es konnte jedoch kein Unterschied hinsichtlich der klinischen Präsentation (d.h. Häufigkeit der Ketoazidose, Höhe des Blutzucker- oder HbA1c-Wertes) bei der Manifestation festgestellt werden. Darüber hinaus hatten Patienten ohne Antikörper eine vergleichbare Dauer der Remissionsphase, definiert als täglicher Insulinbedarf geringer als 0.5 Einheiten pro kg Körpergewicht, als solche mit mindestens einem Antikörper. Der Insulinbedarf und die mittlere Stoffwechsellage (HbA1c) während der ersten 5 Jahre der Erkrankung waren in beiden Gruppen ebenfalls vergleichbar. Diese Daten unterstreichen,

dass das Fehlen von diabetes-spezifischen Autoantikörpern bei nicht-adipösen Kindern und Jugendlichen mit einer typischen klinischen Symptomatik zum Zeitpunkt der Manifestation nicht gegen das Vorliegen eines Typ 1 Diabetes spricht. Longitudinale Beobachtungen bezüglich des Auftretens von diabetes-bedingten Folgeerkrankungen bei Patienten ohne die typischen Antikörper liegen noch nicht vor.

Es ist mehrfach berichtet worden, dass diabetes-spezifische Autoantikörper im Serum der Patienten auch während mehrerer Jahre nach Manifestation der Erkrankung nachgewiesen werden können [Batstra 1997, Yokota 1996]. Yokota et al. fanden, dass pädiatrische Patienten in Japan mit Typ 1 Diabetes und positiven GADA 3 Jahre nach Diabetes-Manifestation höhere C-Peptid-Werte hatten als solche ohne GADA zu diesem Zeitpunkt [Yokota 1996]. Patienten mit einer lang anhaltenden GADA-Positivität (bis zu 5 Jahre Diabetesdauer) waren bei Manifestation des Diabetes älter als solche, bei denen die GADA während dieser Zeit verschwanden. Dieser Befund konnte allerdings sowohl im Rahmen einer vergleichbaren Studie bei den Berliner Patienten [Kordonouri 1996b] als auch bei einem größeren belgischen Patientenkollektiv [Batstra 1997] nicht bestätigt werden. Es wird diskutiert, dass diese Diskrepanz durch den unterschiedlichen ethnischen Hintergrund der untersuchten Kohorten erklärbar ist, da japanische Patienten mit Typ 1 Diabetes andere genetische Charakteristika aufweisen als Kaukasier [Kawabata 2002]. Bei älteren Patienten mit Diabetes kann die Anwesenheit von GADA auf das Vorliegen eines latenten Autoimmun-Diabetes der Erwachsenen (LADA) hinweisen [Wroblewski 1998, Ruige 1997, Bruno 1999]. Der Pathomechanismus, der dieser anfänglich eher mild verlaufenden Form des Diabetes (Insulinbehandlung nicht von Anfang an notwendig) zu Grunde liegt, scheint dem des Typ 1 Diabetes sehr ähnlich zu sein [Pozzilli 2001]. Es wird vermutet, dass eine sehr langsame immunologisch-bedingte Destruktion der β -Zellen bei genetisch-prädisponierten Personen stattfindet, die erst im Erwachsenenalter zu einer Erschöpfung der Inselzellen mit dem daraus folgenden Insulinmangel führt. Ob solche Diabetesformen ihre klinische Manifestation im Kindes- bzw. Jugendalter haben, kann zur Zeit nur spekulativ diskutiert werden.

Die Anwesenheit weiterer nicht diabetes-spezifischer Antikörper im Serum von Patienten mit Typ 1 Diabetes ist in mehreren Studien gezeigt worden. Diese sind Antikörper gegen Schilddrüsen-Antigene, Gliadin, Parietalzellen oder Nebennierenantigene gerichtet [Yokota 1998, De Block 2001, Jaeger 2001]. Wir fanden, dass zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation des Diabetes 17 Prozent der Patienten mindestens einen Schilddrüsen-, 20 Prozent ANA und 22 Prozent Anti-20S-Proteasom-Antikörper aufwiesen [Kordonouri 2002c]. Longitudinale Beobachtungen dieser Patienten konnten jedoch keine Beziehung zwischen der Autoimmunitätslage bei Manifestation und dem klinischen Verlauf des Diabetes feststellen.

Patienten mit positiven Anti-TPO und ANA bei Diabetes-Manifestation hatten jedoch ein erhöhtes Risiko, während der ersten 5 Diabetesjahren eine Autoimmun-Thyreoiditis mit sonographischen Abnormalitäten oder sogar mit einer subklinischen Hypothyreose zu entwickeln [Kordonouri 2002c].

Ein Parameter, der den langfristigen Verlauf der Erkrankung im Kindes- und Jugendalter beeinflusst, scheint das Alter bzw. der Pubertätsstatus zum Zeitpunkt der Manifestation zu sein. Wir fanden, dass Patienten mit Diabetes-Manifestation während oder nach der Pubertät einen günstigeren langfristigen Diabetesverlauf mit niedrigeren HbA1c-Werten und Insulindosierungen aufwiesen als solche mit Diabetes-Manifestation vor der Pubertät [Kordonouri 1998]. Dies wurde insbesondere nach den ersten 6 Erkrankungsjahren deutlich. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen könnte die höhere Restinsulinsekretion bei Manifestation des Diabetes sein, die bei älteren Kindern häufiger gesehen wird als bei jüngeren [Wallensteen 1988]. Es wird angenommen, dass die Entwicklung des Diabetes um so rascher fortschreitet je jünger die Kinder bei klinischer Manifestation der Erkrankung sind [Bonfanti 1998, Buyukgebiz 2001]. Somit könnte auch das Phänomen erklärt werden, dass sich jüngere Kinder häufiger im Status einer Ketoazidose bei Manifestation des Diabetes präsentieren als ältere [Pinkey 1994a].

Kinder mit Diabetes sind zum Zeitpunkt der Manifestation im Mittel größer als ihre Gleichaltrigen [Danne 1997, Bognetti 1998, Holl 1998a, Donaghue 2002]. Als Erklärung dafür wird eine Wachstumsbeschleunigung während der prädiabetischen Phase diskutiert. Diese entsteht durch eine kompensatorisch vermehrte Produktion von Wachstumsfaktoren wie z.B. IGF-1 (insulin-like growth factor-1) auf Grund des progredienten Insulinmangels [Bognetti 1998]. In vielen Studien wurde jedoch gezeigt, dass dieser Wachstumsvorsprung im weiteren Verlauf der Erkrankung nicht aufrechterhalten werden kann [Mallone 1993, Salerno 1997, Bognetti 1998] und dass Kinder mit Diabetes sogar am Ende der Wachstumsphase an Endgröße verlieren [Danne 1997]. Dieser Verlust an Wachstum ist in Verbindung mit einer ungünstigen langfristigen Stoffwechsellage gebracht worden [Danne 1997, Ahmed 1998, Bognetti 1998]. Eine jüngere Auswertung der Wachstumsdaten von australischen pädiatrischen Patienten hat jedoch gezeigt, dass der Verlust an Wachstumsgeschwindigkeit während der ersten 5 Jahre der Erkrankung bei den Patienten mit Diabetes-Manifestation im Zeitraum von 1991 bis 1995 nicht mehr vorkam [Donaghue 2002]. Diese Patienten konnten ihren initialen Wachstumsvorsprung gegenüber gleichaltrigen Referenzpersonen weiterhin beibehalten, während die Patienten mit Diabetes-Manifestation zwischen 1974 und 1990 ihren Wachstumsvorsprung während einer vergleichbaren Diabetesdauer verloren hatten. Dies könnte das Resultat von

Verbesserungen im Bereich der Diabetes-Therapie und Stoffwechselmonitoring sein, die in den letzten 10 bis 15 Jahren erzielt worden sind.

4.2.2 Langzeit-Stoffwechseleinstellung

Spätestens nach der Veröffentlichung der Ergebnisse der amerikanischen DCCT-Studie gibt es keinen Zweifel mehr daran, dass eine gute glykämische Langzeit-Stoffwechsellage eine herausragende Bedeutung für die Prävention der diabetischen Mikroangiopathie hat [*The Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993, The Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994*]. Ein Schwellenwert des HbA1c, bei dem es zu einer sprunghaften Änderung des Risikos kommt, konnte in den oben genannten Studien nicht gefunden werden [*The Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1996*]. Daten der Berliner Retinopathie-Studie haben gezeigt, dass das Risiko der Entwicklung einer Retinopathie mit steigendem HbA1c-Wert exponentiell anwächst [*Danne 1994*]. Patienten mit einem Langzeit-HbA1c von über 10 Prozent entwickelten im Median 13 Jahre früher eine Hintergrund-Retinopathie als diejenigen mit HbA1c-Werten unter 8 Prozent. Krolewski et al. berichteten auch von einem nicht-linearen Modell, das den Zusammenhang zwischen der glykämischen Stoffwechsellage und der Entwicklung einer Mikroalbuminurie beschreibt. Sie fanden eine deutliche Risikozunahme ab einem HbA1c-Wert größer als 8.1 Prozent [*Krolewski 1995*]. Ähnliche Beobachtungen wurden auch in einer 10jährigen prospektiven Studie bei 211 Patienten aus dem Steno Memorial Hospital in Dänemark [*Mathiesen 1995*] gemacht. Im Zusammenhang mit diesen unterschiedlichen Berichten über die Existenz eines Schwellenwertes des Langzeit-HbA1c konnte in einer Studie, bei der die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie bei jungen Patienten durch Nierenbiopsien überwacht wurde, gezeigt werden, dass durch eine Verbesserung der glykämischen Stoffwechsellage eine Retardierung der Progression der morphologischen Veränderungen im Sinne einer beginnenden Nephropathie erzielt werden konnte [*Bangstad 1994*].

Im Jahre 1989 wurden Daten der kinderdiabetologischen Arbeitsgruppe aus Pittsburgh veröffentlicht, die dahingehend interpretiert wurden, dass die Zeit vor der Pubertät für die Entwicklung von sekundären Folgeerkrankungen nicht bedeutsam ist [*Kostraba 1989*]. Diese Ergebnisse wurden inzwischen von nachfolgenden Studien widerlegt [*Burger 1992, Kordonouri 1996, Holl 1998*]. Eine lang dauernde Hyperglykämie vor der Pubertät trägt ebenso, wie die Zeit während und nach der Pubertät, zum Risiko von Folgeerkrankungen bei. Benutzt man statistische Methoden, um die mittleren HbA1c-Werte der präpubertären und postpubertären Diabetesdauer für die Entwicklung einer Retinopathie getrennt zu betrachten, so scheint die Pubertät sogar eine Beschleunigung der Retinopathie-Entwicklung zu bewirken [*Danne 1997a*].

Dabei ist zu berücksichtigen, dass genau in dieser Phase besonders viele Jugendliche keine gute Stoffwechsellage erreichen können [Mortensen 1997, Bryden 2001, Danne 2001a]. Parameter, die das Erreichen einer optimalen Stoffwechsellage in dieser Altersgruppe erschweren können, sind hormonelle Veränderungen sowie psychosoziale Faktoren [Arslanian 1991, Dunger 1991, Bryden 2001, Weinger 2001].

Sowohl internationale Studien als auch eigene Erfahrungen haben gezeigt, dass der Stoffwechseleinstellung während der ersten Diabetesjahre eine ausserordentliche Bedeutung für die langfristige Stoffwechsellage der Patienten zukommt [Danne 1998a, *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group* 1998, Danne 2001a]. Beim Vergleich verschiedener pädiatrischer Diabeteszentren weltweit ergaben sich hochsignifikante Unterschiede im durchschnittlichen HbA1c, auch nach Korrektur von Einflussfaktoren wie Alter, Diabetesdauer oder Geschlecht der Patienten [Mortensen 1997]. Diese Unterschiede liessen sich nicht durch eine Analyse einfacher Variablen, wie verwendete Insulinregimes oder Höhe der Insulindosis, erklären. Auffällig war jedoch, dass in Zentren mit einem überdurchschnittlich guten HbA1c dieser sowohl bei Patienten mit kurzer wie auch mit langer Diabetesdauer nachweisbar war [Danne 2001a]. In der amerikanischen DCCT-Studie konnte durch Beginn einer intensivierten Insulintherapie in den ersten 5 Diabetesjahren die residuale β -Zell-Funktion signifikant stärker erhalten werden. Das führte auch langfristig zu besseren HbA1c-Werten und zu einer niedrigeren Mikroangiopathierate [*The Diabetes Control and Complications Trial Research Group* 1998]. In der Berliner Retinopathie-Studie waren Patienten mit einem guten HbA1c (unter 7.5 Prozent) im ersten Diabetesjahr signifikant seltener von einer Hintergrund-Retinopathie 12 bis 14 Jahre später betroffen als diejenigen mit HbA1c-Werten über 7.5 Prozent [Danne 1998a]. Es scheint daher nahe liegend, dass zur Prävention der diabetes-bedingten Folgeerkrankungen von Beginn an eine möglichst normoglykämische Stoffwechsellage erzielt werden sollte. Das Erreichen dieser optimalen Stoffwechsellage kann jedoch durch das Auftreten schwerer Hypoglykämien mit neurologischen Auffälligkeiten erschwert werden [Becker 2000, Ryan 1999]. Insbesondere bei Kleinkindern, die durch unberechenbare Bewegungs- und Essgewohnheiten sowie einer erhöhten Infektanfälligkeit gekennzeichnet sind und bei denen die Entwicklung der kognitiven Fähigkeiten noch nicht abgeschlossen ist, kann dieses therapeutische Ziel auf Grund des hohen Hypoglykämie-Risikos schwer zu erreichen sein. Daher ist eine gute Schulung der Bezugspersonen und eine kompetente pädiatrisch-diabetologische Betreuung der Betroffenen und ihrer Familien von ausserordentlicher Bedeutung, damit die bestmöglichen therapeutischen Ziele in jeder Altersstufe erreicht werden können.

4.2.3 Blutdruckverhalten

Die arterielle Hypertonie hat einen von der glykämischen Stoffwechsellage unabhängigen Einfluss auf die Entwicklung diabetes-bedingter, sekundärer Komplikationen [Anderson 1993, Parving 1988]. Eine frühzeitige anti-hypertensive Therapie kann die Prognose solcher sekundärer Folgeerkrankungen bei erwachsenen Patienten signifikant verbessern [Julius 2001].

