Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. K.-M. Debatin

Sektion für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
Leiter: Prof. Dr.med. M. Wabitsch

Drei Jahrzehnte Diabetesverlaufsdokumentation an einem Zentrum für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Anja Bartneck
Ulm
2018

Amtierender Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth
1. Berichterstatter:	PD Dr. med. Christian Denzer
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Wolfgang Kratzer
Tag der Promotion:	15.02.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III

1.Einleitung 1

1.1 Diabetes mellitus Typ 1 1

1.1.1 Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ 1 2

1.1.2 Klinischer Verlauf und Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 3

1.1.3 Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 5

1.1.4 Ambulante Langzeitbetreuung und Langzeitkomplikationen 7

1.2 Der HbA1c-Wert 9

1.3 Qualitätskontrolle und Benchmarking- die DPV-Datenbank 12

1.4 Hintergrund und Fragestellung 13

2.Material und Methoden 14

2.1 Patientenkollektiv 14

2.2 Variablen 14

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien 15

2.3.1 Epidemiologische Fragestellungen 15

2.3.2 Fragestellungen zur Veränderungen der Stoffwechseleinstellung im Krankheitsverlauf 15

2.4 Datengewinnung und statistische Auswertung 18

3.Ergebnisse 20

3.1 Epidemiologische Veränderungen 20

3.1.1 Veränderung der Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 1 20

3.1.2 Veränderung von Alter und Altersstruktur der Patienten bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 21

3.2 Stoffwechseleinstellung der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 im zeitlichen Verlauf 25

3.2.1 Veränderung des HbA1c-Wertes zum Zeitpunkt der Manifestation 25

3.2.2 Veränderung der Stoffwechseleinstellung der Kinder und Jugendlichen im Krankheitsverlauf 32

4. Diskussion **48**
4.1 Epidemiologische Veränderungen **49**
4.1.1 Inzidenz 49
4.1.2 Alter bei Manifestation 50
4.2 Veränderung der Stoffwechseleinstellung im Krankheitsverlauf **51**
4.2.1 Der HbA1c-Wert zum Zeitpunkt der Manifestation 51
4.2.2 Der HbA1c-Wert im Krankheitsverlauf 52
5. Zusammenfassung **58**
6. Literaturverzeichnis **60**
7. Lebenslauf **64**

Abkürzungsverzeichnis

ADA	American Diabetes Association
CSII	Insulinpumpentherapie
CT	konventionelle Insulintherapie
CVD	Cardiovascular disease
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DDG	Deutsche Diabetesgesellschaft
DGKL	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie u. Laboratoriumsmedizin
DIARY	Diabetes-Inzidenz-Register Baden-Württemberg
D.m.Typ 1	Diabetes mellitus Typ 1
DMP	Disease-Managment-Programm
DPV	Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study
EDV	Elektronische Datenverwaltung
GAD 65	Autoantikörper gegen Glutaminsäure Decarboxylase 65
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
i.v.	intravenös
IA2	Antikörper gegen Tyrosinphosphatase IA2
IAA	Insulinautoantikörper
ICA	Zytoplasmatische Inselzellantikörper
ICT	Intensivierte Insulintherapie
IDF	Internationale Diabetesfederation
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
oGTT	Oraler Glucose Toleranz Test
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZnT8	Antikörper gegen Zinktransporter 8

1.Einleitung

Diabetes mellitus bezeichnet eine Stoffwechselstörung unterschiedlicher Ätiologie, die durch das Leitsymptom der Hyperglykämie charakterisiert ist. Er ist eine der häufigsten sowie am weitesten verbreiteten Krankheiten auf der Welt [7].

1.1 Diabetes mellitus Typ 1

Anhand des zugrundeliegenden Pathomechanismus wird zwischen Diabetes mellitus Typ 1, Typ 2 sowie weiteren deutlich selteneren Formen unterschieden. Hierzu gehören der MODY-Diabetes (genetische Defekte der Betazellfunktion), genetische Defekte der Insulinwirkung, Endokrinopathien, Erkrankungen des exokrinen Pankreas sowie der Gestationsdiabetes [6, 7].

Der mit einem Anteil von nahezu 90% weltweit am häufigsten auftretende Diabetes mellitus Typ 2 tritt vorwiegend im Erwachsenenalter auf und ist durch eine Störung der Insulinsekretion und Insulinwirkung charakterisiert [7].
Dahingehend ist der Diabetes mellitus Typ 1 eine Autoimmunerkrankung, die ätiopathogenetisch von einer T-zellvermittelten Zerstörung der Beta-Zellen herrührt und durch einen absoluten Insulinmangel gekennzeichnet ist [4, 31]. Sie macht in Europa über 90% der Diabetesfälle im Alter unter 25 Jahren aus und ist die häufigste Stoffwechsel-erkrankung bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland [9].
Bei 85-90 % der Patienten können bei Manifestation Autoantikörper im Blut nachgewiesen werden (ICA, GAD 65, IA2, IAA, ZnT8) [10, 31]. Zwischen 10 und 15% aller betroffenen Kinder und Jugendlichen unter 15 Jahren haben einen erstgradigen Verwandten in der Familie, der ebenfalls an Diabetes erkrankt ist. Dabei ist das Risiko für Kinder eines an Diabetes erkrankten Vaters dreimal höher selbst einen Diabetes mellitus zu entwickeln als bei Kindern einer an Diabetes erkrankten Mutter [31].

1.1.1 Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ 1

Weltweit wird eine Zunahme des Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen beschrieben, wobei besonders jüngere Kinder zunehmend stärker betroffen sind (Abbildung 1) [9, 22, 31].

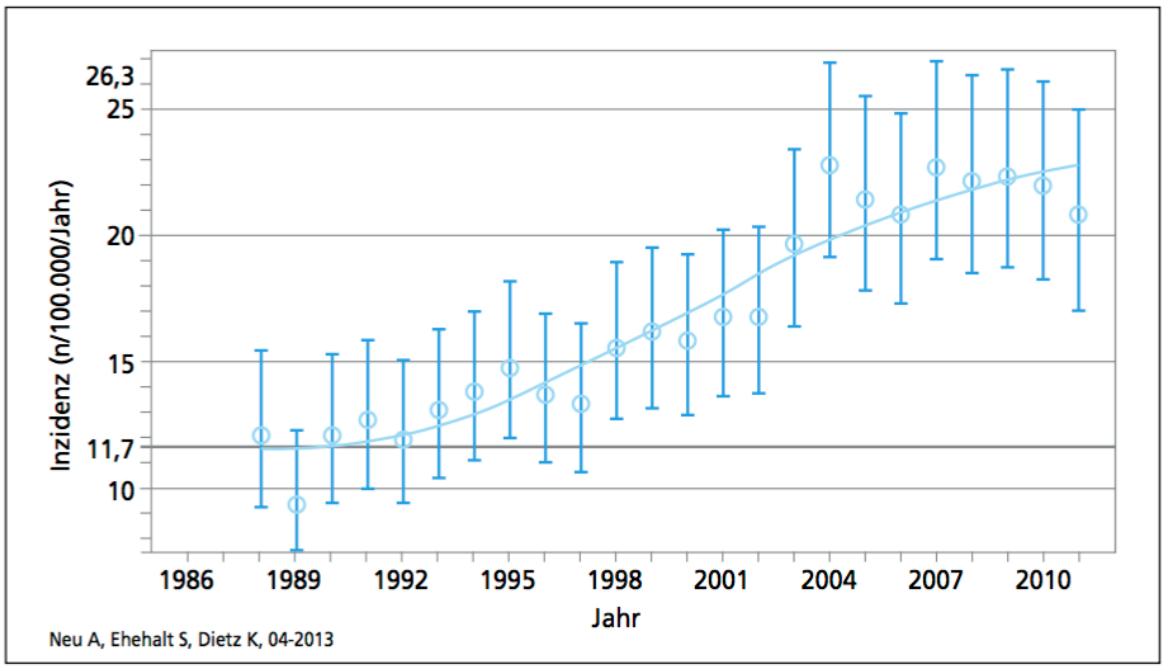

Abbildung 1: Weltweite Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen [9].

Aktuell wird weltweit von etwa 1.106.200 Kindern und Jugendlichen im Alter bis 19 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 ausgegangen. Hinzu kommen jährlich 132 600 neue Manifestationen innerhalb dieser Altersgruppe, der Anstieg der jährlichen Neuerkrankungsrate beträgt etwa 3% [22]. Dabei bestehen große regionale und nationale Unterschiede: Mehr als 25% der Kinder mit Diabetes mellitus Typ 1 lebt in Europa, mehr als 20% in Nordamerika und der Karibik [22]. Die höchste Inzidenzrate weltweit hat Finnland mit jährlich etwa 64 Manifestationen pro 100 000 Kinder unter 15 Jahren. Diese internationalen Differenzen sowohl die Inzidenz als auch Prävalenz betreffend konnten bisher nicht hinreichend erklärt werden [7].