Bisherige Studien haben gezeigt, dass hohe diastolische Blutdruckwerte mit einer erhöhten Inzidenz einer Retinopathie [Chase 1990a] und einer Mikroalbuminurie [Mortensen 1994] einhergehen. Auch bei Jugendlichen können erhöhte Blutdruckwerte zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie im Erwachsenenalter prädisponieren [Barzilay 1992]. In einer Gruppe Jugendlicher und junger Erwachsener (mittleres Alter 18 Jahre) mit Diabetes Typ 1 wurden weiterhin echokardiographische Zeichen einer diabetes-assoziierten Kardiomyopathie dokumentiert, die im engen Zusammenhang mit erhöhten Blutdruckwerten und einer Mikroalbuminurie standen [Kimball 1994]. Da eine Mikroalbuminurie oft bereits während der Pubertät beginnt, ist eine adäquate Überwachung des arteriellen Blutdrucks bei jungen Patienten mit Diabetes zwingend erforderlich. Im Rahmen einer „matched-pairs“ Analyse stellten wir fest, dass bereits 3 Jahre vor dem Auftreten einer Mikroalbuminurie signifikant höhere Blutdruckwerte bei den Jugendlichen mit einer diabetischen Nephropathie vorlagen als bei geschlechts- und altersgleichen Personen ohne Mikroalbuminurie [Kordonouri 1996a]. Ein ähnlicher Anstieg insbesondere des diastolischen Blutdrucks 1 bis 2 Jahre vor dem Auftreten einer klinischen Nephropathie (AER über 300 mg pro Tag) wurde auch bei erwachsenen Patienten in der DCCT-Studie beobachtet, die mit einer intensivierten Insulintherapie behandelt wurden [Thomas 2001].

Darüber hinaus sind erhöhte Blutdruckwerte bei Patienten mit Typ 1 Diabetes und Übergewicht bzw. einer exzessiven Gewichtszunahme während einer intensivierten Insulintherapie beschrieben worden [Purnell 1998, Holl 1999b]. Die tägliche Insulinmenge korrelierte mit der Höhe der Blutdruckwerte, insbesondere der systolischen, in einer Studie mit 354 Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes [Holl 1999b]. Als Erklärung dafür wird der Pathomechanismus einer insulindosis-abhängigen Natriumretention diskutiert [Norgaard 1994]. Auch der Hyperinsulinismus, der sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen mit einer essentiellen Hypertonie in Verbindung gebracht worden ist [Lender 1997], könnte dazu beitragen. Patienten mit Typ 1 Diabetes haben per se eindeutig erhöhte Insulinkonzentrationen in der peripheren Zirkulation, die durch die unphysiologische Applikation des Insulins in das subkutane Fettgewebe und nicht direkt in die portale Zirkulation bedingt sind.

Im Allgemeinen werden zwei Hypothesen zur Ätiopathogenese der Hypertonie bei Patienten mit Typ 1 Diabetes diskutiert [Krolewski 1998]. Die eine favorisiert die Ansicht, dass die arterielle Hypertonie sekundär als Folge einer diabetischen Nephropathie entsteht [Cooper 1998, Mogensen 1999], die andere, dass eine frühzeitig vorhandene Hypertonie erst die renalen Veränderungen mit einem weiteren Blutdruckanstieg im Verlauf bedingt [Mathiesen 1990, Virdis 1994]. Desweiteren wurde postuliert, dass Patienten mit Diabetes eine erhöhte Gefäßvulnerabilität nicht nur der renalen, sondern auch der retinalen Gefäße auf hypertone Blutdruckwerte besitzen. Deren Folge kann eine Retinopathie sein [Stephenson 1995]. Genetische und familiäre Faktoren wie die positive Anamnese für eine Hypertonie scheinen ebenfalls einen Einfluss auf die Entwicklung diabetes-bedingter Komplikationen zu haben [Krolewski 1988]. In Anwesenheit einer chronischen Hyperglykämie tragen sie wesentlich zu einer Erhöhung des individuellen Risikos für Spät komplikationen bei [Krolewski 1998].

Zur Beurteilung des Blutdruckverhaltens ist die regelmäßige Blutdruckmessung bei Patienten mit Typ 1 Diabetes während der ambulanten Vorstellungen ein integraler Bestandteil der klinischen Überwachung. Die Verfolgung des Blutdruckverhaltens (engl. „tracking“) und die Auswertung der Gelegenheitsblutdruckwerte anhand der altersentsprechenden Perzentilen kann eine sehr hilfreiche Methode zur Früherkennung ständiger Blutdruckerhöhungen bzw. eines Hypertonus sein, der zur Entwicklung diabetes-bedingter Spät komplikationen führen kann [Virdis 1994, Stephenson 1995]. Das Monitoring zusätzlicher prädisponierender Parameter wie Familienanamnese, Gewichtszunahme, Zeichen einer beginnenden Nephropathie oder Retinopathie kann hilfreich für den Entscheidungsprozess bezüglich einer therapeutischen Intervention sein.

4.2.4 Assoziierte Erkrankungen

Das gleichzeitige Vorkommen zweier oder mehrerer chronischer Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen ist einerseits mit dem Risiko behaftet, krankheits-spezifische Folgerkrankungen zu bekommen, andererseits einen ungünstigen Einfluss der einen Erkrankung auf den klinischen Verlauf der anderen Erkrankung zu haben. So können bei Patienten mit Diabetes und einer unbehandelten Zöliakie erhebliche Blutzuckerschwankungen und vermehrte Hypoglykämien vorkommen [Iafusco 2000, Kordonouri 2001b, Mohn 2001]. Eine Umstellung auf eine gluten-freie Kost konnte die Hypoglykämiefrequenz in den meisten untersuchten Kollektiven günstig beeinflussen [Acerini 1998, Iafusco 1998, Iafusco 2000]. Ein fehlender Einfluss der diätetischen Intervention auf die glykämische Stoffwechsellage

wurde bei erwachsenen Patienten mit Diabetes berichtet [Kaukinen 1999]. Die niedrige Compliance in diesem Kollektiv könnte eine Erklärung für den fehlenden Einfluss sein.

Eine weitere Komplikation sowohl des Diabetes als auch der Zöliakie kann eine Störung der Größenentwicklung der betroffenen Kinder sein. Die Auswertung der Wachstumsdaten von 178 Patienten mit beiden Erkrankungen aus pädiatrisch-diabetologischen Zentren in Deutschland und Österreich (Universitätskinderklinik Wien) haben gezeigt, dass diese Patienten mit zunehmender Diabetesdauer einen signifikanten Verlust an Körpergröße im Vergleich zu dem gleichaltrigen Referenzkollektiv aufweisen [Kaspers 2001]. Dabei muss berücksichtigt werden, dass es bei dieser Auswertung keine detaillierten Angaben über die Compliance der Patienten vorlagen. Eine günstige Wachstumsentwicklung mit Erreichen der genetischerwarteten Endgröße ist bei Patienten mit Zöliakie dokumentiert worden, die eine gluten-frei Ernährung erhielten [Luciano 2002]. Das strikte Einhalten einer gluten-freien Kost parallel zu den Anforderungen der Diabetes-Therapie scheint jedoch ein großes Problem für viele Jugendliche zu sein. Westman et al. fanden, dass nur 30 Prozent der Patienten mit Diabetes und Zöliakie diese Anforderungen erfüllen konnten [Westman 1999].

Der Einfluss einer gleichzeitigen Autoimmun-Thyreoiditis auf den klinischen Verlauf des Diabetes bei Kindern und Jugendlichen ist bislang noch nicht eindeutig geklärt. Querschnittsuntersuchungen haben keinen signifikanten Unterschied bezüglich der glykämischen Stoffwechsellage oder des täglichen Insulinbedarfs zwischen pädiatrischen Patienten mit positiven und solchen mit negativen Schilddrüsen-Antikörpern gefunden [Holl 1999, Kordonouri 2002b]. Eine longitudinale Beobachtung von 49 Kindern und Jugendlichen mit Diabetes und Autoimmun-Thyreoiditis hat dennoch gezeigt, dass diejenigen Patienten, die eine Thyreoiditis nach Diabetes-Manifestation entwickelten, einen „schwereren“ Diabetesverlauf hatten als Patienten ohne Thyreoiditis [Franzese 2000]. Sie hatten häufiger eine Ketoazidose bei Diabetes-Manifestation, höhere HbA1c-Werte im weiteren Verlauf des Diabetes und sie brauchten mehr Insulin als die Vergleichsgruppe. Darüber hinaus berichteten Fernandez-Soto et al., dass Schwangere mit Typ 1 Diabetes und positiven Anti-TPO vor der Schwangerschaft höhere HbA1c-Werte und einen höheren Insulinbedarf während der Schwangerschaft hatten als Frauen ohne Schilddrüsen-Antikörper [Fernandez-Soto 1997]. Bislang fehlen aber prospektive Interventionsstudien, die den Einfluss einer Therapie mit L-Thyroxin auf die Stoffwechsellage und den exogenen Insulinbedarf von Patienten mit Diabetes untersuchen.

Das Wachstum der Patienten mit Diabetes und Autoimmun-Thyreoiditis scheint durch die Komorbiditäten nicht besonders beeinflusst zu werden [Holl 1999, Kordonouri 2002b]. Es gibt nur

einen Bericht über reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit bei Kindern mit Diabetes, erhöhten TSH-Werten und einer Schilddrüsenvergrößerung [Chase 1990]. In dieser Studie führte eine Therapie mit L-Thyroxin nur bei den präpubertären Kindern zu einer Verbesserung der Wachstumsgeschwindigkeit. Eine Autoimmun-Thyreoiditis tritt bei Patienten mit Typ 1 Diabetes meistens während der zweiten Lebensdekade auf [Holl 1999, Kordonouri 2002b], d.h. in einem Alter, in dem die Wachstumsphase nicht mehr sehr lange besteht. Die Manifestation des Typ 1 Diabetes bei Patienten mit Zöliakie findet hingegen deutlich früher statt (im Mittel 5.5 Jahre) [Kaspers 2002]. Dadurch könnten eventuell die geringen Wachstumsauffälligkeiten bei Patienten mit Diabetes und einer Autoimmun-Thyreoiditis erklärt werden.

Ob das Vorkommen weiterer Autoimmun-Erkrankungen einen Einfluss auf das Auftreten sekundärer Diabetes-Spätkomplikationen bei jungen Patienten hat, ist noch unklar. Bisher liegen keine Studien vor, in denen der Zusammenhang mit Spätkomplikationen untersucht wird. Diese Fragestellung wird daher zukünftig einer der Schwerpunkte unseres Forschungsvorhabens sein.

4.3 Bedeutung der Komorbiditäten für die Langzeitprognose

Die Komorbidität bezüglich weiterer Autoimmunerkrankungen wie Zöliakie und Thyreoiditis bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes birgt nicht nur das Risiko, an den jeweils krankheits-spezifischen Komplikationen zu erkranken, sondern hat auch einen negativen Einfluss auf den klinischen Verlauf des Diabetes, vor allem bei nicht-adäquater Behandlung der Zweiterkrankung. Zöliakie sowie Autoimmun-Thyreoiditis sind durch eine eher unauffällige oder atypische klinische Symptomatik (latent, subklinisch, oligosymptomatisch) bei Patienten mit Typ 1 Diabetes gekennzeichnet, so dass in der Regel nur eine gezielte Diagnostik zu ihrer frühzeitigen Entdeckung führt. Tatsächlich ist eine Unterschätzung der Prävalenzen von Zöliakie und Autoimmun-Thyreoiditis bei Patienten mit Typ 1 Diabetes nicht unwahrscheinlich, wie aus Untersuchungen der letzten Jahrzehnten hervorgeht [Holmes 2001, Cooper 2001].

Die Diskussion um die Notwendigkeit eines Screenings zur Frühdiagnose einer **Zöliakie** bei Patienten mit Typ 1 Diabetes wird zur Zeit sehr lebhaft geführt [Lang-Muritano 1998, Asher 2001, Holmes 2001]. In der aktuellen Literatur wird die Durchführung eines Screenings befürwortet, da nur die diagnostizierte Zöliakie zu einer adäquaten Behandlung führt, mit der die Beseitigung der klinischen Symptomatik, die Stabilisierung der glykämischen Stoffwechsellage und die Prävention der zöliakie-assoziierten Komplikationen erzielt werden

kann. Als Screeningmethode kann die zuverlässige, hoch sensitive aber auch spezifische Bestimmung von endomysialen, tTG- oder Gliadin-Antikörpern im Serum der Patienten dienen. Bei positiven Antikörper-Befunden kann die endgültige Diagnose mit Hilfe einer Dünndarmbiopsie gestellt werden. In einer Kosten-Nutzen-Analyse, die auf den Daten des englischen Gesundheitssystems basierte, wurde gezeigt, dass ein Zöliakie-Screening im 1., 5. und 10. Diabetesjahr mit Bestimmung von EmA und tTG-Antikörpern und mit einer Dünndarmbiopsie bei etwa 5 Prozent der Patienten, bei denen positive Antikörper gemessen werden, £860 pro Patient kosten würde. Die Durchführung dieses Screening-Programms bei allen Patienten ab dem Zeitpunkt der Diabetes-Manifestation und anschließend nach 1, 2, 3, 5 und 10 Jahren Diabetesdauer würde die entsprechenden Kosten auf £950 pro diagnostiziertem Fall erhöhen. Obwohl ein direkter Vergleich sehr schwierig ist, liegen somit die Kosten eines Zöliakie-Screenings deutlich niedriger, als die von anderen nationalen Screening-Programmen wie z.B. denen zur Entdeckung einer kongenitalen Hypothyreose (£14 860), einer zystischen Fibrose (£4 500) oder einer Phenylketonurie (£25 000). Diese Kosten sind den Kosten gegenüberzustellen, die durch eine unbehandelte Zöliakie entstehen, wie z.B. unnötige Untersuchungen und Fehltherapien, Krankenhausbesuche und –Aufenthalte sowie finanzielle und soziale Konsequenzen durch unterbrochene Arbeitstätigkeit.

Die Anwesenheit einer **Autoimmun-Thyreoiditis** bei jungen Patienten mit Diabetes ist ebenfalls mit dem Risiko einer erhöhten Morbidität behaftet. Diese ist mit dem Auftreten einer subklinischen oder klinischen Hypothyreose assoziiert [Dayan 1996, Cooper 2001]. Auch hier haben die Ergebnisse zahlreicher Studien gezeigt, dass die tatsächliche Anzahl der an beiden Erkrankungen, Diabetes und Thyreoiditis, leidenden Patienten eher unterschätzt wird. Ein Screening mit der Bestimmung von Schilddrüsen-Antikörpern, Anti-TPO und Anti-TG, weist eine hohe Sensitivität auf. Die Entscheidung zu einer therapeutischen Intervention kann hingegen nur auf Grund zusätzlicher Auffälligkeiten in den sonographischen Untersuchungen bzw. im Hormonhaushalt getroffen werden. Um eine erhöhte Morbidität durch eine unerkannte subklinische Hypothyreose in der Allgemeinbevölkerung zu vermeiden, wird ein Screening mit Hilfe der TSH-Bestimmung empfohlen, bei Männern nach dem 65. Lebensjahr, bei Frauen nach dem 35. Lebensjahr (alle 5 Jahre), und bei Schwangeren während der ersten pränatalen Untersuchung [Cooper 2001]. Heutzutage gibt es noch keine eindeutigen Richtlinien zum Screening bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes. Die Notwendigkeit der frühzeitigen Erkennung einer Autoimmun-Thyreoiditis ist bei diesem Hochrisiko-Kollektiv jedoch unbestritten.

Treten zwei oder mehrere chronische, z.T. lebenslange, Erkrankungen bei einem Kind oder Jugendlichen auf, darf die enorme psychische Belastung, die diese Situation für die Patienten und die übrige Familie mit sich bringt, als weiterer Faktor nicht unterschätzt werden. Die Diagnose einer Zweiterkrankung kann zu einer erneuten Problematik der Krankheitsakzeptanz führen, die eventuell auch eine Minderung der Therapie-Kompliance und damit Verschlechterung der glykämischen Stoffwechsellage zur Folge haben kann. Eine psychologische Unterstützung und Beratung der Betroffenen und ihrer Familien muss deshalb auf jeden Fall eingeleitet werden.

Das Auftreten einer **diabetes-bedingten Nephropathie** ist die Hauptursache für die im Vergleich zur Gesamtbevölkerung erhöhte Morbidität und Mortalität von Patienten mit Diabetes mellitus [Joner 1991, Wie 1998]. Nach epidemiologischen Studien entwickeln etwa 30 bis 40 Prozent der Patienten durchschnittlich nach einer Diabetesdauer von 15 bis 20 Jahren eine persistierende Proteinurie als Zeichen der diabetes-bedingten Nephropathie, bei etwa einem Drittel dieser Patienten kommt es zu einer terminalen Niereninsuffizienz [Krolewski 1985, Deckert 1991]. Diese Spätkomplikation ist der Grund für den Einsatz einer Nierenersatztherapie bei bis zu 35 Prozent aller niereninsuffizienten Patienten in Amerika, Europa und Australien [Friedmann 1986, Raine 1995, US Renal Data System (USRDS) 1997, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA)1998]. Obwohl die 5-Jahres-Mortalitätsrate nach Beginn einer Nierenersatztherapie bei Patienten mit Diabetes deutlich gesunken ist [Hasslacher 1990], fällt die Prognose insgesamt sehr schlecht aus. Fünf Jahre nach Einführung der Nierenersatztherapie sind weniger als die Hälfte der niereninsuffizienten Patienten mit Typ 1 Diabetes noch am Leben [Koch 1997]. Dieses Ergebnis einer sehr hohen Mortalität beruht auf den kardiovaskulären Ursachen [Koch 1993, US Renal Data System 1997]. Die Einführung der Nierentransplantation als therapeutische Option für die diabetes-bedingte terminale Niereninsuffizienz in den 80er Jahren trug zu einer Verbesserung der Überlebensrate bei [Krakauer 1983, Sutherland 1985]. In den letzten 10 Jahren wurde die kombinierte Pankreas-Nierentransplantation bei niereninsuffizienten Patienten mit Typ 1 Diabetes in spezialisierten Zentren als die Methode der Wahl eingesetzt [Sutherland 1997]. Fortschritte im Bereich der chirurgischen Techniken und der Immunsuppression haben dazu beigetragen, dass die 5-Jahres-Überlebensrate bei nieren- und pankreastransplantierten Patienten mit Typ 1 Diabetes heute über 80 Prozent liegt [Hopt 1994, Kahl 2001, Sutherland 2001]. Mit Hilfe der Pankreas-Transplantation ist das Erreichen einer Normoglykämie und dadurch eventuell eine Verlangsamung des Fortschreitens weiterer mikro- und makrovaskulärer Komplikationen möglich [Biesenbach 2000]. Durch das Erreichen einer normoglykämischen Stoffwechsellage nach einer Pankreas-Transplantation konnte sogar ein Rückgang der histologischen Nierenveränderungen festgestellt werden [Fioretto 1998]. Dies setzt jedoch eine über mindestens 5

Jahre lang anhaltende Normoglykämie und eine Pankreas-Transplantation im Anfangsstadium der Niereninsuffizienz (d.h. ohne Urämie) voraus.

Eine **diabetes-bedingte Retinopathie** kann bereits in der Adoleszenz auftreten und zu einer Gefährdung des Sehvermögens führen [Danne 1997a]. Obwohl proliferative Veränderungen in diesem Alter selten vorkommen [Burger 1986, Kernell 1997], kann es bei einer fehlenden oder lückenhaften Überwachung des Augenhintergrundes zu einer raschen Progression kommen. In einer populationsbasierten epidemiologischen Studie (The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy) bei 634 insulinpflichtigen Patienten mit Diabetes-Manifestation vor dem 30. Lebensjahr wurde eine 14-jährige Progressionsrate von 86 Prozent für eine milde, 37 Prozent für eine proliferative Retinopathie und 26 Prozent für das Auftreten von Makulaödemen gefunden [Klein 1998]. Eine Progression des Retinopathiestadiums war eindeutig mit hohen HbA1c-Werten und diastolischen Blutdruckwerten, eine Regression (17 Prozent) mit niedrigen HbA1c-Werten bei der Ausgangsuntersuchung assoziiert. In einer weiteren amerikanischen Studie wurde gezeigt, dass die Entwicklung einer proliferativen Retinopathie viel häufiger bei den afro-amerikanischen Patienten mit Typ 1 Diabetes (Manifestation vor dem 40. Lebensjahr) als bei den kaukasischen Patienten vorkam [Arfken 1998]. Dieser Unterschied war nicht durch die ethnische Herkunft der Patienten zu erklären, sondern viel mehr durch die häufigere Präsenz weiterer Risikofaktoren wie schlechte Stoffwechsellage und höherer systolischer Blutdruck bei den Afro-Amerikanern.

In einer Schweizer Studie, bei der die Kosten-Effektivität unterschiedlicher Managementstrategien für Patienten mit Typ 1 Diabetes untersucht wurde, konnte gezeigt werden, dass die Einführung eines regelmäßigen Screenings für Retinopathie und Mikroalbuminurie unter Berücksichtigung einer erforderlichen Therapie kostensparend war [Palmer 2000]. Dieses Ergebnis beruhte auf einer reduzierten kumulativen Inzidenz der sekundären Folgeerkrankungen und einer verbesserten Lebenserwartung.

Zusammenfassend treten diabetes-assoziierte Autoimmunerkrankungen häufig bereits im Kindes- und Jugendalter auf und können einerseits den klinischen Diabetesverlauf erschweren, andererseits das Risiko der Patienten erhöhen, an den krankheits-spezifischen Spätfolgen zu erkranken. Die Langzeitfolgen der Zweiterkrankungen sowie des Diabetes werden üblicherweise im Erwachsenenalter diagnostiziert und können die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinflussen. Somit kommt der pädiatrischen Diabetologie eine außerordentliche medizinische und auch gesundheitspolitische Bedeutung zu. Zu den Aufgaben des betreuenden Teams gehört neben einer frühzeitigen Diagnostik von weiteren Autoimmunerkrankungen und Risikofaktoren für diabetes-bedingte Spätfolgen auch eine

sachgerechte und einfühlsame Beratung der Patienten, deren Familien und Betreuungspersonen, mit dem Ziel, Spätfolgen möglichst vorzubeugen oder wenigstens hinauszuzögern, Therapie behindernde Ängste abzubauen und die Patienten zusammen mit ihren Familien zu einem engagierten Diabetesmanagement zu motivieren.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, in Querschnitts- und prospektiven Longitudinalstudien die Diagnostik diabetes-assoziiertes Autoimmunerkrankungen (Autoimmun-Thyreoiditis und Zöliakie, primäre Komorbiditäten) sowie diagnostische Verfahren zur Früherkennung von sekundären Spätkomplikationen (Retinopathie und Nephropathie, sekundäre Komorbiditäten) des Typ 1 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen zu evaluieren.

Mit Hilfe eines Screenings basierend auf der Bestimmung von Zöliakie-spezifischen Antikörpern (EmA, IgA-Gliadin-, IgA-tTG-Antikörper) konnte eine Zöliakie bei ca. zwei Prozent asymptomatischer Kinder mit Typ 1 Diabetes festgestellt werden. Diese Zöliakie-Prävalenz ist höher als in bisherigen Studien in Deutschland berichtet wurde. Dabei erwies sich die Bestimmung von IgA-tTG-Antikörpern als sensitiver für die Entdeckung einer latenten Zöliakie als die von EmA und IgA-Gliadin-Antikörpern.

Untersuchungen mit Hilfe von Schilddrüsen-spezifischen Antikörpern (Anti-TPO, Anti-TG) zeigten, dass bis zu 20 Prozent der Kinder und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes eine Autoimmun-Thyreoiditis aufwiesen. Mädchen mit Diabetes hatten signifikant häufiger Schilddrüsen-Antikörper als Jungen. Eine Schilddrüsen-Autoimmunität konnte bereits bei Diabetes-manifestation oder im späteren Verlauf festgestellt werden. Der Anteil der Patienten mit Antikörper-Positivität stieg mit zunehmendem Alter und war bei den 15 bis 20jährigen Patienten am höchsten. Mit Ausnahme von Kleinkindern fanden sich häufiger positive Werte für Anti-TPO als für Anti-TG. Die Anwesenheit positiver Schilddrüsen-Antikörper war mit höheren TSH-Werten assoziiert. Sehr hohe Anti-TPO-Werte sowie die Koexistenz beider Antikörper, Anti-TPO und Anti-TG, waren prädiktiv für die spätere Entwicklung einer subklinischen Hypothyreose.

Hinsichtlich der sekundären Komorbiditäten konnte anhand von Messungen der glomerulären (Alb, Tf, IgG) und tubulären Marker (NAG, α 1-MG) nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit Diabetes nicht nur eine glomeruläre, sondern auch eine tubuläre renale Dysfunktion vorliegen kann. Eine erhöhte NAG-Urinausscheidung war prädiktiv für die Entwicklung einer Mikroalbuminurie. Bei Patienten mit pathologischer NAG-Exkretion und erhöhten HbA1c-Werten (≥ 9 Prozent), betrug das Risiko innerhalb von fünf Jahren eine Mikroalbuminurie zu entwickeln, 50 Prozent.

Für die Retinopathieentwicklung ist die Stoffwechseleinstellung während der ersten Diabetesjahre von wesentlicher Bedeutung. Patienten mit guten HbA1c-Werten im ersten Diabetesjahr sind signifikant seltener von einer späteren Hintergrund-Retinopathie betroffen als diejenigen mit HbA1c-Werten über 7.5 Prozent. In der Pubertät kommt es zu einer Beschleunigung der Retinopathieentwicklung, so dass dieser Phase eine besondere Bedeutung in der Betreuung zukommt. Weitere Parameter, die bei der Diagnostik, dem Monitoring und dem therapeutischen Management von sekundären Spätkomplikationen bei jungen Patienten mit Typ 1 Diabetes eine große Rolle spielen, sind Blutdruck und Lipidstoffwechsel. Erhöhte Triglyzerid-Werte und erniedrigte HDL-Cholesterin-Werte waren in prospektiven Longitudinalstudien mit der Entwicklung einer Hintergrund-Retinopathie assoziiert. Auch eine Erhöhung des Gesamtrenins geht häufig dem Auftreten einer Hintergrund-Retinopathie bei Jugendlichen voraus.

Insgesamt ist eine frühzeitige Erfassung von primären und sekundären Komorbiditäten bei Kindern mit Typ 1 Diabetes mellitus sowohl für die Prognose der chronischen Erkrankung des einzelnen Kindes als auch zur Prävention langfristig entstehender Kosten im Gesundheitswesen von großer Bedeutung. Hierfür sollten in Kooperation von Pädiatern, Internisten, anderen Fachärzten und Gesundheitsökonomien Betreuungskonzepte erarbeitet und etabliert werden, damit Kinder mit Typ 1 Diabetes mellitus von Anfang an und lebenslang einer kompetenten, multidisziplinären Diabetesbetreuung zugeführt werden.

6 Literatur

1. Abraha A, Schultz C, Konopelska-Bahu T, James T, Watts A, Stratton IM, Matthews DR, Dunger DB. Glycaemic control and familial factors determine hyperlipidaemia in early childhood diabetes. Oxford Regional Prospective Study of Childhood Diabetes. *Diabetic Med* 1999;16:598-604
2. Acerini CL, Ahmed ML, Ross KM, Sullivan PB, Bird G, Dunger DB. Coeliac disease in children and adolescents with IDDM. Clinical characteristics and response to gluten-free diet. *Diabetic Med* 1998;38:38-44
3. Ahmed ML, Connors MH, Drayer NM, Jones JS, Dunger DB. Pubertal growth in IDDM is determined by HbA1c levels, sex, and bone age. *Diabetes Care* 1998;21:831-835
4. Alexander K. Diabetische Angiopathien. *Dtsch Ärzteblatt* 1993;90:3216-3224
5. Allen TJ, Cooper ME, Gilbert RE, Winikoff J, Skinni SL, Jerums G. Serum total renin is increased before microalbuminuria in diabetes. *Kidney Int* 1996;50:902-927
6. Ament ME, Rubin CE. Soy protein - another cause of the flat intestinal lesion. *Gastroenterology* 1972;62:227-234
7. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes (position statement). *Diabetes Care* 1999;22 [Suppl. 1]:S56-S59
8. Amos AF, McCarthy DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabetic Med* 1997;14:S7-S13
9. Anderson J, Rocchini AP. Hypertension in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Clin North Am* 1993;40:93-104
10. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie, Borkenstein M, Holl RW (Sprecher), Lang E, Lange K, Nietzschmann U. Untersuchungen auf diabetische Folgeerkrankungen an Augen, Nieren und Nerven bei pädiatrischen Diabetespatienten. *Diabetologie-Informationen* 1998;20:124-127
11. Arfken CL, Reno PL, Santiago JV, Klein R. Development of proliferative diabetic retinopathy in African-Americans and whites with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:792-795
12. Arslanian SA, Heil BV, Becker DJ, Drash A. Sexual dimorphism in insulin sensitivity in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:920-926