Für Deutschland ergibt sich aus den Registerdaten von Baden-Württemberg, Nordrhein-Westfalen und Sachsen ebenfalls ein kontinuierlicher Anstieg der Neuerkrankungsrate. Das seit 1987 geführten Diabetes-Inzidenz Register (DIARY) für Baden-Württemberg zeigt eine jährliche mittlere Inzidenzrate von 19,4 pro 100.000 Kinder unter 15 Jahren für den Zeitraum 2000-2006. Verglichen mit den Inzidenzraten der 80er Jahre (10,4/100.000)

und 90er Jahre (13,4/100.000) ergibt sich so für Baden-Württemberg ein durchschnittlicher jährlichen Anstieg der Inzidenz um 3,9% [32].
Aktuell beträgt die Inzidenzrate in Deutschland bei 22,9 Manifestationen pro 100 000 Kindern und Jugendlichen, was im Vergleich zu den frühen 1990er Jahren somit beinahe einer Verdopplung entspricht [31] und im oberen Drittel des weltweiten Vergleiches liegt [6]. Derzeit leben in Deutschland etwa 31 500 Kinder und Jugendliche in der Altersgruppe von 0 bis 19 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 [9]. Die Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 1 nimmt im Verlauf des Kindes- und Jugendalters zu. Während ein Auftreten im ersten Lebensjahr sehr selten ist, kann im 4. Lebensjahr ein erster Häufigkeitsgipfel, gefolgt von einem zweiten, deutlich ausgeprägteren Gipfel zwischen dem 10. und 12. Lebensjahr beobachtet werden [30]. Sowohl internationale Studien [30] als auch nationale Daten u.a. aus dem Diabetes-Inzidenzregister Baden-Württemberg [25, 32] zeigen eine Vorverlagerung des Manifestationsalters des Diabetes mellitus Typ 1 im Verlauf der letzten Jahre. Mädchen und Jungen sind etwa gleich häufig betroffen [39].

1.1.2 Klinischer Verlauf und Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1

Vor Ausbruch der manifesten Stoffwechselerkrankung können zwei präsymptomatische Stadien des Diabetes mellitus Typ 1 unterschieden werden:

Tabelle 1: (Prä-)symptomatische Stadien des Diabetes mellitus Typ 1 [1].

Stadium 1	**Stadium 2**	**Stadium 3**
Autoimmunerkrankung	**Autoimmunerkrankung**	**Stoffwechselerkrankung**
- Inselautoantikörper - Normale Blutglukose - keine Symptome • 5-jahres Risiko für Stadium 3 : 50-60% • Langzeitrisiko für Stadium 3 :100% • 2-Jahresrisiko für Stadium 2: 40%	- Inselautoantikörper - abnormale Blutglukose (oGTT) - keine Symptome • 5-Jahres Risiko für Stadium 3: 90% • Langzeitrisiko für Stadium 3:100%	- Diabetes-Symptome - erhöhte Blutglukose - Klinische Manifestation

Während im Stadium 1 und 2 lediglich laborchemische Inselzellautoantikörper bzw. im Verlauf eine abnorme Blutglukose nachgewiesen werden können, manifestiert sich der Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 3 mit der typischen klinischen Symptomatik
Man geht davon aus, dass bis zu 2/3 aller Kinder mit Diabetes mellitus Typ 1 bereits vor dem 5. Lebensjahr Autoantikörper entwickelt haben [1].

Das klinische Erscheinungsbild des unbehandelten manifesten Diabetes mellitus Typ 1 kann sich individuell unterschiedlich präsentieren, ist in den meisten Fällen aber eindeutig.
Als häufigste Symptome bei Manifestation werden Polydipsie, Polyurie, Nykturie sowie Gewichtsverlust beschrieben [24, 30]. Als Komplikation kann es im Rahmen einer akuten Stoffwechselentgleisung (diabetische Ketoazidose) bei Manifestation zu Übelkeit und Erbrechen, neurologische Defiziten bis hin zum ketoazidotischen Koma kommen [24].

Die Diagnosesicherung des Diabetes mellitus Typ 1 erfolgt mittels laborchemischer Parameter.
Ein behandlungsbedürftiger Diabetes mellitus Typ 1 liegt demzufolge vor, wenn

- Der HbA1c-Wert über 6,5% (48mmol/l) oder
- Der nüchterne (über 8h keine Kalorienzufuhr) im Plasma gemessene Blutzuckerwert über 7,0 mmol/l (126 mg/dl) oder
- Der 2-h Blutzuckerwert nach einem oralen Glukosetoleranztest (1,75 g/kg KG, maximal 75 g Glukose) über 11,1 mmol/l (200 mg/dl) liegt oder
- Wenn Zeichen des Diabetes mellitus wie eine erhöhte Trink-/Harnmenge in Kombination mit einem Blutzuckerspiegel größer als 200mg/dl (=11,1mmol/mol) bestehen [4].

Dabei scheint es einen Zusammenhang zwischen dem Alter der Kinder und der Höhe des HbA1c-Wertes bei Diagnose zu geben: verschieden Studien zeigen einen deutlich niedrigeren HbA1c-Wert bei Kinder im Säuglings- und Kleinkindalter zum Zeitpunkt der Diagnose im Vergleich zu älteren Patienten, was bezeichnend für einen rapideren Einsatz der Symptomatik und einen kürzeren präklinischen Verlauf ist [2, 25].

Kurz nach der nach Diagnose, in der sogenannten „Initialphase“, besteht in der Regel abhängig von der Dauer des klinischen Verlaufes vor Diagnosestellung und dem Ausmaß der Stoffwechselentgleisung bei Manifestation, ein hoher Insulinbedarf.
Bei etwa 90% der Patienten beginnt nach einigen Tagen eine sehr unterschiedlich ausgeprägte Restsekretion von endogenem Insulin, die bei der Mehrzahl der Patienten im Verlauf von 1-2 Jahren wieder erlischt. Diese „Remissionsphase“ ist umso kürzer umso jünger die Kinder bei Manifestation sind [11, 25].
In der daran anschließenden „Postremissionsphase“ wird kein endogenes Insulin mehr gebildet, die Stoffwechselkontrolle erfolgt nun ausschließlich über exogen substituiertes Insulin.

1.1.3 Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Die Behandlung des Typ 1 Diabetes umfasst die Insulintherapie, die individuelle Stoffwechselselbstkontrolle, die altersadaptierte Schulung sowie die psychosoziale Betreuung betroffener Familien [31].
Zur Stoffwechselstabilisierung aufgrund des absoluten Insulinmangels ist sofort nach Diagnosestellung und im weiteren Verlauf lebenslang eine Therapie mit Insulin erforderlich [31]. Seit 1921 ist dies durch die Entdeckung des Insulins und die Möglichkeit der Gewinnung von zunächst tierischem Insulin möglich geworden [34]. Aufgrund der intensiven Forschung auf dem Gebiet der Diabetologie gab es im Verlauf des letzten Jahrhunderts kontinuierliche Verbesserung in der Diabetestherapie- angefangen mit der Möglichkeit der synthetischen Herstellung des Insulins (1978) sowie neuer Möglichkeiten zur eigenständigen Blutzuckerselbstkontrolle bis hin zur Entwicklung neuer rekombinant hergestellter Insuline mit unterschiedlichen Wirkspektren (1996) [34]. Dies hat besonders in den letzten zwei Jahrzehnten zur Entwicklung neuer Therapieregime geführt. Während in Deutschland Mitte der 1990er Jahre noch bis zu 60% der pädiatrischen Patienten mit konventionellen Therapieschemata, also 1 bis 3 Insulininjektionen pro Tag behandelt wurden, setzte sich im Verlauf zunehmend die intensivierte Therapieform mit bis zu 6 Injektionen pro Tag durch [31]. Hierbei werden auch in der Pädiatrie zunehmend Insulinanaloga eingesetzt, da die Verfügbarkeit verschiedener Wirkprofile besonders bei Kindern aufgrund der unregelmäßigen und schwer planbaren Nahrungsaufnahme sehr vorteilhaft ist [31]. Zudem werden seit dem

Jahr 2000 immer mehr Kinder und Jugendliche mit einer Insulinpumpe behandelt (Abbildung 2). Während dies zunächst vor allem jugendliche Patienten waren [31] hat sich diese Therapieform in den letzten Jahren vorrangig bei der Therapie sehr junger Patienten durchgesetzt : 91,6% der Patienten in Deutschland die 2016 unter 5 Jahre alt waren verwendeten eine Insulinpumpe, während es in der Altersgruppe von 15 bis 18 Jahren lediglich 44,6 Prozent waren [20]. International bestehen erhebliche Unterschiede in der Verwendung der Insulinpumpentherapie: während in England und Wales lediglich 14% der Kinder mit einer Insulinpumpe behandelt, sind es in den USA bis zu 47%. Ebenfalls ist zu bemerken, dass Jungen seltener eine Insulinpumpe tragen als Mädchen [20].