13. Ascher H. Coeliac disease and type 1 diabetes: an affair still with much hidden behind the veil. *Acta Paediatr* 2001;90:1217-1225
14. Atkinson MA, Kaufman DL, Newman D, Tobin AJ, Maclaren NK. Islet cell cytoplasmic autoantibody reactivity to glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1993;91:350-356
15. Atkinson MA, McLaren N. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994;331:1428-1436
16. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA). Disney APS, Russ GR, Walker R, Sheil AGR (Eds). South Anzdata, Adelaide, Australia, 1998
17. Baekkeskov S, Nielsen JH, Marnier B, Bilde T, Ludvigsson J, Lernmark A. Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. *Nature* 1982;298:167-169
18. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, Folli F, Richter-Olesen H, DeCamilli P, Camilli PD. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 1990;347:151-156
19. Baldini IM, Vita A, Mauri MC, Amodei V, Carrisi M, Bravin S, Cantalamessa L. Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997;31:925-935
20. Bangstad HJ, Osterby R, Dahl-Jorgensen K, Berg KJ, Hartmann A, Nyberg G, Frahm Bjorn S, Hanssen KF. Early glomerulopathy is present in young, type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1993;36:523-529
21. Bangstad HJ, Osterby R, Dahl-Jorgensen K, Berg KJ, Hartmann A, Hansen KF. Improvement of blood glucose control in IDDM patients retards the progression of morphological changes in early diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1994;37:483-490
22. Bao F, Yu L, Babu S, Wang T, Hoffenberg EJ, Rewers M, Eisenbarth GS. One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express coeliac disease-associated transglutaminase antibodies. *J Autoimmun* 1999;13:143-148
23. Barbato MP. Thyroid autoantibodies in an Australian community. *Med J Aust* 1978;2:511-512
24. Bardella MT, Trovato C, Cesana BM, Pagliari C, Gebbia C, Peracchi M. Serological markers for coeliac disease: is it time to change? *Dig Liver Dis* 2001;33 [5]:426-431

25. Barnes GL, Townley RR. Duodenal mucosal damage in 31 infants with gastroenteritis. *Arch Dis Child* 1973;48:343-349
26. Barzilay J, Warram JH, Bak M, Laffel LB, Canessa M, Krolewski AS. Predisposition to hypertension: risk factor for nephropathy and hypertension in IDDM. *Kidney Int* 1992;41:723-730
27. Batstra MR, Pina M, Quan J, Mulder P, de Beaufort CE, Bruining GJ, Aanstoot HJ. Fluctuations in GAD65 antibodies after clinical diagnosis of IDDM in young children. *Diabetes Care* 1997;20:642-644
28. Becker DJ, Ryan CM. Hypoglycemia: a complication of diabetes therapy in children. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:198-202
29. Beever K, Bradbury J, Phillips D, McLachlan SM, Pegg C, Goral A, Overbeck W, Feifel G, Smith BR. Highly sensitive assays of autoantibodies to thyroglobulin and to thyroid peroxidase. *Clin Chem* 1989;35:1949-1954
30. Bender SW. Klinik, Diagnostik und Therapie der Zöliakie im Kindesalter. *Verdauungskrankheiten* 1996;3:83-90
31. Biesenbach G, Margreiter R, Konigsrainer A, Bosmuller C, Janko O, Brucke P, Gross C, Zazgornik J. Comparison of progression of macrovascular diseases after kidney or pancreas and kidney transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease. *Diabetologia* 2000;43:231-234
32. Bingley PJ, Bonifacio E, Williams AJ, Genovese S, Bottazzo GF, Gale EA. Prediction of IDDM in the general population: strategies based on combinations of autoantibody markers. *Diabetes* 1997;46:1701-1710
33. Bingley PJ, Bonifacio E, Ziegler AG, Schatz DA, Atkinson MA, Eisenbarth GS. Immunology of Diabetes Society. Proposed guidelines on screening for risk of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:398
34. Boemi M, Leviev I, Sirolla C, Pieri C, Marra M, James RW. Serum paraoxonase is reduced in type 1 diabetic patients compared to non-diabetic, first degree relatives; influence on the ability of HDL to protect LDL from oxidation. *Atherosclerosis* 2001;155:229-235
35. Bognetti E, Riva MC, Bonfanti R, Meschi F, Viscardi M, Chiumello G. Growth changes in children and adolescents with short-term diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1226-1229
36. Bojestig M, Arnqvist HJ, Karlberg BE, Ludvigsson J. Glycemic control and prognosis in type I diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1996;19:313-317

37. Bojestig M, Karlberg BE, Lindstrom T, Nystrom FH. Reduction of ACE activity is insufficient to decrease microalbuminuria in normotensive patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:919-924
38. Bonfanti R, Bazzigaluppi E, Calori G, Riva MC, Viscardi M, Boggetti E, Meschi F, Bosi E, Chiumello G, Bonifacio E. Parameters associated with residual insulin secretion during the first year of disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1998;15:844-850
39. Bonifacio E, Lernmark A, Dawkins RL. Serum exchange and use of dilutions have improved precision of measurement of islet cell antibodies. *J Immunol Methods* 1988;106:83-88
40. Bonifacio E, Lampasona V, Genovese S, Ferrari M, Bosi E. Identification of protein tyrosine phosphatase-like IA2 (islet cell antigen 512) as the insulin-dependent diabetes-related 37/40K autoantigen and a target of islet-cell antibodies. *J Immunol* 1995;155:5419-5426
41. Bonney M, Hing SJ, Fung AT, Stephens MM, Fairchild JM, Donaghue KC, Howard NJ, Silink M. Development and progression of diabetic retinopathy: adolescents at risk. *Diabetic Med* 1995;12:967-973
42. Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as a predictor of cardiovascular mortality in insulin-dependent diabetes mellitus. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:1651-1654
43. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974;30:1279-1283
44. Bottazzo GF, Gleichmann H. Workshop Report. Immunology and diabetes workshops: report of the first international workshop on the standardisation of cytoplasmic islet cell antibodies. *Diabetologia* 1986;29:125-126
45. Brown M, Ahmed ML, Clayton KL, Dunger DB. Growth during childhood and final height in type 1 diabetes. *Diabetic Med* 1994;11:182-187
46. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-820
47. Bruno G, De Salvia A, Arcari R, Borra M, Grosso N, Carta Q, Trovati M, Veglio M, Pagano G. Clinical, immunological, and genetic heterogeneity of diabetes in an Italian population-based cohort of lean newly diagnosed patients aged 30-54 years. Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology. *Diabetes Care* 1999;22:50-55
48. Bryden KS, Peveler RC, Stein A, Neil A, Mayou RA, Dunger DB. Clinical and psychological course of diabetes from adolescence to young adulthood: a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2001;24:1536-1540

49. Burek CL, Rose NR, Guire KE, Hoffman WH. Thyroid autoantibodies in black and white children and adolescents with type 1 diabetes and their first degree relatives. *Autoimmunity* 1990;7:157-167
50. Burger W, Hövener G, Düsterhus R, Hartmann R, Weber B. Prevalence and development of retinopathy in children and adolescents with Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. A longitudinal study. *Diabetologia* 1986;29:17-22
51. Burger W, Hartmann R, Hövener G, Danne T, Weber B. Realistic objectives and rational approaches to the treatment of children and adolescents with diabetes aiming at the prevention of secondary complications. In: Weber B, Burger W, Danne T (Eds). *Structural and Functional Abnormalities in Subclinical Diabetic Angiopathy*. *Pediatr Adolesc Endocrinol*, Vol. 22. Karger, Basel, 1992:210-219
52. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nussle D, Reymond-Berchet C. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991;66:941-947
53. Bürgin-Wolff A, Hadziselimovic F. Screening test for coeliac disease. *Lancet* 1997;349:1843-1844
54. Buxton MJ, Sculpher MJ, Ferguson BA, Humphreys JE, Altman JF, Spiegelhalter DJ, Kirby AJ, Jacob JS, Bacon H, Dudbridge SB. Screening for treatable diabetic retinopathy: a comparison of different methods. *Diabetic Med* 1991;8:371-377
55. Buyukgebiz A, Cemeroglu AP, Bober E, Mohn A, Chiarelli F. Factors influencing remission phase in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:1585-1596
56. Cabrera-Rode E, Diaz-Horta O, Fernandez LE, Carr A, Marquina G, Valiente O, Gonzalez-Suarez RM, Uriarte A. Glycolipids as the major autoantigens of cytoplasmatic islet cell antibodies. *Autoimmunity* 1995;20:145-151
57. Chaillous L, Delamaire M, Martignat L, Maugendre D, Marre M, Mathieu E, Limal JM, Charbonnel B, Allanic H, Sai P. Combined analysis of islet cell antibodies that cross-react with mouse pancreas, antibodies to the M(r) 64,000 islet protein, and antibodies to glutamate decarboxylase in type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1994;17:1115-1123
58. Chan AW, Butzner JD, McKenna R, Fritzier MJ. Tissue transglutaminase enzyme-linked immunosorbent assay as a screening test for celiac disease in pediatric patients. *Pediatrics* 2001;107:E8

59. Chase HP, Garg SK, Cockerham RS, Wilcox WD, Walravens PA. Thyroid hormone replacement and growth in children with subclinical hypothyroidism and diabetes. *Diabetic Med* 1990;7:299-303
60. Chase HP, Garg SK, Jackson WE, Thomas MA, Harris S, Marshall G, Crews MJ. Blood pressure and retinopathy in type I diabetes. *Ophthalmology* 1990a;97:155-159
61. Chiarelli F, La Penna G, Morgese G. Urinary excretion of low-molecular-weight proteins in diabetic children and adolescents. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 1989;18:160-166
62. Chiggeri GM. Proteinuria: definition, mechanisms and clinical value. *Child Nephrol Urol* 1989;9:181-190
63. Chiovato L, Bassi P, Santini F, Mammoli C, Lapi P, Carayon P, Pinchera A. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic and goitrous autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1700-1705
64. Christie MR, Hollands JA, Brown TJ, Michelsen BK, Delovitch TL. Detection of pancreatic islet 64,000 M(r) autoantigens in insulin-dependent diabetes distinct from glutamate decarboxylase. *J Clin Invest* 1993;92:240-248
65. Collin P, Helin H, Mäki M, Hallström O, Karvonen AL. Follow-up of patients positive in reticulin and gliadin antibody tests with normal small biopsy findings. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:595-559
66. Cook J, Daneman D, Spino M, Sochett E, Perlman K, Balfe JW. Angiotensin converting enzyme inhibitor therapy to decrease microalbuminuria in normotensive children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1990;117:39-45
67. Cooper BT, Read AE. Coeliac disease and lymphoma. *QJM* 1987;63:269-274
68. Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998;352:213-219
69. Cronin CC, Feighery A, Ferriss JB, Liddy C, Shanahan F, Feighery C. High prevalence of coeliac disease among patients with insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *Am J Med* 1997;92:2210-2212
70. Cronin CC, Shanahan F. Insulin-dependent diabetes mellitus and coeliac disease. *Lancet* 1997a;349:1096-1097
71. Dahlquist G, Ivarsson S, Lindberg B, Forsgren M. Maternal enteroviral infection during pregnancy as a risk factor for childhood IDDM: a population-based case-control study. *Diabetes* 1995;44:408-413

72. Dahlquist G, Stattin EL, Rudberg S. Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in the prediction of diabetic nephropathy; a long-term follow-up study of childhood onset type-1 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1382-1386
73. Daneman D, Crompton CH, Balfe JW, Sochett EB, Chatziliass A, Cotter BR, Osmond DH. Plasma prorenin as an early marker of nephropathy in diabetic (IDDM) adolescents. *Kidney Int* 1994;46:1154-1159
74. Danne T, Weber B, Hartmann R, Enders I, Burger W, Hövener G. Long-term glycemic control has a non-linear association to the frequency of background retinopathy in adolescents with type I diabetes. Follow-up of the Berlin Retinopathy Study. *Diabetes Care* 1994;17:1390-1396
75. Danne T, Kordonouri O, Wiegand S, Weber B. Notwendigkeit der Berücksichtigung der tatsächlichen Schlafzeit bei der Bewertung des circadianen Blutdruckverlaufs mit der ambulanten 24-h-Blutdruckmessung im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 1995;143:382-384
76. Danne T, Kordonouri O, Enders I, Weber B. Factors influencing growth and weight development in children with diabetes. Results of the Berlin Retinopathy Study. *Diabetes Care* 1997;20:281-285
77. Danne T, Kordonouri O, Hövener G, Weber B. Diabetic angiopathy in children. *Diabetic Med* 1997a;14:1012-1025
78. Danne T, Kordonouri O, Enders I, Hövener G. Monitoring for retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 1998;425 [Suppl.]:35-41
79. Danne T, Kordonouri O, Enders I, Hövener G, Weber B. Factors modifying the effect of hyperglycemia on the development of retinopathy in adolescents with diabetes. *Horm Res* 1998a;50 [Suppl. 1]:28-32
80. Danne T, Kordonouri O. Controversies in the pathogenesis of diabetic angiopathy: which treatment for normotensive adolescents with microalbuminuria and type 1 diabetes? *J Ped Endocrinol Metab* 1998b;11 [Suppl. 2]:347-363
81. Danne T, Engelmann E, Kordonouri O. Diabetic nephropathy in children and adolescents. In: *Diabetic Nephropathy*. Hasslacher C (Ed). John Wiley and Sons Ltd, Sussex, England, 2001: 91-102
82. Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, Lynggaard H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, Daneman D, Dorchy H, Garandeau P, Greene SA, Hoey H, Holl RW, Kaprio EA, Kocova M, Martul P, Matsuura N, Robertson KJ, Schoenle EJ, Sovik O, Swift PG, Tsou RM, Vanelli M, Aman J; for the Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. Persistent differences among centers over 3

- years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidovre Study Group. *Diabetes Care* 2001a;24:1342-1347
83. Davies JE, Postlethwaite RJ, Price DA, Burn JL, Houlton CA, Fielding BA. Urinary albumin excretion in school children. *Arch Dis Child* 1984;59:625-630
84. Davis MD. Diabetic retinopathy. A clinical overview. *Diabetes Care* 1992;15:1844-1874
85. Dayan CM, Londei M, Corcoran AE, Grubeck-Loebenstien B, James RF, Rapoport B, Feldmann M. Autoantigen recognition by thyroid-infiltrating T cells in Grave's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:7415-7419
86. Dayan CM, Daniels GH: Chronic autoimmune thyroiditis. *New Engl J Med* 1996;335:99-107
87. De Block CE, De Leeuw IH, Vertommen JJ, Rooman RP, Du Caju MV, Van Campenhout CM, Weyler JJ, Winnock F, Van Autreve J, Gorus FK. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. The Belgian Diabetes Registry. *Clin Exp Immunol* 2001;126:236-241
88. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A, Mathiesen ER. Natural history of diabetic complications: early detection and progression. *Diabetic Med* 1991;8:S33-S37
89. Deinum J, Ronn B, Mathiesen E, Derkx FH, Hop WC, Schalekamp MA. Increase in serum prorenin precedes onset of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:1006-1010
90. Del Prete GF, Vercelli D, Tiri A, Maggi E, Mariotti S, Pinchera A, Ricci M, Romagnani S. In vivo activated cytotoxic T cells in the thyroid infiltrate of patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol* 1986;65:140-147
91. Diabetes Epidemiology Research International Group. Geographic patterns of childhood insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1988;37:1113-1119
92. Dickey W, Hughes D. Disappointing sensitivity of endoscopic markers for villous atrophy in a high-risk population: implications for coeliac disease diagnosis during routine endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2126-2168
93. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. *Nature Med* 1997;3:797-801
94. Dieterich W, Laag E, Schöpfer H, Volta U, Ferguson A, Gillett H, Riecken EO, Schuppan D. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of coeliac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1-6