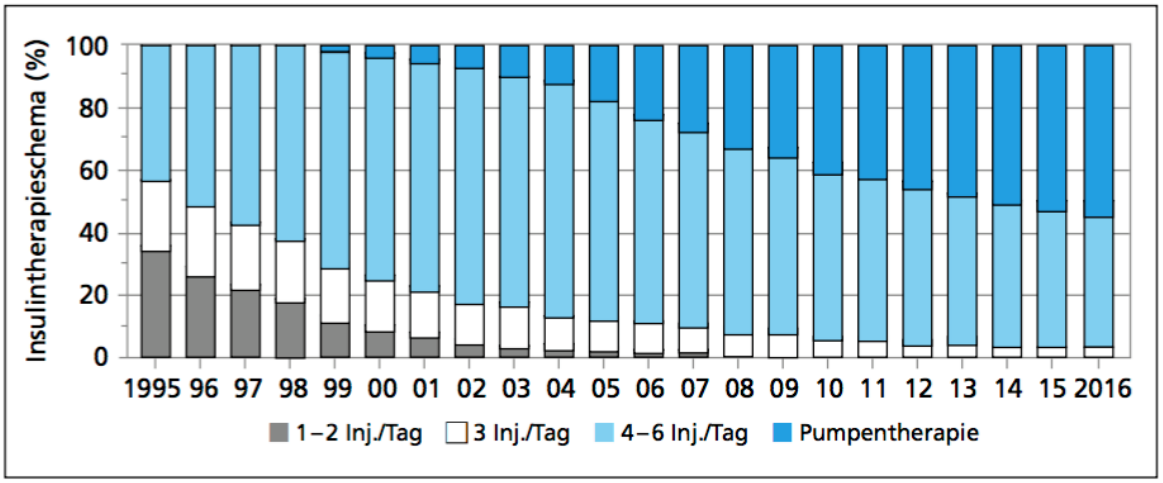

Abbildung 2: Veränderung der Insulintherapieschemata bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland ab dem zweiten Jahr der Diabeteserkrankung [20].

Epidemiologische Studien konnten bisher keinen generellen Vorteil intensivierter Therapieformen für alle Altersgruppen im Kindesalter belegen [31]. Trotzdem wird diese auch im Kindesalter aufgrund der überzeugenden Ergebnisse in der Adoleszenz sowie im Erwachsenenalter bei ausreichenden familiären und individuellen Ressourcen empfohlen. Ausgenommen hierbei sind die Remissionsphase mit einem sehr geringem Insulinbedarf sowie Patienten mit fehlenden familiären Ressourcen und Adhärenzproblemen in der Langzeitbetreuung, was eine Durchführung dieser komplexen Therapieform verhindert [31]. Die Evidenz bezüglich der Bedeutung der intensivierten Therapieform auf die Langzeitstoffwechselkontrolle stammt aus der DCCT-Studie und der Nachfolgestudie EDIC, wobei zu bedenken ist, dass in diesen Studien Kinder unter 13 Jahren nicht miteingeschlossen wurden sowie aufgrund der zusätzlich durchgeführten

Patientenunterstützungsmaßnahmen keine klare Trennung der verschiedenen Einflussfaktoren auf die Stoffwechselkontrolle möglich ist [31].
Die häufige eigenständige Blutzuckerselbstkontrolle ist für das Management einer modernen flexiblen Insulintherapie unerlässlich. Die Frequenz der Blutzuckermessungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland hat in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen [20]. Neue Ansätze der kontinuierlichen Glukosemessung versprechen weitere Verbesserungen sowohl für die Lebensqualität als auch die Stoffwechselkontrolle der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1.
Für die Diagnose und Behandlung des Diabetes mellitus im Kinders- und Jugendalter in Deutschland existiert seit 2004 eine evidenzbasierte S3-Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) [31].

1.1.4 Ambulante Langzeitbetreuung und Langzeitkomplikationen

Sowohl die initiale als auch langfristige Betreuung und Schulung der Kinder und Jugendlichen sollte von einem kinderdiabetologisch erfahrenen Team in dafür spezialisierten pädiatrischen Einrichtungen erfolgen. Die spezialisierte Betreuung führt zu einer Senkung der Krankenhaustage, des HbA1c-Wertes im Verlauf und reduziert die Komplikationsrate [31].
In Deutschland findet die ambulante Langzeitbetreuung der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 idealerweise in kinderdiabetologisch spezialisierten und von der DDG zertifizierten pädiatrischen Einrichtungen statt. Bundesweit sind neben der kinderdiabetologischen Hochschulambulanz der Universitätsklinik für Kinder und Jugendmedizin Ulm 62 stationäre bzw. teilstationäre Einrichtungen für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen Diabetes-Patienten von der DDG anerkannt.
Dort können die Kinder interdisziplinär von Diabetologen, Diabetesschwestern, Psychologen und Ernährungsberatern betreut werden [18].
Den Goldstandard zur Beurteilung der Stoffwechseleinstellung und des Therapieerfolges im Langzeitverlauf stellt heute der HbA1c-Wert dar [16]. Er ist als Surrogatparameter für die glykämische Stoffwechsellage der zurückliegenden 2-3 Monate der einzige Messwert, für den als prädiktiver Faktor im Hinblick auf das Auftreten von Langzeitkomplikationen gesicherte Daten unter anderem aus der DCCT-Studie vorliegen. Er kann als Anteil vom

Gesamthämoglobin in Prozent (NGSP) oder mmol/mol (IFCC) [23] angegeben werden und sollte zur Stoffwechselkontrolle mindestens alle 3 Monate bestimmt werden. Dabei wird bei pädiatrischen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ein HbA1c-Wert von <7,5% ohne das Auftreten von gehäuften Hypoglykämien und vermehrten Blutzucker-schwankungen angestrebt [31]. HbA1c-Werte >9% gelten als ungenügend [31].

Zu den möglichen Langezeitkomplikationen eines Diabetes mellitus Typ 1 gehören sowohl mikrovaskuläre (Retinopathie, Neuropathie und Nephropathie [31]) als auch makrovaskuläre Folgeerkrankungen [10].
Daher empfiehlt die S3-Leitlinie ab einer Diabetesdauer von 5 Jahren bzw. spätestens vom 11. Lebensjahr an zusätzlich folgende Untersuchungen zur Frühdiagnostik möglicher Diabeteskomplikationen [31].

- Retinopathie: Binokulare, bimikroskopische Funduskopie in Mydriasis alle 1-2 Jahre
- Nephropathie: Quantitative Bestimmung der Albuminausscheidung jährlich
- Neuropathie: Bei langfristig schlechter Stoffwechseleinstellung zusätzlich jährlich
- Hypertonie: Blutdruckmessung mindestens jährlich, ggf. Langzeit-Blutdruckmessung
- Hyperlipidämie: Lipidscreening direkt nach Diagnose, im Verlauf alle 2 Jahre bzw. alle 5 Jahre bei präpubertären Kindern.

Eine am HbA1c-Wert gemessene gute Stoffwechseleinstellung verzögert sowohl den Beginn als auch die Progression von mikrovaskulären Folgeerkrankungen [42]. Studien über die Auswirkung der glykämischen Kontrolle auf Herz-Kreislauferkrankungen (CVD) bei Kinder und Jugendlichen sind selten und konnten, auch wenn dies naheliegend ist, bisher keinen direkten Zusammenhang aufzeigen [42].