95. DiLiberti JH, Lorenz RA. Long-term trends in childhood diabetes mortality: 1968-1998. *Diabetes Care* 2001;4:1348-1352
96. Dittler J, Seidel D, Schenker M, Ziegler AG. GADIA2-combi determination as first-line screening for improved prediction of type 1 diabetes in relatives. *Diabetes* 1998;47:592-597
97. Donaghue KC, Fairchild JM, Chan A, Hing SJ, King J, Howard NJ, Silink M. Diabetes microvascular complications in prepubertal children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:579-585
98. Donaghue KC, Kordonouri O, Chan A, Silink M. Secular trends in growth in diabetes: are we winning? *Arch Dis Child* 2002;88:151-154
99. Dotta F, Anastasi E, Tiberti C, Di Mario U. Autoantigens in type 1 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 1994;17:497-508
100. Drabick JJ, Horning VL, Lennox JL, Coyne PE, Oster CN, Knight RD, Dillard TA, Fuller SA, Damato JJ, Burke DS. A retrospective analysis of diseases associated with indeterminate HIV Western blot patterns. *Mil Med* 1991;156:93-96
101. Dunger DB, Edge JA, Pal R, Taylor AM, Holly JM, Matthews DR. Impact of increased growth hormone secretion on carbohydrate metabolism in adolescents with diabetes. *Acta Paediatr Scand* 1991;377 [Suppl.]:69-77
102. Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991;98:766-785
103. Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic colour fundus photographs-an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991a;98:786-806
104. Elder J, McClelland A, O'Reilly DS, Packard CJ, Series JJ, Shepherd J. The relationship between serum cholesterol and serum thyrotropin, thyroxine and tri-iodothyronine concentrations in suspected hypothyroidism. *Ann Clin Biochem* 1990;27:110-113
105. Ellis EN, Brouhard BH, Lagrone L, Travis LB. Urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in children with type I diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1983;6:251-255
106. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000;355:873-876
107. Feeney SJ, Myers MA, Mackay IR, Zimmet PZ, Howard N, Verge CF, Rowley MJ. Evaluation of ICA512As in combination with other islet cell autoantibodies at the onset of IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:1403-1407

108. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease - active, silent, latent, potential. *Gut* 1993;34:150-151
109. Fernandez-Soto L, Gonzalez A, Lobon JA, Lopez JA, Peterson CM, Escobar-Jimenez F. Thyroid peroxidase autoantibodies predict poor metabolic control and need for thyroid treatment in pregnant IDDM women. *Diabetes Care* 1997;20:1524-1528
110. Ferreira M, Davies SL, Butler M, Scott D, Clark M, Kumar P. Endomysial antibody: is it the best screening test for coeliac disease? *Gut* 1992;33:1633-1637
111. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998;339:69-75
112. Fontaine JL, Navarro J. Small intestinal biopsy in cows milk protein allergy in infancy. *Arch Dis Child* 1975;50:357-362
113. Franzese A, Buono P, Mascolo M, Leo AL, Valerio G. Thyroid autoimmunity starting during the course of type 1 diabetes denotes a subgroup of children with more severe diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1201-1202
114. Friedmann EA. Diabetes with kidney failure. *Lancet* 1986;2:1285
115. Gardner GG, Keating D, Williamson TH, Elliot AT. Automatic detection of diabetic retinopathy using an artificial neural work: a screening tool. *Br J Ophthalmol* 1996;80:940-944
116. Gearing AJH, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today* 1992;14:506-512
117. George LD, Halliwell M, Hill R, Aldington SJ, Lusty J, Dunstan F, Owens DR. A comparison of digital retinal images and 35 mm colour transparencies in detecting and grading diabetic retinopathy. *Diabetic Med* 1998;15:250-253
118. Gerstein H. Cow's milk exposure and type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1994;17:13-19
119. Gillett PM, Gillett HR, Israel DM, Metzger DL, Stewart L, Chanoine JP, Freeman HJ. High prevalence of celiac disease in patients with type 1 diabetes detected by antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Can J Gastroenterol* 2001;15:297-301
120. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A, Zaniboni MG. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. *Lancet* 1992;340:439-443
121. Goldstein DE, Blinder KJ, Ide CH, Wilson RJ, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Eddy M, Hewett JE, Anderson SK. Glycemic control and development of retinopathy in youth-onset insulin-dependent diabetes mellitus. Results of a 12-year longitudinal study. *Ophthalmology* 1993;100:1125-1131

122. Goldstein NS, Underhill J. Morphologic features suggestive of gluten sensitivity in architecturally normal duodenal biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2001;116:63-71
123. Green A, Borch-Johnsen K, Andersen PK, Hougaard P, Keiding N, Kreiner S, Deckert T. Relative mortality of type 1 (insulin-dependent) diabetes in Denmark: 1933-1981. *Diabetologia* 1985;28:339-342
124. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-278
125. Hanafusa T, Pujol-Borrell R, Chiovato L, Russell RCG, Doniach D, Bottazzo GF. Aberrant expression of HLA-DR antigen on thyrocytes in Grave's disease: relevance for autoimmunity. *Lancet* 1983;2:1111-1115
126. Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, Hoier-Madsen M, Jacobsen BB, Hegedus L. Thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 1999;140:512-518
127. Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, Hoier-Madsen M, Hegedu LS, Jacobsen BB, Husby S. High prevalence of coeliac disease in Danish children with type I diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2001;90:1238-1243
128. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klein Chir* 1912;97:219-248
129. Hasslacher C, Borgholte G, Panradl U, Wahl P. Verbesserte Prognose von Typ-I und Typ-II-Diabetikern mit Nephropathie. *Med Klin* 1990;85:643-646
130. Hasslacher C, Danne T, Sawicki PT, Walter H. Frühdiagnose der diabetischen Nephropathie. *Dtsch Ärzteblatt* 1998;95:A51-A53
131. Hay ID. Thyroiditis. A clinical update. *Mayo Clin Proc* 1985;60:836-843
132. Hayashi N, Tamaki N, Konishi J, Yonekura Y, Senda M, Kasagi K, Yamamoto K, Iida Y, Misaki T, Endo K, Torizuka K, Mori T. Sonography of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Ultrasound* 1986;14:123
133. Holl RW, Heinze E, Neumann R, Taub P, Teller WM. 24-hour-blood pressure monitoring in pediatrics: results in healthy children as compared to patients with primary or secondary hypertension as well as diabetes mellitus. *Monatsschr Kinderheilkd* 1994;142:272-278
134. Holl RW, Lang GE, Grabert M, Heinze E, Lang GK, Debatin KM. Diabetic retinopathy in pediatric patients with type 1 diabetes: effects of diabetes duration, prepubertal and pubertal onset of diabetes, and metabolic control. *J Pediatr* 1998;132:790-794

135. Holl RW, Grabert M, Sorgo W, Heinze E, Debatin KM. Contributions of age, gender and insulin administration to weight gain in subjects with IDDM. *Diabetologia* 1998a;41:542-547
136. Holl RW, Böhm B, Loos U, Grabert M, Heinze E, Homoki J. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Effect of age, gender and HLA type. *Horm Res* 1999;52:113-118
137. Holl RW, Grabert M, Thon A, Heinze E. Urinary excretion of albumin in adolescents with type 1 diabetes: persistent versus intermittent microalbuminuria and relationship to duration of diabetes, sex, and metabolic control. *Diabetes Care* 1999a;22:1555-1560
138. Holl RW, Heinze E, Pavlovic M, Thon A. Circadian blood pressure during the early course of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999b;22:1151-1157
139. Holl RW, Dost A, Wolff A, Sorgo W, Kordonouri O. Height during the course of type 1 diabetes: Results from 8,972 children with diabetes and 88 children with diabetes plus coeliac disease. *J Ped Endocrinol Metab* 2000;13 [Suppl. 4]:1229
140. Holl RW. Sprecher der AGPD. Jahresbericht der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Diabetologie. *Diabetologie Informationen* 2002;24 [Sonderheft April]:S15
141. Holmes GKT. Coeliac disease and type 1 diabetes mellitus - the case for screening. *Diabetic Med* 2001;18:169-177
142. Hopt UT, Benz S, Pfeffer F, Schareck W, Irkin I, Busing M. Simultaneous pancreas/kidney transplantation-the optimal therapy for type I diabetics with end-stage renal disease in Europe, too? *Transpl Int* 1994;7 [Suppl. 1]:S414-S416
143. Hostetter TH, Daniels BS. Natural history of renal structural abnormalities in diabetes mellitus. In: Brenner BM, Stein JH (Eds). *The kidney in diabetes mellitus*. Churchill Livingstone, New York, 1989:51-65
144. Iafusco D, Rea F, Prisco F. Hypoglycemia and reduction of the insulin requirement as a sign of celiac disease in children with IDDM. *Diabetes Care* 1998;21:1379-1381
145. Iafusco D, Rea F, Chiarelli F, Mohn A, Prisco F. Effect of gluten-free diet on the metabolic control of type 1 diabetes in patients with diabetes and celiac disease. *Diabetes Care* 2000;23:712-713
146. Icks A, Rosenbauer J, Haastert B, Giani G. Hospitalization among diabetic children and adolescents and non-diabetic control subjects: a prospective population-based study. *Diabetologia* 2001;44 [Suppl. 3]:B87-B92

147. Icks A, Rosenbauer J, Holl RW, Grabert M, Rathmann W, Giani G. Hospitalization among diabetic children and adolescents and the general population in Germany. German Working Group for Pediatric Diabetology. *Diabetes Care* 2001a;24:435-440
148. Idzior-Walus B, Mattock MB, Solnica B, Stevens L, Fuller JH. The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetic Med* 2001;18:786-796
149. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Consensus guidelines for the management of insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus (IDDM) in childhood and adolescence. Swift PGF (Ed). ISPAD, IDF, 2000
150. Jaeger C, Hatzigelaki E, Petzoldt R, Bretzel RG. Comparative analysis of organ-specific autoantibodies and celiac disease-associated antibodies in type 1 diabetic patients, their first-degree relatives, and healthy control subjects. *Diabetes Care* 2001;24:27-32
151. Janner M, Knill SE, Diem P, Zuppinger KA, Mullis PE. Persistent microalbuminuria in adolescents with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus is associated to early rather than late puberty. Results of a prospective longitudinal study. *Eur J Pediatr* 1994;153:403-408
152. Javitt JC, Chiang Y. Economic impact of diabetes. In: National Diabetes Data Group (Ed). *Diabetes in America* (NIH publication No 95-1468). National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1995:601-611
153. Jensen T, Stender S, Deckert T. Abnormalities in plasma concentrations of lipoproteins and fibrinogen in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with increased urinary albumin excretion. *Diabetologia* 1988;31:142-145
154. Joner G, Patrick S. The mortality of children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Norway, 1973-1988. *Diabetologia* 1991;34:29-32
155. Joner G, Brinchmann-Hansen O, Torres CG, Hanssen KF. A nationwide cross-sectional study of retinopathy and microalbuminuria in young Norwegian type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1992;35:1049-1054
156. Jones CA, Leese GP, Kerr S, Bestwick K, Isherwood DI, Vora JP, Hughes DA, Smith C. Development and progression of microalbuminuria in a clinic sample of patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1998;78:518-523
157. Julius S, Majahalme S, Palatini P. Antihypertensive treatment of patients with diabetes and hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:310S-316S
158. Kahl A, Bechstein WO, Frei U. Trends and perspectives in pancreas and simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Curr Opin Urol* 2001;11:165-174

159. Kao Y, Donaghue KC, Chan A, Bennetts BH, Knight J, Silink M. Paraxonase gene cluster is a genetic marker for early microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetic Med* 2002;19:212-215
160. Kapelrud H, Bangstad HJ, Dahl-Jorgensen K, Berg K, Hanssen KF. Serum Lp(a) lipoprotein concentrations in insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Br Med J* 1991;303 [6804]:675-678
161. Karvonen M, Tuomilehto J, Libman I, LaPorte R. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36:883-892
162. Kaspers S, Holl RW, Knauer-Fischer S, Kordonouri O, Schober E, Hauffa BP; on behalf of the German Working Group for Paediatric Diabetology. Coeliac disease (CD) in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus - evaluation of the documentation database (DPV) from the German Working Group for Paediatric Diabetology. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002;110:20
163. Kaukinen K, Salmi J, Lahtela J, Siljamaki-Ojansuu U, Koivisto AM, Oksa H, Collin P. No effect of gluten-free diet on the metabolic control of type 1 diabetes in patients with diabetes and celiac disease. Retrospective and controlled prospective survey. *Diabetes Care* 1999;22: 1747-1748
164. Kawabata Y, Ikegami H, Kawaguchi Y, Fujisawa T, Shintani M, Ono M, Nishino M, Uchigata Y, Lee I, Ogihara T. Asian-specific HLA haplotypes reveal heterogeneity of the contribution of HLA-DR and -DQ haplotypes to susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51:545-551
165. Kennefick TM, Anderson S. Role of angiotensin II in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 1997;17:441-447
166. Kern TS, Engermann RL. Vascular lesions distribute non-uniformly within the retina. *Exp Eye Res* 1990;60:545-549
167. Kernell A, Dedorsson I, Johansson B, Wickstrom CP, Ludvigsson J, Tuvemo T, Neiderud J, Sjostrom K, Malmgren K, Kanulf P, Mellvig L, Gjotterberg M, Sule J, Persson LA, Larsson LI, Aman J, Dahlquist G. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with IDDM. A population-based multicentre study. *Diabetologia* 1997;40:307-310
168. Kimball TR, Daniels SR, Khoury PR, Magnotti RA, Turner AM, Dolan LM. Cardiovascular status in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1994;90:357-361
169. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998;105:1801-1815

170. Klinghammer A, Vogel C, Kapellen T, Korth G, Lang E, Mix M, Näge U, Neu A, Nietschmann U, Wagner V, Weiß B, Wolf J, Schimmel U, Zimmermann A, Kordonouri O, Danne T. Multicenter-Studie zur Mikroalbuminurie-Diagnostik bei Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes: Selbstmessung mittels Teststreifen vs. Bestimmung der Exkretionsrate im Nachtharn. *Diabetes Stoffwechsel* 1999;8 [Suppl. 1]:46
171. Koch M, Thomas B, Tschöpe W, Ritz E. Survival and predictors of death in dialysed diabetic patients. *Diabetologia* 1993;36:1113-1117
172. Koch M, Kutkuhn B, Grabensee B, Ritz E. Apolipoprotein A, fibrinogen, age, and history of stroke are predictors of death in dialysed diabetic patients: a prospective study of 412 subjects. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2603-2611
173. Koletzko S, Bürgin-Wolff A, Koletzko B, Knapp M, Burger W, Gruneklee D, Herz G, Ruch W, Thon A, Wendel U, et al. Prevalence of coeliac disease in diabetic children and adolescents. A multicentre study. *Eur J Pediatr* 1988;148:113-117
174. Koliakos G, Papachristou F, Papadopoulou M, Trachana V, Gaitatzi M, Sotiriou I. Electrophoretic analysis of urinary proteins in diabetic adolescents. *J Clin Lab Anal* 2001;15:178-183
175. Konishi J, Kasagi K, Iida Y. Thyroid stimulation blocking antibodies - an overview. In: Nagataki S, Mori T, Torizuka K (Eds). *80 Years of Hashimoto disease*. Elsevier Science, Amsterdam, 1993:573-577
176. Kordonouri O, Jörres A, Müller C, Enders I, Gahl GM, Weber B. Quantitative assessment of urinary protein and enzyme excretion - a diagnostic program for the detection of renal involvement in type I diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1992;52:781-790
177. Kordonouri O, Danne T, Hartmann R, Enders I, Weber B. Influence of age and pubertal stage at IDDM onset on longterm metabolic control and development of early background retinopathy (EBR). *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9 [Suppl.]:217
178. Kordonouri O, Danne T, Hopfenmüller W, Enders I, Hövener G, Weber B. Lipid profiles and blood pressure: are they risk factors for the development of early background retinopathy and incipient nephropathy in children with insulin dependent diabetes mellitus (IDDM)? *Acta Paediatr* 1996a;85:43-48
179. Kordonouri O, Danne T, Weber B. Do GAD antibodies at IDDM onset predict the clinical course of diabetes in children? *Diabetes Care* 1996b;19:901-902
180. Kordonouri O, Danne T, Enders I, Weber B. Does the longterm clinical course of type I diabetes mellitus differ in patients with prepubertal and pubertal onset? Results of the Berlin Retinopathy Study. *Eur J Pediatr* 1998;157:202-207

181. Kordonouri O, Hartmann R, Müller C, Danne T, Weber B. Predictive value of tubular markers for the development of microalbuminuria in adolescents with diabetes. *Horm Res* 1998a;50 [Suppl. 1]:23-27
182. Kordonouri O, Kahl A, Jörres A, Hopfenmüller W, Müller C, Danne T. The prevalence of incipient tubular dysfunction, but not of glomerular dysfunction, is increased in patients with diabetes onset in childhood. *J Diabetes Complications* 1999;13:320-324
183. Kordonouri O, Bühner C. Circulating L-selectin concentrations in children with recent-onset IDDM. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:85-89
184. Kordonouri O, Dieterich W, Schuppan D, Weber C, Müller C, Sarioglu N, Becker M, Danne T. Autoantibodies to tissue transglutaminase are sensitive serological parameters for detecting silent coeliac disease in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 2000a;17:441-444
185. Kordonouri O, Wladimirowa A, Danne T. High total serum renin concentrations are associated with the development of background retinopathy in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000b;23:1025-1026
186. Kordonouri O, James RW, Bennetts B, Chan A, Kao YL, Danne T, Silink M, Donaghue K. Modulation by blood glucose levels of activity and concentration of paraoxonase in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Metabolism* 2001;50:657-660
187. Kordonouri O, Grabert M, Dorow A, Danne T. Gibt es Unterschiede im klinischen Verlauf zwischen 'idiopathischen' (antikörper-negativen) und 'autoimmunen' Typ 1 Diabetes bei Kindern? *Diabetes Stoffwechsel* 2001a;10 [Suppl. 1]:75
188. Kordonouri O, Deiss D, Danne T. Wesentliche assoziierte Erkrankungen beim Typ 1 Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Diagnostik und Therapie der Zöliakie sowie weiterer Autoimmunendokrinopathien (Thyreoiditis, M. Addison). *Kinder- und Jugendarzt* 2001b;6:498-502
189. Kordonouri O, Hartmann R, Grütters-Kieslich A, Knip M, Danne T. Age-specific levels of diabetes-related GAD and IA-2 antibodies in healthy children and adults. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:47-52
190. Kordonouri O, Deiss D, Danne T, Dorow A, Grütters-Kieslich A. Predictivity of thyroid antibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetic Med* 2002a;19:518-521
191. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grütters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a multicenter survey. *Diabetes Care* 2002b;25:1346-1350

192. Kordonouri O, Feist E, Meyer K, Hartmann R, Egerer K, Scheffler S, Burmester GR, Kloetzel PM, Danne T. Erhöhtes Risiko für eine Autoimmunthyreoiditis bei Kindern und Jugendlichen mit Schilddrüsenantikörpern zum Zeitpunkt der Manifestation eines Typ 1 Diabetes mellitus. *Diabetes Stoffwechsel* 2002c;11 [Suppl. 1]:53-54
193. Kostraba JN, Dorman J, Orchard TJ, Becker DJ, Ohki Y, Ellis D, Doft BH, Lobes LA, LaPorte RE, Drash A. Contribution of diabetes duration before puberty to development of microvascular complications in IDDM subjects. *Diabetes Care* 1989;12:686-693
194. Krakauer H, Grauman JS, McMullan MR, Creede CC. The recent US experience in the treatment of end-stage renal disease by dialysis and transplantation. *N Engl J Med* 1983; 306:1558-1563
195. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 1985;78:785-794
196. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR. Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med* 1987;317:1390-1398
197. Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, Laffel LM, Christlieb AR, Knowler WC, Rand LI. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;318:140-145
198. Krolewski AS, Laffel LMB, Krolewski M, Quinn M, Warram JH. Glycosylated haemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;332:1251-1255
199. Krolewski AS, Fogarty DG, Warram JH. Hypertension and nephropathy in diabetes mellitus: what is inherited and what is acquired? *Diabetes Res Clin Pract* 1998;39 [Suppl.]:S1-S14
200. Lafferty AR, Werther GA, Clarke CF. Ambulatory blood pressure, microalbuminuria, and autonomic neuropathy in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:533-538
201. Lan MS, Lu J, Goto Y, Notkins AL. Molecular cloning and identification of a receptor-type protein tyrosine phosphatase, IA-2, from human insulinoma. *DNA Cell Biol* 1994;13:505-514
202. Landing BH, Pettit MD, Wiens RL, et al. Antithyroid antibody and chronic thyroiditis in diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1963;23:119-120
203. Landin-Olsson M, Karlsson A, Dahlquist G, Blom L, Lernmark A, Sundkvist G. Islet cell and other organ-specific autoantibodies in all children developing type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Sweden during one year and in matched control children. *Diabetologia* 1989;32:387-395

204. Lang-Muritano M, Dommann-Scherrer C, Schueler G, Molinari L, Schoenle EJ. Does it make sense to screen for celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes? *Horm Res* 1998;50:123
205. Lauterbach KW, Stock S. Medizinische Versorgung in Deutschland: Bedarfsgerecht und wirtschaftlich? In: Neue Antworten sind gefragt: Versorgt uns die Medizin noch bedarfsgerecht? Unter-, Über-, Fehlversorgung im Gesundheitswesen. Gesprächskreis Arbeit und Soziales Nr. 100. Friedrich-Ebert-Stiftung, Bonn, 2001:7-29
206. Lee NB. Biomicroscopic examination of the ocular fundus with a +150 dioptre lens. *Br J Ophthalmol* 1990;74:294-296
207. Lender D, Arauz-Pacheco A, Adams-Huet B, Raskin P. Essential hypertension is associated with decreased insulin clearance and insulin resistance. *Hypertension* 1997;29:111-114
208. Lendrum R, Walker G, Gamble DR. Islet-cell antibodies in juvenile diabetes mellitus of recent onset. *Lancet* 1975;1 [7912]:880-882
209. Lernmark A, Kolb H, Mire-Sluis T. Towards a World Health Organization (WHO) approved standard sample for islet cell antibodies, GAD65 and IA-2 autoantibodies. *Diabetologia* 1999;42:381-382
210. Leviev I, James RW. Promoter polymorphisms of human paraoxonase PON1 gene and serum paraoxonase activities and concentrations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:516-521
211. Libman IM, Pietropaolo M, Trucco M, Dorman JS, LaPorte RE, Becker D. Islet cell autoimmunity in white and black children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1998;21:1824-1827
212. Liesenkötter KP, Kiebler A, Stach B, Willgerodt H, Grüters A. Small thyroid volumes and normal iodine excretion in Berlin schoolchildren indicate full normalization of iodine supply. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105 [Suppl. 4]:46-50
213. Linberg B, Ericsson UB, Ljung R, Ivarsson SA. High prevalence of thyroid autoantibodies at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in Swedish children. *J Lab Clin Med* 1997; 130:585-589
214. Lincoln SR, Ke RW, Kutteh WH. Screening for hypothyroidism in infertile women. *J Reprod Med* 1999;44:455-457
215. Lloyd CE, Klein R, Maser RE, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. The progression of retinopathy over 2 years: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study. *J Diabetes Complications* 1995;9:140-148

216. Lorini R, d'Annunzio G, Vitali L, Scaramuzza A. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9 [Suppl. 1]:89-94
217. Lorini R, Scotta MS, Cortona L, Avanzini MA, Vitali L, De Giacomo C, Scaramuzza A, Severi F. Coeliac disease and Type 1 (insulin-dependent diabetes mellitus in childhood: follow-up study. *J Diabetes Complications* 1996a;10:154-159
218. Lorini R, Alibrandi A, Vitali L, Klersy C, Martinetti M, Betterle C, d'Annunzio G, Bonifacio E. Risk of type 1 diabetes development in children with incidental hyperglycemia: a multicenter Italian study. *Pediatric Italian Study Group of Prediabetes. Diabetes Care* 2001;24:1210-1216
219. Lu J, Notkins AL, Lan MS. Isolation, sequence and expression of a novel mouse brain cDNA, mIA-2, and its relatedness to members of the protein tyrosine phosphatase family. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;204:930-936
220. Luciano A, Bolognani M, Di Falco A, Trabucchi C, Bonetti P, Castellarin A. Catch-up growth and final height in celiac disease. *Pediatr Med Chir* 2002;24:9-12
221. Lühder F, Woltanski KP, Mauch L, Haubruck H, Kohnert KD, Rjasanowski I, Michaelis D, Ziegler M. Detection of autoantibodies to the 65-kD isoform of glutamate decarboxylase by radioimmunoassay. *Eur J Endocrinol* 1994;130:575-580
222. Luetscher JA, Kraemer FB, Wilson DM, Schwartz HC, Bryer-Ash M. Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1985;312:1412-1417
223. Lurbe E, Redon J. Reproducibility and validity of ambulatory blood pressure monitoring in children. *Am J Hypertens* 2002;15:69S-73S
224. Mackness B, Durrington PN, Boulton AJ, Hine D, Mackness MI. Serum paraoxonase activity in patients with type 1 diabetes compared to healthy controls. *Eur J Clin Invest* 2002;32:259-264
225. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1993;286:152-154
226. Madacsy L, Yasar A, Tulassay T, Korner A, Kelemen J, Hobor M, Miltenyi M. Relative nocturnal hypertension in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 1994;83:414-417
227. Magliocca FM, Bonamico M, Petrozza V, Danesi H, Liuzzi M, Velucci O, Carpino F. Usefulness of endoscopic small intestinal biopsies in children with coeliac disease. *Ital J Anat Embryol* 2001;106:329-335
228. Mäki M, Huupponen T, Holm K, Hallstrom O. Seroconversion of reticulín autoantibodies predicts coeliac disease in insulin dependent diabetes mellitus. *Gut* 1995;36:239-242

229. Malone JI, Van Cader TC, Edwards WC. Diabetic vascular changes in children. *Diabetes* 1977;26:673-679
230. Malone JI. Growth and sexual maturation in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Curr Opin Pediatr* 1993;5:494-498
231. Malone JI, Morrison AD, Pavan PR, Cuthbertson DD; Diabetic Control and Complications Trial. Prevalence and significance of retinopathy in subjects with type 1 diabetes of less than 5 years' duration screened for the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2001;24:522-526
232. Mandrup-Poulsen T. Diabetes - Recent advances. *Br Med J* 1996;316:1221-1225
233. Mandrup-Poulsen T. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of IDDM. *Diabetologia* 1996a;39:1005-1029
234. Mariotti S, Sansoni P, Barbesino G, Caturegli P, Monti D, Cossarizza A, Giacomelli T, Passeri G, Fagiolo U, Pinchera A, et al. Thyroid and other organ-specific autoantibodies in healthy centenarians. *Lancet* 1992;339:1506-1508
235. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. Howdle PD (Ed). *Coeliac disease. Baillieres Clin Gastroenterol* 1995;9:273-293
236. Marshall G, Garg SK, Jackson WE, Holmes DL, Chase HP. Factors influencing the onset and progression of diabetic retinopathy in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1993;100:1133-1139
237. Mathiesen ER, Saurbrey N, Hommel E, Parving HH. Prevalence of microalbuminuria in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1986;29:640-643
238. Mathiesen ER, Rønn B, Jensen T, Storm B, Deckert T. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. *Diabetes* 1990;39:245-249
239. Mathiesen ER, Rønn B, Strom B, Foght V, Deckert T. The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a ten year prospective study. *Diabetic Med* 1995;12:482-487
240. Mathiesen ER, Feldt-Rasmussen B, Hommel E, Deckert T, Parving HH. Stable glomerular filtration rate in normotensive IDDM patients with stable microalbuminuria. A 5-year prospective study. *Diabetes Care* 1997;20:286-289
241. Mauer MS, Steffes MW, Brown DM. The kidney in diabetes. *Am J Med* 1981;70:603-611
242. McCanlies E, O'Leary LA, Foley TP, Kramer MK, Burke JP, Libman A, Swan JS, Steenkiste AR, Mccarthy BJ, Trucco M, Dorman JS. Hashimoto's thyroiditis and insulin-dependent

- diabetes mellitus: differences among individuals with and without abnormal thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1548-1551
243. McIntosh RS, Asghar MS, Weetman AP. The antibody response in human autoimmune thyroid disease. *CI Science* 1997;92:529-541
244. Meyer K, Kordonouri O, Egerer K, Feist E, Scheffler S, Burmester GR, Klötzel PM, Danne T. Prevalence of antiproteasome antibodies in children with diabetes and their association with other autoimmune phenomena. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 [Suppl. 4]:1233
245. Michaelis D, Jutzi E, Heinke P. 30jähriger Inzidenz- und Prävalenztrend des juvenilen Typ-I-Diabetes in der ostdeutschen Bevölkerung. *Diabetes Stoffwechsel* 1993;2:245-250
246. Middeke M, Schrader J. Nocturnal blood pressure in normotensive subjects and those with white coat, primary, and secondary hypertension. *Br Med J* 1994;308:630-632
247. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1978;1:795-798
248. Milton RC, Ganley JP, Lynk RH. Variability in grading diabetic retinopathy from stereo fundus photographs: comparison of physician and lay readers. *Br J Ophthalmol* 1977;61:192-201
249. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982;285:685-688
250. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984;311:89-93
251. Mogensen CE. Hyperfiltration, Mikroalbuminurie und Hypertonie bei diabetischer Nierenschädigung. *Aktuel Endokrinol Stoffwechsel* 1991;10:47-54
252. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, Steffes MW, Striker GE, Viberti GC. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995;346:1080-1084
253. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, Froland A, Hansen KW, Nielsen S, Pedersen MM. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 1995a; 18:572-581
254. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia* 1999;42:263-285