1.2 Der HbA1c-Wert

Der HbA1c-Wert gibt als diagnostisches Kriterium eines Diabetes mellitus und als Surrogatparameter der glykämischen Stoffwechsellage den Anteil des glykierten Hämoglobins am Gesamthämoglobin im Blut an. Dabei wird der Begriff „Glykierung“ hier für die irreversible nicht-enzymatische Umsetzung von Glucose mit Hämoglobin verwendet welche direkt vom Glukosespiegel im Blut abhängt [40].
Das glykierte Hämoglobin (HbA1) entsteht aus adultem HbA0 durch Glykierung der ß-Kette des Hämoglobins mit verschiedenen Kohlenhydraten. Dabei entstehen die Unterfraktionen HbA1a1, HbA1b und HbA1c die in ihrer Gesamtheit als HbA1 bezeichnet werden. Die größte Fraktion (70%) der glykierten Hämoglobine ist das HbA1c, bei dem am N-terminalen Ende der ß-Kette Glukose irreversibel angebunden ist [38]. Bei gesunden Menschen beträgt der Anteil des HbA1c am Gesamthämoglobin etwa 4-6% [43].
Die ersten routinemäßigen HbA1-Bestimmungen zur Diabetesverlaufskontrolle in klinischen Laboratorien wurden im Jahre 1977 durchgeführt [23].
Heute stehen zur Analyse der Glykohämoglobine verschiedene Verfahren wie die Ionenaustauscherchromatographie, die Elektrophorese, die Affinitätschromatographie, der Immunoassay und die enzymatische Bestimmung zur Verfügung.
Um zwischen diesen Routinemethoden vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurden in verschiedenen Ländern nationale Standardisierungsprogramme eingeführt [23, 33]:

- National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP,1996, USA)
- Japanese Standardisation Scheme (1995, Japan)
- Swedish Standardisation Scheme (1998, Schweden)

Diese basieren auf der Referenzmethode der DCCT-Studie, der Hochleistungsflüssigkeits-chromatographie unter Verwendung des Bio-Rex 70 der Firma Toshobioscience [23, 33]. Nach dem in den USA und den meisten europäischen Ländern gültigen NGSP-Standard wurden in der Folge nahezu alle auf dem Markt befindlichen HbA1c-Analysesysteme kalibriert [28]. Obgleich der Standard aus analytischer Sicht kritisch zu bewerten war, ist durch die Standardisierung eine Vergleichbarkeit der Analysenwerte erreicht worden. Dieser NGSP-HbA1c-Standard war ein sogenannter Konsensus-Standard ohne Bezug zur

Richtigkeit und Rückverfolgbarkeit auf einen internationalen Standard höherer Zuverlässigkeit [35].

Aufgrund der weiterhin fehlenden internationalen Vergleichbarkeit des HbA1c-Wertes etablierte die IFCC 1995 eine Arbeitsgruppe mit dem Ziel der internationalen Standardisierung des HbA1c-Wertes (IFCC-WG). Diese entwickelte bis zum Jahr 2001 sowohl internationale Referenzmethoden als auch internationales Referenzmaterial [12]. Gemeinsam von IFCC und IUPAC wurde als neue Standardeinheit für den HbA1c-Wert dessen SI-Einheit „mmol/mol" festgelegt. Die Umrechnungsformel zwischen den beiden Einheiten lautet: HbA_{1c} [mmol/mol Hb] = (HbA_{1c}[%] - 2,15) x 10,929 [35].

Tabelle 2: Umrechnung des HbA1c-Wertes [37, 43].

HbA1C (NGSP)	Mittlere Glukosekonzentration (**mg/dl**) ADAG	Mittlere Glukosekonzentration (mmol/l) ADAG	Hba1c (IFCC) mmol/mol Hb
4	68	3,8	20
4,5	82	4,6	26
5	97	5,4	31
5,5	111	6,2	37
6	126	6,9	42
6,5	**140**	**7,7**	**48**
7	154	8,5	53
7,5	169	9,3	58
8	183	10,1	64
8,5	197	10,9	69
9	212	11,7	75
9,5	226	12,5	80
10	240	13,3	86
10,5	255	14,1	91
11	269	14,9	97
11,5	283	15,7	102
12	298	16,5	108

Aufgrund der neuen Erkenntnisse sowohl die Bestimmung als auch die Darstellung des HbA1c-Wertes betreffend, wurde von EASD, IFCC, ADA und IDF im Mai 2007 folgendes Konsensus-Statement abgegeben [21, 23]:

1. HbA1c-Testergebnisse sollen weltweit standardisiert werden- inklusive dem Referenzsystem und der Ergebnisdokumentation.
2. Zur Standardisierung der Messmethoden des HbA1c darf nur das IFCC Referenzsystem verwendet werden.
3. HbA1c- Ergebnisse sind weltweit in IFCC Einheiten (mmol/mol) anzugeben und sollen davon unter Benutzung der IFCC-NGSP Mastergleichung (NGSP-Wert = 0,915(IFCC)+2,15) in NGSP-Einheiten abgeleitet werden (%).
4. Der aus dem HbA1c-Wert abgeleitete mittlere Glukosewert soll zusätzlich angegeben werden.

Am 1.April 2008 wurde in einer Richtlinie zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen der Bundesärztekammer festgelegt, dass der HbA1c-Wert auch in Deutschland zur internationalen Vergleichbarkeit auf die neue Einheit (mmol/mol) und die neue Standardisierung umzustellen ist .
Der neuere IFCC-Standard hat sich bisher im klinischen Alltag nicht durchgesetzt. Die Laboratorien geben die Werte i.d.R. in beiden Einheiten an (% und mmol/l). Die DDG und DGKL empfehlen gemeinsam in der Qualitätskontrolle (Kalibrierung der Geräte und Reagenzien) die neue HbA1c-Einheit zu verwenden (IFCC, mmol/L) während im klinischen Gebrauch die alte Einheit nach NGSP neben der neuen Einheit weiterhin verwendet werden darf [29].
Seit 2010 gilt ein HbA1c-Wert >6,5% (NGSP) als Diagnosekriterium eines Diabetes mellitus [4, 27].

1.3 Qualitätskontrolle und Benchmarking- die DPV-Datenbank

Die Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation ist ein in Ulm entwickeltes und 1995 eingeführtes, EDV-basiertes Dokumentationssystem für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit Diabetes mellitus [44].
Aufgrund der fehlenden Möglichkeit zur Dokumentation von Daten und Verläufen des Diabetes mellitus, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, entstand 1990 am Universitätsklinikum Ulm die Initiative zur Entwicklung der Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation für Kinder, Jugendlichen und junge Erwachsene mit Diabetes mellitus. Bereits nach 2 Jahren wurde an einigen deutschen Kliniken eine erste Version des Programms eingerichtet, welches 1995 durch eine weiter optimierte Version ersetzt werden konnte. Seit 1997 können im DPV-System auch erwachsene Patienten dokumentiert werden [14].
Aktuell beteiligen sich 265 pädiatrische und 192 internistische Behandlungseinrichtungen an der Initiative. Davon sind 415 Zentren aus Deutschland, 39 aus Österreich, zwei aus der Schweiz und eines aus Luxemburg [20]. Dabei werden diabetes-relevante Daten im Sinne einer elektronischen Krankenakte einmal erfasst und stehen dann für zahlreiche Funktionen, wie beispielsweise zur Erstellung eines Arztbriefes, eines Behandlungsplans oder zur DMP-Dokumentation zur Verfügung [44].
Seit 1995 werden zweimal jährlich externe Qualitätsvergleiche (Benchmarking) an die teilnehmenden Einrichtungen verschickt. Die Auswertungen erfolgen getrennt für pädiatrische und internistische Patienten, anonymisiert oder ent-anonymisiert nach vorheriger schriftlicher Zustimmung für regionale Qualitätszirkel [14, 44].
Zudem werden seit 1998 Untersuchungsdaten anonym in einem zentralen Datenregister in Ulm gesammelt (DPV-Scient) [14]. Im Rahmen des DPV-WISS Projektes erfolgt die epidemiologisch-statistische Auswertung dieser anonymisierten multizentrischen Daten zu zentralen Fragen des Diabetes mellitus [44].
Der Datensatz umfasste 2017 29.606 Pädiatrische Patienten mit Diabetes mellitus, davon 28.329 mit der Diagnose Typ 1-Diabetes. Ebenso wurden 406.00 erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus (56 000 D.m. Typ 1) mit der DPV-Software dokumentiert [19].