255. Mohn A, Cerruto M, Lafusco D, Prisco F, Tumini S, Stoppoloni O, Chiarelli F. Celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:37-40
256. Molbak AG, Marnar B, Borch-Johnsen K, Nerup J. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in age groups over 30 years in Denmark. *Diabetic Med* 1994;11:650-655
257. Monteagudo PT, Nobrega JC, Cezarini PR, Ferreira SRG, Kohlmann O, Ribeiro AB, Zanella MT. Altered blood pressure profile, autonomic neuropathy and nephropathy in insulin-dependent diabetic patients. *Eur J Endocrinol* 1996;135:683-688
258. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, Pruneti CA, Pucci E, Luisi M, Baschieri L. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Invest* 1993;71:367-371
259. Moore WV, Donaldson DL, Chonko AM, Ideus P, Wiegmann TB. Ambulatory blood pressure in type I diabetes mellitus. Comparison to presence of incipient nephropathy in adolescents and young adults. *Diabetes* 1992;41:1035-1041
260. Moran A. Endocrine complications of cystic fibrosis. *Adolesc Med* 2002;13:145-160
261. Mortensen HB, Marinelli K, Norgaard K, Main K, Kastrop KW, Ibsen KK, Villumsen J, Parving HH. A nation-wide cross-sectional study of urinary albumin excretion rate, arterial blood pressure and blood glucose control in Danish children with type 1 diabetes mellitus. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *Diabetic Med* 1990;7:887-897
262. Mortensen HB, Hougaard P, Ibsen KK, Parving HH. Relationship between blood pressure and urinary excretion in young Danish Type 1 diabetic patients: comparison to non-diabetic children. *Diabetic Med* 1994;11:155-161
263. Mortensen HB, Hougaard P. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. *Diabetes Care* 1997;20:714-720
264. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, Danne T, Holl RW, Hougaard P, Atchison JA, Chiarelli F, Daneman D, Dinesen B, Dorchy H, Garandeanu P, Greene S, Hoey H, Kaprio EA, Kocova M, Martul P, Matsuura N, Schoenle EJ, Sovik O, Swift PG, Tsou RM, Vanelli M, Aman J. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabetic Med* 1998;15:752-759
265. Moss SE, Meuer SM, Klein R, Hubbard LD, Brothers RJ, Klein SE. Are seven standard photographic fields necessary for classification of diabetic retinopathy? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:823-828

266. Mullis P, Köchli HP, Zuppinger K, Schwarz HP. Intermittent microalbuminuria in children with type 1 diabetes mellitus without clinical evidence of nephropathy. *Eur J Pediatr* 1988;147:385-388
267. Myers MA, Rabin DU, Rowley MJ. Pancreatic islet cell cytoplasmic antibody in diabetes is represented by antibodies to islet cell antigen 512 and glutamic acid decarboxylase. *Diabetes* 1995;44:1290-1295
268. Myers MA, Mackay L, Rowley M, Zimmet P. Dietary microbial toxins and type 1 diabetes - a new meaning for seed and soil. *Diabetologia* 2001;44:1199-1200
269. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, Shimada N, Sekizuka K, Ebihara I, Takahashi Y, Tanaka A, Koide H. Comparison between the angiotensin II receptor antagonist candesartan cilexetil and the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in microalbuminuria of patients with early diabetic nephropathy. *Nephron* 2000;86:247
270. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:1676-1684
271. National Society to Prevent Blindness. Vision problems in the US data analysis. Definitions, data sources, detailed data tables, analysis, interpretation. National Society to Prevent Blindness, New York, 1980:1-46
272. Neu A, Kehrler M, Hub R, Ranke MB. Incidence of IDDM in German children aged 0-14 years. *Diabetes Care* 1997;20:530-533
273. Neu A, Willasch A, Eehalt S, Kehrler M, Hub R, Schwarze CP, Ranke MB. Prävalenz und Altersverteilung des Diabetes mellitus im Kindesalter in Deutschland. *Monatsschr Kinderheilkd* 2002;150:196-200
274. Nordmeyer JP, Shafeh TA, Heckmann C. Thyroid sonography in autoimmune thyroiditis. A prospective study on 123 patients. *Acta Endocrinol* 1990;122:391-395
275. Norgaard K, Feldt-Rasmussen B. Sodium retention and insulin treatment in insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1994;31:19-25
276. Notkins AL, Lu J, Li Q, VanderVegt FP, Wasserfall C, Maclaren NK, Lan MS. IA-2 and IA-2 beta are major autoantigens in IDDM and the precursors of the 40 kDa and 37 kDa tryptic fragments. *J Autoimmunol* 1996;9:677-682
277. Nystrom E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg PA, Lindstedt G. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;29:63-75

278. O'Connor TM, Cronin CC, Loane JF, O'Meara NM, Firth RG, Shanahan F, O'Halloran DJ. Type 1 diabetes mellitus, coeliac disease, and lymphoma: a report of four cases. *Diabetic Med* 1999;16:614-617
279. Okayasu I, Hara Y, Nakamura K, Rose NR. Racial and age-related differences in incidence and severity of focal autoimmune thyroiditis. *Am J Clin Pathol* 1994;101:698-702
280. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, LaPorte RE, Kuller LH. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* 1990;39:1116-1124
281. Ostlund RE, Semenkovic CF, Schechtman KB. Quantitative relationship between plasma lipids and glycohemoglobin in type I patients. Longitudinal study of 212 patients. *Diabetes Care* 1989;12:332-336
282. Page SR, Lloyd CA, Hill PG, Peacock I, Holmes GTK. The prevalence of coeliac disease in adult diabetes mellitus. *QJM* 1994;87:631-637
283. Palmer AJ, Weiss C, Sendi PP, Neeser K, Brandt A, Singh G, Wenzel H, Spinass GA. The cost-effectiveness of different management strategies for type I diabetes: a Swiss perspective. *Diabetologia* 2000;43:13-26
284. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, Skott P, Edsberg B, Bahnsen M, Lauritzen M, Hougaard P, Lauritzen E. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin-dependent diabetes. *Br Med J* 1988;296:156-160
285. Perez A, Wagner AM, Carreras G, Gimenez G, Sanchez-Quesada JL, Rigla M, Gomez-Gerique JA, Pou JM, de Leiva A. Prevalence and phenotypic distribution of dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus: effect of glycemic control. *Arch Intern Med* 2000;160:2756-2762
286. Petersen JS, Hejnaes KR, Moody A, Karlsen AE, Marshall MO, Hoier-Madsen M, Boel E, Michelsen BK, Dyrberg T. Detection of GAD65 antibodies in diabetes and other autoimmune diseases using a simple radioligand assay. *Diabetes* 1994;43:459-467
287. Pietropaolo M, Castano L, Babu S, Buelow R, Kuo YLS, Martin S, Martin A, Powers AC, Prochazka M, Naggert J, et al. Islet cell autoantigen 69-kD (ICA 69). Molecular cloning and characterization of a novel diabetes-associated antigen. *J Clin Invest* 1993;92:359-371
288. Pinkey JH, Bingley PJ, Sawtell PA, Dunger DB, Gale EAM. Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: a prospective population-based study. *Diabetologia* 1994;37:70-74
289. Pinkey JH, Bingley PJ, Sawtell PA, Dunger DB, Gale EAM. The Bart's-Oxford Study Group. Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: a prospective population-based study. *Diabetologia* 1994a;37:70-74

290. Poulsen PL, Hansen KW, Mogensen CE. Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria. A longitudinal study in IDDM patients. *Diabetes* 1994;43:1248-1253
291. Pozzilli M, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult) - definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care* 2001;24:1460-1467
292. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *Diabetes Control and Complications Trial. JAMA* 1998;280:140-146
293. Radetti G, Paganini C, Gentili L, Bernasconi S, Betterle C, Borkenstein M, Cvijovic K, Kadrnka-Lovrencic M, Krzysnik C, Battelino T, Lorini R, Marinoni S, Rigon F, Tato L, Pinelli L, Tonini G. Frequency of Hashimoto's thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1995;32:121-124
294. Raine AEG. The rising tide of diabetic nephropathy. The warning before the flood? *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:460-461
295. Rallison ML, Dobyms BM, Meilke W, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med* 1991;91:363-370
296. Rangasami JJ, Greenwood DC, McSparran B, Smail PJ, Patterson CC, Waugh NR; on behalf of the Scottish Study Group for the Care of Young Diabetics. Rising incidence of type 1 diabetes in Scottish children, 1984-93. *Arch Dis Child* 1997;77:210-213
297. Rascher W. Aus dem Statement zur ambulanten Blutdruckmessung (ABDM) 1992/93. *Kinderarzt* 1993;24:937-938
298. Ravelli AM, Tobanelli P, Minelli L, Villanacci V, Cestari R. Endoscopic features of celiac disease in children. *Gastrointest Endosc* 2001;54:736-742
299. Retinopathy Working Party. A protocol for screening for diabetic retinopathy in Europe. *Diabetic Med* 1991;8:263-267
300. Roitt IM, Doniach D, Campbell PN, Hudson RV. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphdenoid goitre). *Lancet* 1956;2:820-821
301. Ronningen KS, Keiding N, Gren A; on behalf of Genomic marker Contributors and the EURODIAB ACE Study Group. Correlations between the incidence of childhood-onset type 1 diabetes in Europe and HLA genotypes. *Diabetologia* 2001;44 [Suppl. 3]:B51-B59

302. Rosenbauer J, Icks A, Giani G. Is the public health impact of type 1 diabetes in children and adolescents underestimated in Germany? *Diabetologia* 1998;41 [Suppl. 1]:A84
303. Rosenbauer J, Icks A, Giani G. Typ 1 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen - prospektive Inzidenzstudie in der Region Düsseldorf. *Kinderärztliche Praxis* 1998a;[1]:15-25
304. Rosenbauer J, Icks A, Grabert M, Holl RW, Giani G. Hohe Inzidenz des Typ-1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter in Nordrhein-Westfalen. *Diabetes Stoffwechsel* 2002;11 [Suppl. 1]: 40-41
305. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999;22:345-354
306. Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, Goodwin JS. Thyroid failure in the elderly. Microsomal antibodies as discriminant for therapy. *JAMA* 1987;258:209-213
307. Roth C, Scortea P, Stubbe P, Ruschenburg M, Zappel H, Becker W, Lakomek M. Auto-immune thyroiditis in childhood – epidemiology, clinical and laboratory findings in 61 patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105 [Suppl. 4]:66-69
308. Rudberg S, Aperia A, Freyschuss U, Persson B. Enalapril reduces microalbuminuria in young normotensive type 1 (insulin-dependent) diabetic patients irrespective of its hypotensive effect. *Diabetologia* 1990;33:470-476
309. Rudberg S, Ullman E, Dahlquist G. Relationship between early metabolic control and the development of microalbuminuria - a longitudinal study in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36:1309-1314
310. Rudberg S, Persson B. Association between lipoprotein(a) and insulin-like growth factor I during puberty and the relationship to microalbuminuria in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1995;18:933-939
311. Rudberg S, Dahlquist G. Determinants of progression of microalbuminuria in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1996;19:369-371
312. Ruige JB, Batstra MR, Aanstoot HJ, Bouter LM, Bruining GJ, De Neeling JN, Heine RJ. Low prevalence of antibodies to GAD65 in a 50- to 74-year-old general Dutch population. The Hoorn Study. *Diabetes Care* 1997;20:1108-1110
313. Ryan CM, Becker DJ. Hypoglycemia in children with type 1 diabetes mellitus. Risk factors, cognitive function, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:883-900
314. Ryder REJ, Kong N, Bates AS, Sim J, Welch J, Kritzinger EE. Instant electronic imaging systems are superior to Pollaroid at detecting sight-threatening diabetic retinopathy. *Diabetic Med* 1998;15:254-258

315. Salerno M, Argenziano A, DiMaio S, Gasparini N, Formicola S, DeFilippo G, Tenore A. Pubertal growth, sexual maturation, and final height in children with IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:721-724
316. Savilahti E, Viander M, Perkkio M, Vainio E, Kalimo K, Reunala T. IgA antigliadin antibodies: a marker of mucosal damage in childhood coeliac disease. *Lancet* 1983;1:320-322
317. Savilahti E, Simell O, Koskimies S, Rilva A, Akerblom HK. Coeliac disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1986;108:690-693
318. Savilahti E, Aerato A, Verkasalo M. Intestinal gamma/delta receptor-bearing T lymphocytes in celiac disease and inflammatory bowel diseases in children. Constant increase in celiac disease. *Pediatr Res* 1990;28:579-581
319. Schatz DA, Kowa H, Winter WE, Riley WJ. Natural history of incidental hyperglycemia and glycosuria of childhood. *J Pediatr* 1989;115:676-680
320. Schellenberg D, Kordonouri O, Danne T. Einflussfaktoren auf den nächtlichen Blutdruckabfall (Dip) bei Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes. *Diabetes Stoffwechsel* 1998;7 [Suppl. 1]:24
321. Schmid S, Ziegler AG. Prädiktion und Prevention des Typ-1-Diabetes. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:593-596
322. Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN, Carroll TA, Stratton IM, Gale EA, Neil A, Dunger DB. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex and puberty in children with insulin dependent diabetes followed in a longitudinal study from diagnosis. *Diabetes Care* 1999; 22:495-502
323. Schuppan D, Dieterich W, Riecken EO. Exposing gliadin as a tasty food for lymphocytes. *Nature Med* 1998;4:666-667
324. Seissler J, Schott M, Boms S, Wohlrab U, Ostendorf B, Morgenthaler NG, Scherbaum WA. Autoantibodies to human tissue transglutaminase identify silent coeliac disease in type 1 diabetes. *Diabetologia* 1999;42:1440-1441
325. Shanahan F, Mckenna R, McCarthy CF, Drury MI. Coeliac disease and diabetes mellitus: a study of 24 patients with HLA typing. *QJM* 1982;51:329-335
326. Sher KS, Jayanthi V, Probert CS, Stewart CR, Mayberry JF. Infertility, obstetric and gynaecological problems in coeliac sprue. *Dig Dis* 1994;12:186-190
327. Shiba T, Yamamoto T, Seki U, Utsugi N, Fujita K, Sato Y, Terada H, Sekihara H, Hagura R. Screening and follow-up of diabetic retinopathy using a new mosaic 9-field fundus photography system. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;55:49-59