1.4 Hintergrund und Fragestellung

An der Universitätsklinik für Kinder und Jugendmedizin Ulm, einer von aktuell 33 Universitätskliniken in Deutschland [45], werden seit ihrer Gründung im Jahre 1969 Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus behandelt und betreut. Seit 1995 erfolgt die Dokumentation der Behandlung mittels der DPV-Software [44]. Die Patientendaten mit Manifestation eines Diabetes mellitus vor 1995 wurden durch Mitarbeiter des Universitätsklinikums Ulm manuell in die DPV-Datenbank nachgetragen.
Dadurch ist langfristig ein monozentrisch erfasster Datensatz entstanden, welcher Patientendaten aus mehreren Dekaden mit unterschiedlichen Behandlungsparadigmen enthält.
Ziel dieser Arbeit ist die retrospektive Betrachtung der am Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Verlauf der letzten drei Jahrzehnte behandelten Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1.
Es soll basierend auf den Daten der DPV-Datenbank auf folgende Fragestellungen eingegangen werden:

1. Wie hat sich die Anzahl der Diabetes mellitus Typ 1 Manifestationen bei Kindern und Jugendlichen im Verlauf der zurückliegenden drei Jahrzehnte verändert?
2. Gibt es Veränderungen in der Altersstruktur der betroffenen Kinder und Jugendlichen im historischen Vergleich?
3. Gibt es einen qualitativen Unterschied der Stoffwechseleinstellung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im historischen Vergleich innerhalb des Ulmer Patientenkollektives?
4. Gibt es einen qualitativen Unterschied der Stoffwechseleinstellung in der Remissionsphase (1 Jahr) bzw. im mittelfristigen Krankheitsverlauf (5 Jahre) im historischen Vergleich innerhalb des Ulmer Patientenkollektives?

Die aus den zur Verfügung stehenden Daten abgeleiteten Ergebnisse sollen eine Einordnung des ausgewählten Patientenkollektivs in den Kontext publizierter Daten bzgl. epidemiologischer und therapeutischer Veränderungen des Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen in den letzten Jahrzehnten erlauben.

2.Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das betrachtete Patientenkollektiv umfasst die an der Universitätsklinik für Kinder und Jugendmedizin Ulm behandelten und betreuten Kinder und Jugendlichen, bei denen im Zeitraum vom 01.01.1980 bis 31.12.2014 die Diagnose eines Diabetes mellitus gestellt wurde (n=1075). Eine Stellungnahme der zuständigen Ethikkommission liegt vor.
Zur besseren Veranschaulichung der großen Datenmenge sowie um sinnvolle Gruppengrößen für die Betrachtung der unterschiedlichen Behandlungsperioden zu erhalten wurden die Patienten anhand des Manifestationsjahres des Diabetes mellitus beginnend mit dem Jahr 1980 in Fünfjahresgruppen eingeteilt. Somit ergaben sich für die retrospektiv ausgewerteten 35 Jahre insgesamt sieben Patientengruppen: Gruppe 1 von 1980-1984 mit 134 Patienten, Gruppe 2 von 1985-1989 mit 125 Patienten, Gruppe 3 von 1990-1994 mit 204 Patienten, Gruppe 4 von 1995-1999 mit 178 Patienten, Gruppe 5 von 2000-2004 mit 160 Patienten, Gruppe 6 von 2005-2009 mit 150 Patienten und Gruppe 7 von 2010-2014 mit 124 Patienten (Tabelle 3).

2.2 Variablen

Betrachtet wurden epidemiologische Veränderungen, wie die Anzahl der Diabetes mellitus Manifestationen, das Alter und Geschlecht der Patienten sowie die Veränderungen der Stoffwechseleinstellung im Krankheitsverlauf anhand des HbA1c-Wertes.
Dieser wurde zu definierten Beobachtungszeitpunkten im Krankheitsverlauf der Patienten getrennt für männliche und weibliche Patienten sowie anhand von drei Altersgruppen betrachtet:

1. Säuglings/Kleinkindalter: Geburtsdatum bis Vollendung des sechsten Lebensjahres
2. Schulalter: Beginn des siebten Lebensjahres bis zur Vollendung des dreizehnten Lebensjahres
3. Adoleszenz: Beginn des vierzehnten Lebensjahres bis zur Volljährigkeit

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die unterschiedlichen Fragestellungen wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien definiert:

2.3.1 Epidemiologische Fragestellungen

Bei der Betrachtung epidemiologischer Veränderungen wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen im oben genannten Zeitraum die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 1 gestellt wurde. Als Ausschlusskriterien galten die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 oder Typ 3.
Von den insgesamt 1075 dokumentierten Diabetesmanifestationen in diesem Zeitraum verblieb so ein Patientenkollektiv von 1010 Patienten.

Tabelle 3: Absolute Patientenanzahl mit Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 1 (Universitätsklinikum Ulm).

Manifestations-zeitraum	**Patienten mit Manifestation eines Diabetes mellitus (n=)**	Patienten mit Manifestation eines D.m. Typ 3 (n=)	Patienten mit Manifestation eines D.m. Typ 2 (n=)	**Patienten mit Manifestation eines D.m. Typ1 (n=)**
1.1980-84	**134**	1	1	**132**
2.1985-89	**125**	2	0	**123**
3.1990-94	**204**	10	1	**193**
4.1995-99	**178**	14	1	**163**
5.2000-04	**160**	9	5	**146**
6.2005-09	**150**	12	1	**137**
7.2010-14	**124**	6	2	**116**
Gesamtanzahl	***1075***	*54*	*11*	**1010**

2.3.2 Fragestellungen zur Veränderungen der Stoffwechseleinstellung im Krankheitsverlauf

Bei der Betrachtung der Höhe des HbA1c-Wertes vor Therapiebeginn zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ 1 wurden aus dem oben genannten Patientenkollektiv alle Patienten eingeschlossen, bei denen in einem Zeitraum von 8 Tagen vor bzw. nach dem dokumentiertem Manifestationsdatum des Diabetes mellitus Typ 1 mindestens ein HbA1c-Wert vermerkt worden war. Ausgeschlossen wurden die Patienten

bei denen der erste dokumentierte HbA1c-Wert außerhalb dieses Zeitraumes lag bzw. bei denen kein HbA1c-Wert vermerkt worden war. Somit verblieb ausgehend vom ursprünglichen Patientenkollektiv mit Diabetes mellitus Typ 1 ein Patientenkollektiv von 621 Patienten.

Tabelle 4: Absolute Patientenanzahl nach Ausschluss der Patienten ohne zeitnahe Dokumentation eines HbA1c-Wertes bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 („Manifestationskollektiv") (Universitätsklinikum Ulm).

Manifestations-zeitraum	**Patienten mit Manifestation eines D.m. Typ 1 (n=)**	Patienten ohne dokumentierten HbA1c-Wert (n=)	Patienten mit HbA1c-Wert außerhalb des definierten Zeitraumes (n=)	**Manifestations-kollektiv (n=)**
1.1980-84	**132**	1	83	**48**
2.1985-89	**123**	4	71	**48**
3.1990-94	**193**	9	82	**102**
4.1995-99	**163**	5	54	**104**
5.2000-04	**146**	4	40	**102**
6.2005-09	**137**	0	25	**112**
7.2010-14	**116**	0	11	**105**
Gesamtanzahl	**1010**	*23*	*366*	**621**

Bei der Betrachtung der Stoffwechseleinstellung nach Therapiebeginn anhand des HbA1c-Wertes wurden aus oben genanntem Patientenkollektiv alle Patienten eingeschlossen, bei denen im Krankheitsverlauf mindestens zwei weitere HbA1c-Werte dokumentiert wurden. Davon musste ebenfalls mindestens ein HbA1c-Wert in einem Zeitraum von 8 Tagen vor bzw. 8 Tage nach dokumentiertem Manifestationsdatum des Diabetes mellitus Typ 1 sowie jeweils mindestens ein weiterer HbA1c-Wert in einem Zeitraum von 6 bis 18 Monaten nach Diagnosestellung und in einem Zeitraum von 4 bis 6 Jahren nach Diagnosestellung dokumentiert worden sein. Waren für den oben angegebenen Zeitraum mehrere HbA1c Werte dokumentiert, wurde derjenige ausgewählt der zeitlich am nächsten am Idealwert (Datum der Diagnosestellung sowie zwölf Monate und fünf Jahre nach Diagnosestellung) lag. Dadurch musste für diese Fragestellung der letzte Manifestationszeitraum von 2010-2014 aus der Betrachtung ausgeschlossen werden. Es verblieb somit ein Patientenkollektiv von 397 Patienten.

Tabelle 5: Absolute Patientenanzahl nach Ausschluss der Patienten ohne kontinuierliche HbA1c-Verlaufsdokumentation („Verlaufskollektiv“) (Universitätsklinikum Ulm).

Manifestations-zeitraum	**Manifestations kollektiv (n=)**	Patienten ohne Dokumentation eines weitern HbA1c-Wertes (n=)	Patienten mit Dokumentation eines HbA1c-Wertes außerhalb der definierten Zeiträume (n=)	**Verlaufskollektiv (n=)**
1.1980-84	**48**	1	5	**42**
2.1985-89	**48**	3	8	**37**
3.1990-94	**102**	5	15	**82**
4.1995-99	**104**	5	20	**79**
5.2000-04	**102**	8	22	**72**
6.2005-09	**112**	9	18	**85**
Gesamtanzahl	***516***	*31*	*88*	***397***

Somit wurden zur Beantwortung der unterschiedlichen Fragestellungen drei Patientenkollektive betrachtet und miteinander verglichen:

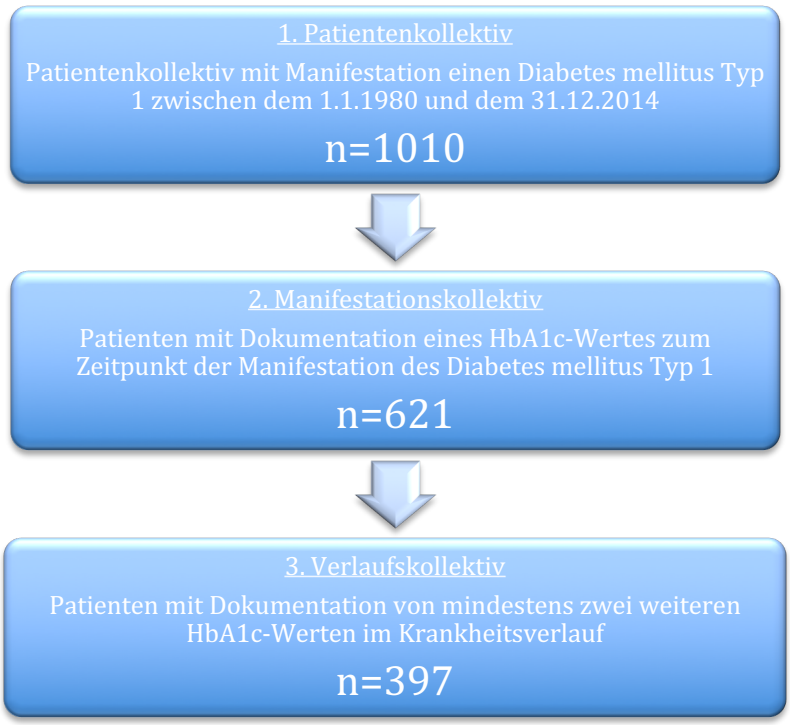

Abbildung 3: Übersichtsdarstellung der drei betrachteten Patientenkollektive (Universitätsklinikum Ulm).

Die Bestimmung der HbA1c-Werte bei Manifestation der Kinder und Jugendlichen erfolgte bis zum Jahr 2005 am Universitätsklinikum für Kinder und Jugendmedizin Ulm im hausinternen Hämoglobinlabor mittels Hämoglobin-Elektrophorese.
Dann erfolgte die Umstellung der Bestimmungsmethode auf die von der NSGP zertifizierte Bestimmung mittels Ionenaustauscherchromatographie unter Verwendung des G7-HLPC-Gerätes der Firma Tosho Bioscience im Zentrallabor des Universitätsklinikums Ulm [46]. Diese Umstellung wurde in den Tabellen des Ergebnisteiles mittels eines schwarzen Balkens gekennzeichnet. Bei den ambulanten Verlaufskontrollen werden die HbA1c-Werte seit etwa 20 Jahren als „Point of care testing“ unter Verwendung des DCA 2000 Analyzers (Immunoassay) bestimmt. Während die HLPC-Kationenaustauscher-chromatographie als Labormethode etwa 8 min in Anspruch nimmt sind die Ergebnisse mit den Immunassay-Methoden in kürzerer Zeit verfügbar, sodass sie beim Patientengespräch bereits vorliegen [8].

2.4 Datengewinnung und statistische Auswertung

Die relevanten Patientendaten lagen in der DPV-Datenbank der Universitätsklinik für Kinder und Jugendmedizin Ulm vor. Für die Datenauswertung wurden die Patiendaten aus der DPV-Datenbank mithilfe der Exportfunktion für zentrumbasierte Datenauswertung als Excel-Files (Microsoft Office Excel 2007) exportiert. Die resultierenden Einzeltabellen der relationalen Datenbank wurden zu einem Datensatz zusammengefasst und vor der folgenden Datenauswertung anonymisiert. Es erfolgte die Sortierung der Daten anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Gruppierung der Patientenkollektive anhand des Manifestationsjahres. Dabei entstanden für die unterschiedlichen Fragestellungen sieben bzw. sechs Manifestationszeiträume.
Der so entstandene Datensatz wurde deskriptiv statistisch ausgewertet. Bei qualitativen Merkmalen wurden absolute und relative Häufigkeiten bestimmt, bei quantitativen Merkmalen wurden der Median mit Minimum und Maximum sowie Mittelwert mit Standardabweichung berechnet. Da die HbA1c-Werte bei Patienten mit Diabetes mellitus im Gegensatz zu denen bei Stoffwechselgesunden nicht normal verteilt sind, wurden anstatt der Mittelwerte die Mediane miteinander verglichen [8].

Ein Teil der ermittelten Kenngrößen wurde graphisch unter Verwendung von IBM SPSS Statistics 24 in Boxplot-Diagrammen mit Darstellung des Median sowie der zwei Quartile und der Extremwerte veranschaulicht.
In die Datenauswertung wurden ausschließlich Patientendaten einbezogen, die im Rahmen der Routine-Patientenversorgung erhoben wurden. Die Datenauswertung fällt somit in den Bereich der Eigenforschung.

3.Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Veränderungen

Im Folgenden erfolgt die retrospektive Betrachtung der Veränderung epidemiologischer Parameter des Patientenkollektives mit Diabetes mellitus Typ 1 der letzten drei Jahrzehnte an der Universitätsklinik für Kinder und Jugendmedizin Ulm.

3.1.1 Veränderung der Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 1

Zwischen dem 01.01.1980 und dem 31.12.2014 wurden an der Kinderklinik des Universitätsklinikums Ulm insgesamt 1010 Kinder und Jugendliche mit der Diagnose Diabetes mellitus Typ 1 dokumentiert. Von diesen 1010 Patienten waren 52 % Patienten männlich (n=530) und 48% Patienten weiblich (n=480). Dabei lag die minimale absolute Manifestationsanzahl pro Jahr bei 16 Patienten im Jahr 2010 und die maximale absolute Patientenanzahl pro Jahr bei 49 Patienten im Jahr 1990. Die höchste Anzahl an Diabetes mellitus Typ 1 Manifestationen gab es im Zeitraum von 1990-1994 mit absolut 193 Patienten und durchschnittlich 39 Manifestationen pro Jahr. Die geringste Anzahl an Manifestationen gab es im Zeitraum von 2010-14 mit einer absoluten Patientenanzahl von 116 und einer durchschnittlichen Neuerkrankungsrate von 23 Patienten pro Jahr.

Tabelle 6: Absolute Patientenanzahl der Kinder und Jugendlichen mit Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 1 sowie durchschnittliche jährliche Neuerkrankungsrate (Universitätsklinikum Ulm).

Manifestations-zeitraum	Absolute Patientenanzahl (n=)	Durchschnittliche Patientenanzahl pro Jahr (n=)	SD	Median	Range
1980-84	132	26	1,95	27	24-29
1985-89	123	25	4,10	25	18-28
1990-94	193	39	6,62	38	32-49
1995-99	163	33	4,83	31	29-41
2000-04	146	29	2,28	29	27-32
2005-09	137	27	3,58	27	24-32
2010-14	116	23	4,66	24	16-29

SD=Standardabweichung

Betrachtete man das Geschlechterverhältnis unter den neuerkrankten Patienten war ab dem Manifestationszeitraum von 1990-94 ein Überwiegen des männlichen Patientenanteils an der Gesamtmanifestationsanzahl zu beobachten. In den Jahren zwischen 1980 und 1989 überwog der Anteil der weiblichen Patienten (Abbildung 4).