328. Shield JP, Hunt LP, Karachaliou F, Karavanaki K, Baum JD. Is microalbuminuria progressive? *Arch Dis Child* 1995;73:512-514
329. Sigurs N, Johansson C, Elfstrand PO, Viander M, Lanner A. Prevalence of coeliac disease in diabetic children and adolescents in Sweden. *Acta Paediatr* 1993;82:748-751
330. Sinthanayothin C, Boyce JF, Williamson TH, Cook HL, Mensah E, Lal S, Usher D. Automated detection of diabetic retinopathy on digital fundus images. *Diabetic Med* 2002;19:105-112
331. Sochett EB, Poon I, Balfe W, Daneman D. Ambulatory blood pressure monitoring in insulin-dependent diabetes mellitus adolescents with and without microalbuminuria. *J Diabetes Complications* 1998;12:18-23
332. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R, Krull F, Reichert H, Reusz GS, Rascher W. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr* 1997;130:178-184
333. Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in coeliac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 1993;105:910-922
334. Sostre S, Reyes MM. Sonographic diagnosis and grading of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 1991;14:115-121
335. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K, Burckhardt D, Girard J, Weintraub BD. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992;92:631-642
336. Stephenson JM, Fuller JH. Microalbuminuria is not rare before 5 years of IDDM. EURODIAB IDDM Complications Study Group and the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes Study Group. *J Diabetes Complications* 1994;8:166-173
337. Stephenson JM, Fuller JH, Viberti GC, Sjolie AK, Navaleri E. EURODIAB IDDM Complications Study Group. Blood pressure, retinopathy and urinary albumin excretion in IDDM: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1995;38:599-603
338. Stevens MJ, Feldman EL, Greene DA. The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects. *Diabetic Med* 1995;12:566-579
339. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korponay-Szabo IR, Sarnesto A, Savilahti E, Collin P, Mäki M. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay for detecting coeliac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1322-1328

340. Sutherland DE, Fryd DS, Payne WD, Asher N, Simmons RL, Najarian JS. Renal transplantation in diabetics at the University of Minnesota. *Diabet Nephrol* 1985;4:123-126
341. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, Mauer SM, Kennedy WR, Goetz FC, Robertson RP, Gruessner AC, Najarian JS. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 2001;233:463-501
342. Takasu N, Yamada T, Takasu M, Komiya I, Nagasawa Y, Asawa T, Shinoda T, Aizawa T, Koizumi Y. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1992;326:513-518
343. Taylor CJ. Predictive value of intraepithelial lymphocyte counts in childhood coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:532-536
344. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM diabetes control and complication. Trial experience. *Diabetes Care* 1992;15:886-894
345. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 1993;329:977-986
346. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994;125:177-188
347. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the prespective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996;45:1289-1298
348. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:517-523
349. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197
350. The Microalbuminuria Captopril Study Group. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996;39:587-593

351. Thomas W, Shen Y, Molitch ME, Steffes MW. Rise in albuminuria and blood pressure in patients who progressed to diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:333-340
352. Tian J, Lehmann PV, Kaufman DL. T-cell cross reactivity between Coxsackie virus and glutamate decarboxylase is associated with a murine diabetes susceptibility allele. *J Exp Med* 1994;180:1979-1984
353. Tisch R, McDevitt H. Insulin-dependent diabetes mellitus. *Cell* 1996;85:291-297
354. Todd I, Pujol-Borrell R, Hammond LJ, Bottazzo GF, Feldman M. Interferon-gamma induces HLA-DR expression by thyroid epithelium. *Clin Exp Immunol* 1985;61:265-273
355. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocrinol Rev* 1993;14:107-120
356. Trautner C, Icks A, Haastert B, Plum F, Berger M. Incidence of blindness in relation to diabetes. A population-based study. *Diabetes Care* 1997;20:1147-1153
357. Trier JS. Diagnosis of celiac sprue. *Gastroenterology* 1998;115:211-216
358. Troncone R, Ferguson A. Anti-gliadin antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:150-158
359. Troncone R, Greco L, Mayer M, Paparo F, Caputo N, Micillo M, Mugione P, Auricchio S. Latent and potential coeliac disease. *Acta Paediatr* 1996;412 [Suppl.]:10-14
360. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7:481-493
361. Tuomilehto J, Virtala E, Karvonen M. Increase in incidence of insulin-dependent diabetes mellitus among children in Finland. *Int J Epidemiol* 1995;24:984-992
362. Tuomilehto J, Karvonen M, Pitkaniemi J, Virtala E, Kohtamaki K, Toivanen L, Tuomilehto-Wolf E. Record-high incidence of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in Finnish children. The Finnish Childhood Type I Diabetes Registry Group. *Diabetologia* 1999;42:655-660
363. US Renal Data System (USRDS). Annual Data Report 1997. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 1997
364. Valtonen VV, Ruutu P, Varis K, Ranki M, Malkamaki M, Makela PH. Serological evidence for the role of bacterial infections in the pathogenesis of thyroid diseases. *Acta Med Scand* 1986;219:105-111

365. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, Young ET. The incidence of thyroid disorders in a community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995;43:55-68
366. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Rodgers H, Tunbridge F, Young ET. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid* 1996;6:155-160
367. Vandewalle CL, Coeckelberghs MI, De Leeuw IH, Du Caju MV, Schuit FC, Pipeleers DG, Gorus FK. Epidemiology, clinical aspects, and biology of IDDM patients under age 40 years. Comparison of data from Antwerp with complete ascertainment with data from Belgium with 40% ascertainment. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetes Care* 1997;20:1556-1561
368. Verrotti A, Catino M, Di Ricco L, Casani A, Chiarelli F. Prevention of microvascular complications in diabetic children and adolescents. *Acta Paediatr* 1999;88 [Suppl.]:35-38
369. Viberti GC, Walker J. Natural history and pathogenesis of diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 1991;5:72-75
370. Viridis R, Vanelli M, Street M, Zampolli M, De Fanti A, Cantoni S, Vittorangeli R, Pezzarossa A, Giovannelli G, Terzi C. Blood pressure tracking in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Hum Hypertens* 1994;8:313-317
371. Visakorpi JK, Mäki M. Changing clinical features of coeliac disease. *Acta Paediatr* 1994;83 [Suppl. 395]:10-13
372. Vogelsang H, Hanel S, Steiner B, Oberhuber G. Diagnostic duodenal bulb biopsy in celiac disease. *Endoscopy* 2001;33:336-340
373. Wagner R, White P, Bogan I. Diabetic dwarfism. *Arch Dis Child* 1942;63:667-670
374. Walker-Smith JA, Guadagni S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JA. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990;65:909-911
375. Wallensteen M, Dahlquist G, Persson B, Landin-Olsson M, Lernmark A, Sundkvist G, Thalme B. Factors influencing the magnitude, duration, and rate of β -cell function in type I (insulin-dependent) diabetic children followed for two years from their clinical diagnosis. *Diabetologia* 1988;31:664-669
376. Walsh CH, Cooper BT, Wright AD, Malins JM, Cooke WT. Diabetes mellitus and coeliac disease: a clinical study. *QJM* 1978;47:89-100
377. Weber B. Diabetes mellitus im Kindesalter. *Pharmokotherapie* 1980;3:119

378. Weber B. Insulintherapie des Diabetes mellitus. *Monatsschr Kinderheilkd* 1982;130:453-460
379. Weber B, Burger W, Hartmann R, Hövener G, Malchus R, Oberdisse U. Risk factors for the development of retinopathy in children and adolescents with type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29:23-29
380. Weber B. Diabetic retinopathy. In: Fois A, Laron Z, Morgese G (Eds). *An update on childhood diabetes and short stature*. Monduzzi, Bologna, 1993:71-78
381. Weinger K, O'Donnell KA, Ritholz MD. Adolescent views of diabetes-related parent conflict and support: a focus group analysis. *J Adolesc Health* 2001;29:330-336
382. West KM. Hyperglycemia as a cause of long-term complications. In: Keen H, Jarrett J (Eds). *Complications of Diabetes*. E Arnold Ltd, London, 1982:13-18
383. Westman E, Ambler GR, Royle M, Peat J, Chan A. Children with coeliac disease and insulin dependent diabetes mellitus - growth, diabetes control and dietary intake. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:433-442
384. Wheatman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocrinol Rev* 1994;15:788-830
385. White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group*. *J Pediatr* 2001;139:804-812
386. Wie M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998;21:1167-1172
387. Willems D, Dorchy H, Dufrasne D. Serum lipoprotein(a) in type 1 diabetic children and adolescents: relationships with HbA1c and subclinical complications. *Eur J Pediatr* 1996;155:175-178
388. Williams ED, Doniach I. The post-mortem incidence of focal thyroiditis. *J Pathol Bacteriol* 1962;83:255-264
389. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994;7:7S-12S
390. Wroblewski M, Gottsater A, Lindgarde F, Fernlund P, Sundkvist G. Gender, autoantibodies, and obesity in newly diagnosed diabetic patients aged 40-75 years. *Diabetes Care* 1998;21:250-255

391. Yokota I, Shirakawa N, Shima K, Matsuda J, Naito E, Ito M, Kuroda Y. Relationship between GAD antibody and residual beta-cell function in children after overt onset of IDDM. *Diabetes Care* 1996;19:74-75
392. Yokota I, Matsuda J, Naito E, Michinori I, Shima K, Kuroda Y. Comparison of GAD and ICA512/IA-2 antibodies at and after the onset of IDDM. *Diabetes Care* 1998;21:49-52
393. Zhang B, Lan MS, Notkins AL. Autoantibodies to IA-2 in IDDM: location of major antigenic determinants. *Diabetes* 1997;46:40-43
394. Ziegler AG, Rabl W, Albert E, Standl E. Insulin autoantibodies and islet cell antibodies in recently appearing diabetes mellitus type I. Association with age of manifestation and HLA phenotype. *Dtsch Med Wochenschr* 1991;116:1737-1741
395. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes* 1999;48:460-468
396. Zimmer KP. Zöliakie. *Monatsschr Kinderheilkd* 1999;147:60-72

7 Abkürzungen

α1MG	α1-Mikroglobulin
ABDM	ambulante 24-Stunden Blutdruckmessung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AER	Albuminexkretionsrate
AGPD	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie
Alb	Albumin
Anti-TG	Antikörper gegen Thyreoglobulin
Anti-TPO	Antikörper gegen Thyreoperoxidase
BafA1	Baflomycin A1
CD 4, 8	cluster of differentiation 4, 8: Oberflächenmarker auf Monozyten und Makrophagen
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EmA	endomysiale Antikörper
GADA	Antikörper gegen Glutamat-Decarboxylase
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	glykiertes Hämoglobin A1
HDL	High Density Lipoprotein
HLA	Human Leucocyte Antigen
IA2-A	Antikörper gegen Tyrosinphosphatase IA-2
IAA	Insulin Autoantikörper
ICA	Islet Cell Antibodies
IF_γ	Interferon gamma
IgA, G	Immunglobuline A, G
IGF-1	Insulin like growth factor 1
IL-1	Interleukin 1
IRMAs	intraretinale mikrovaskuäre Abnormalitäten
ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
kD	Kilodalton, Angabe des Molekulargewichtes
LADA	Latent Autoimmune Diabetes of the Adult
LDL	Low Density Lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein (a)
MHC	Major Histokompatibilität Komplex
NAG	N-acetyl-β-D-Glutaminidase

T4	Thyroxin
Tf	Transferrin
TNFα	Tumor Necrosis Factor alpha
TRAK	Thyrotropin-Rezeptor-Antikörper
TSH	Thyrotropin-stimulierendes-Hormon
tTG	tissue Transglutaminase (Gewebs-Transglutaminase)

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt den Initiatoren des Rahel-Hirsch-Habilitationstipendiums an der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt Universität zu Berlin und speziell dem Prodekanat für Forschung unter der Leitung von Herrn Professor Frömmel, für die Gewährung dieses Stipendiums vom 1.7.1999 – 13.7.2002. Dadurch war mir die Erstellung dieser Arbeit möglich.

Einzelne Aspekte der vorliegenden Arbeit wurden in Kooperation mit anderen Arbeitsgruppen untersucht. Für die Unterstützung und kritische Diskussion der Forschungsergebnisse danke ich: Frau Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich, Leiterin der pädiatrischen endokrinologischen Arbeitsgruppe in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, CVK, Herrn Priv. Doz. Dr. Christoph Bühner, Klinik für Neonatologie, CVK, Herrn Dr. Eugen Feist, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, CCM, Herrn Priv. Doz. Dr. Achim Jörres, Klinik für Nephrologie und Intensivmedizin, CVK und Herrn Dr. Christian Müller, Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, CVK.

Frau Kim Donaghue, MD, PhD und Herrn Bruce Bennett, PhD, Royal Alexandra Hospital for Children, Sydney, Australien danke ich für die Möglichkeit in ihrem Labor zu arbeiten und für die Ausbildung in den Methoden der Molekularbiologie.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des pädiatrischen endokrinologischen Labors unserer Klinik danke ich für ihre jahrelange zuverlässige Arbeit. Ein ganz besonderer Dank gilt Frau Angelika Dorow und Frau Ingeborg Gläser, deren kompetente und fleissige Arbeit vielen der vorgelegten Ergebnisse zugrunde liegt.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der pädiatrischen diabetologischen Arbeitsgruppe bin ich für direkte Unterstützung bei bestimmten Aspekten dieser Arbeit oder für indirekte Unterstützung durch Entlastung bei klinischen Aufgaben zu großem Dank verpflichtet. Insbesondere möchte ich Frau Dr. Dorothee Deiss, Frau Renate Lauterborn und Frau Dr. Susanna Wiegend sowie Herrn Prof. Dr. Walter Burger und Herr Ingo Enders danken. Herrn Reinhard Hartmann verdanke ich die intensive und kompetente Hilfe bei der statistischen Auswertung und Interpretation der Daten sowie die vielfältige Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Meinen Mentoren, Prof. Dr. Bruno Weber und Priv. Doz. Dr. Thomas Danne, gebührt besonderer Dank, weil sie mich nicht nur in das Gebiet der pädiatrischen Diabetologie eingeweiht haben, sondern auch mein wissenschaftliches Interesse an dieser Forschungsrichtung weckten und wach hielten.

Dem Direktor unserer Klinik, Herrn Prof. Dr. Gerhard Gaedicke, danke ich dafür, dass er mich stets in meiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit unterstützt und mir die nötigen Freiräume verschafft hat.

Zum Schluss danke ich ganz besonders meinem Mann und vor allem meiner Tochter, die meine häufige physische und geistige Abwesenheit toleriert haben.