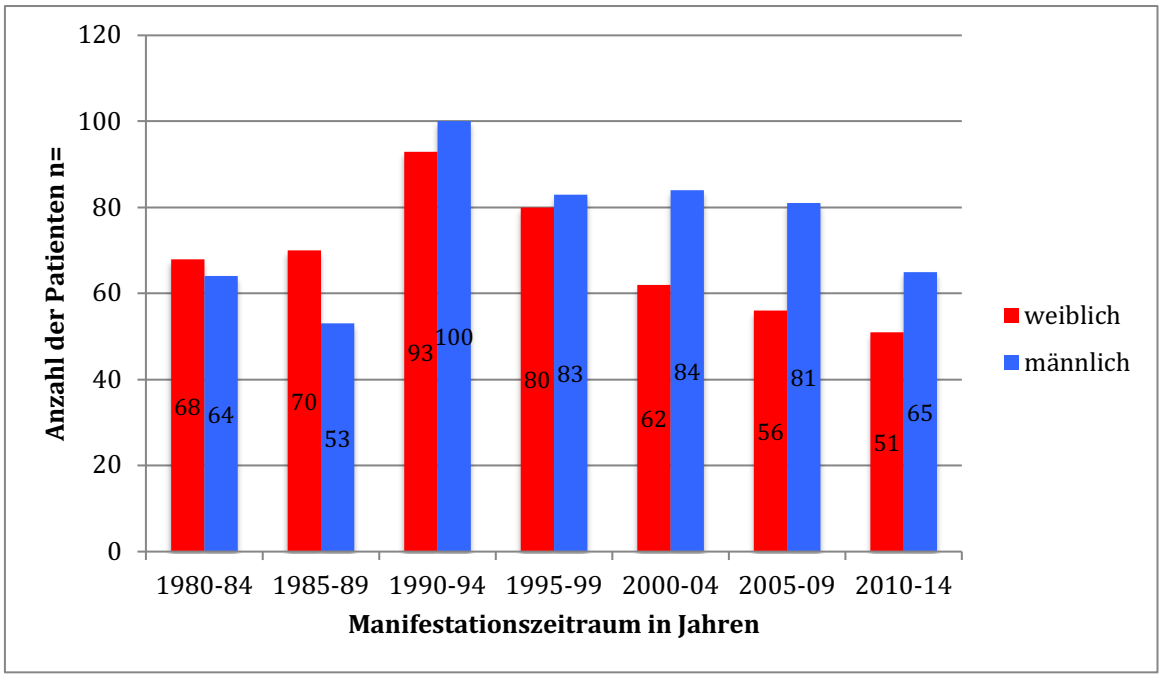

Abbildung 4: Absolute Anzahl der weiblichen und männlichen Patienten pro Manifestationszeitraum im zeitlichen Verlauf (n=1010) (Universitätsklinikum Ulm).

3.1.2 Veränderung von Alter und Altersstruktur der Patienten bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1

Das Alter der Patienten bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 lag zwischen durchschnittlich 6,8 Jahren (1990-94) und 8,8 Jahren (2010-2014). Dabei war insgesamt eine Zunahme des durchschnittlichen Manifestationsalters im zeitlichen Verlauf zu beobachten (Tabelle 7).

Zwischen 1985 und 1999 waren die weiblichen Patienten bei Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 im Durchschnitt bis zu einem halben Jahr älter als die männlichen Patienten, während in den nachfolgenden Manifestationszeiträumen die männlichen Patienten zum Zeitpunkt der Manifestation das höhere Alter aufwiesen (Tabelle 7).

Tabelle 7: Mittleres und Medianes Alter der Patienten bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 (Universitätsklinikum Ulm).

Manifestations-zeitraum	Durchschnittliches Alter der Patienten bei Manifestation (Jahre)	SD	Median (Jahre)	Range (Jahre)
1.1980-84 (n=132)	**6,8**	**4,0**	**6,0**	**<1,0-16,0**
w(n=68)	6,0	3,6	5,0	1,0-16,0
m(n=64)	7,6	4,2	7,0	<1,0-15,0
2.1985-89 (n=123)	**7,7**	**4,0**	**8,0**	**<1,0-20,0**
w(n=70)	8,0	3,8	8,0	1,0-20,0
m(n=53)	7,2	4,2	7,0	<1,0-15,0
3.1990-94 (n=193)	**7,8**	**4,4**	**8,0**	**<1,0-17,0**
w(n=93)	8,1	4,4	9,0	<1,0-17,0
m(n=100)	7,6	4,3	8,0	1,0-15,0
4.1995-99 (n=163)	**8,2**	**4,2**	**8,0**	**1,0-18,0**
w(n=80)	8,4	3,9	10,0	1,0-14,0
m(n=83)	7,9	4,5	8,0	1,0-18,0
5.2000-04 (n=146)	**7,7**	**4,5**	**8,0**	**<1,0-17,0**
w(n=62)	6,7	4,2	7,0	<1,0-17,0
m(n=84)	8,4	4,6	9,0	<1,0-16,0
6.2005-09 (n=137)	**8,6**	**4,4**	**9,0**	**<1,0-17,0**
w(n=56)	8,5	3,9	9,0	<1,0-16,0
m(n=81)	8,7	4,7	9,0	1,0-17,0
7.2010-14 (n=116)	**8,8**	**4,6**	**9,0**	**1,0-22,0**
w(n=51)	8,5	4,9	8,0	1,0-22,0
m(n=65)	9,0	4,3	9,0	1,0-16,0

SD= Standardabweichung, m= männlich, w= weiblich

Dabei reichte die Altersspanne bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 im betrachteten Patientenkollektiv von < 1 Jahr bis 22 Jahren. Die Alterskurve zeigte einen zweigipfeligen Verlauf: ein erster Alterspeak war bei 4 Jahren, ein zweiter Peak im Alter von 11 Jahren erkennbar. Das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen (Abbildung 5). Vier Patienten waren bei Manifestation des Diabetes mellitus bereits über 18 Jahre und so definitionsgemäß keine Jugendlichen mehr.

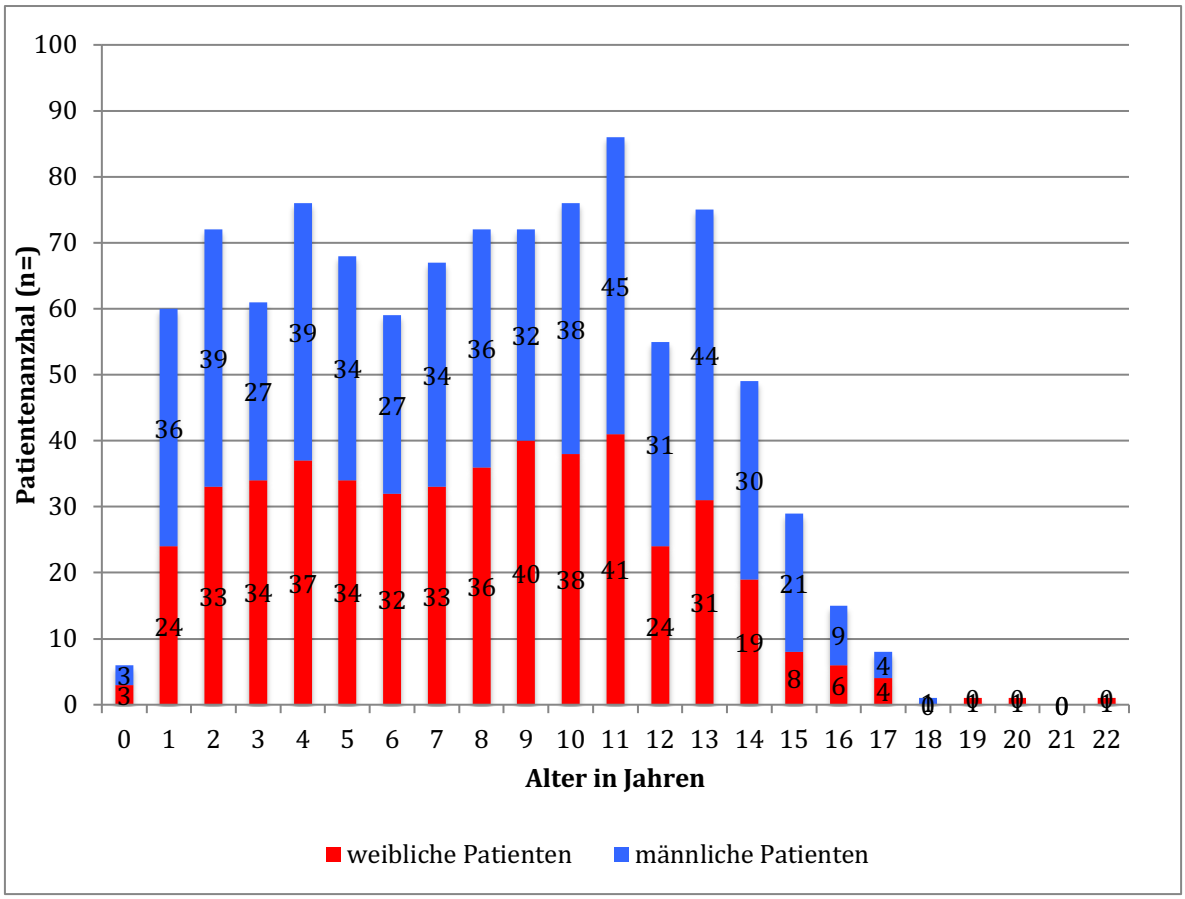

Abbildung 5: Altersstruktur der Patienten zum Zeitpunkt der Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 (n=1010) (Universitätsklinikum Ulm).

In nachfolgender Grafik wird ersichtlich, dass bei über 80% der Kinder die Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 vor der Adoleszenz gestellt wurde.

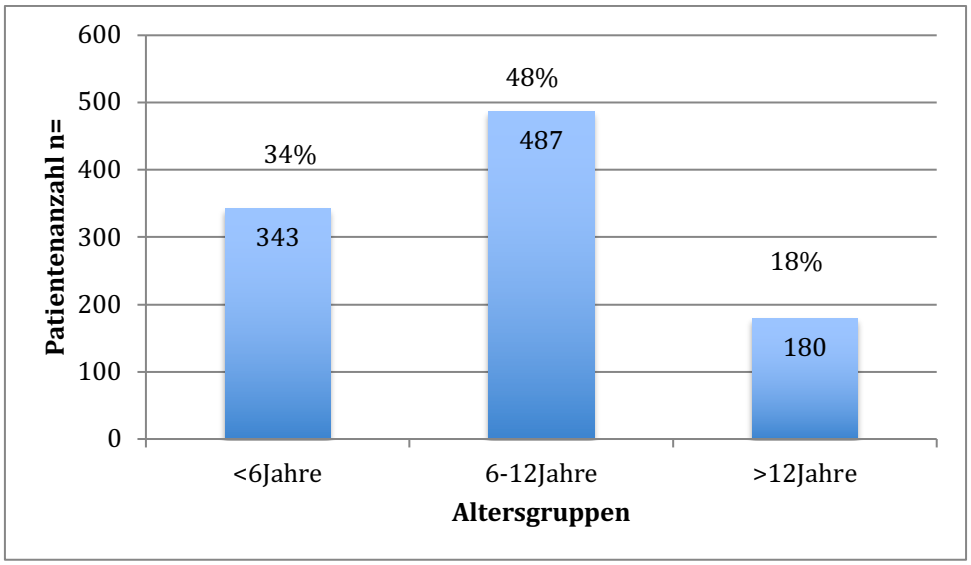

Abbildung 6: Absolute und relative Anzahl der Patienten in den jeweiligen Altersgruppen (n =1010) (Universitätsklinikum Ulm).

Betrachtete man die Veränderung der Altersstruktur im zeitlichen Verlauf getrennt für die einzelnen Manifestationszeiträume fiel eine relative Abnahme der Patienten im Säuglings und Kleinkindalter auf (< 5Jahre) auf (Abbildung 7).

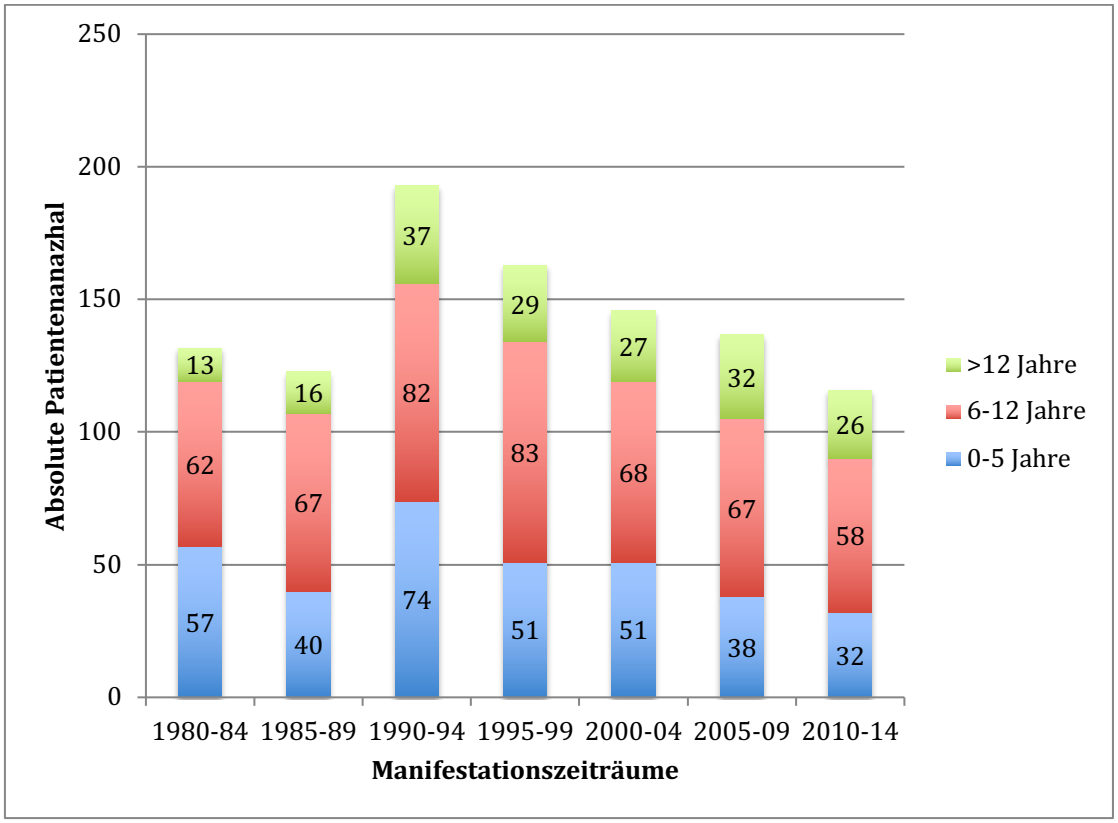

Abbildung 7: Veränderung der Altersstruktur der Patienten bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 im zeitlichen Verlauf (Universitätsklinikum Ulm).

3.2 Stoffwechseleinstellung der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 im zeitlichen Verlauf

3.2.1 Veränderung des HbA1c-Wertes zum Zeitpunkt der Manifestation

Im Folgenden soll die Veränderung der Stoffwechseleinstellung der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 zum Zeitpunkt der Diagnosestellung anhand des HbA1c-Wertes betrachtet werden. Das als „Manifestationskollektiv“ benannte Patientenkollektiv umfasste 621 Patienten (286 weibliche Patienten, 335 männliche Patienten).

3.2.1.1 Epidemiologische Daten der Patienten des Manifestationskollektives

a) Veränderung der Anzahl der Patienten des Manifestationskollektives

Die minimale absolute Patientenanzahl wurde in diesem Patientenkollektiv in den Zeiträumen von 1980-84 und 1985-89 mit jeweils 48 Patienten dokumentiert, die maximale absolute Patientenanzahl im Zeitraum von 2005-09 mit 112 Patienten. Zwischen dem Manifestationszeitraum von 1985-89 und 2000-04 war eine Zunahme der absoluten Patientenanzahl von über 100% zu beobachten, während sie in den darauffolgenden Zeiträumen nahezu konstant blieb (Tabelle 8).

Tabelle 8: Absolute Patientenanzahl sowie durchschnittliche Anzahl der Patienten pro Jahr, Manifestationskollektiv (n=621) (Universitätsklinikum Ulm).

Manifestationszeitraum	Absolute Patientenanzahl (n=)	Durchschnittliche Patientenanzahl pro Jahr (n=)	SD	Median	Range
1.1980-84	48	9,6	2,2	8,0	8-12
2.1985-89	48	9,6	4,3	10,0	4-15
3.1990-94	102	20,4	4,2	22,0	14-29
4.1995-99	104	21,0	2,9	21,0	17-25
5.2000-04	102	20,8	3,1	21,0	16-24
6.2005-09	112	22,4	2,7	24,0	19-25
7.2010-14	105	21,0	3,7	20,0	16-26

SD=Standardabweichung

Bezüglich des Geschlechterverhältnisses der Patienten im zeitlichen Verlauf war wie auch im ursprünglichen Patientenkollektiv besonders in den Zeiträumen nach 1990 ein Überwiegen des männlichen Patientenanteils zu bemerken. In den davor liegenden Jahren sowie im Zeitraum von 1995-99 überwog der Anteil der weiblichen Patienten (Abbildung 8).

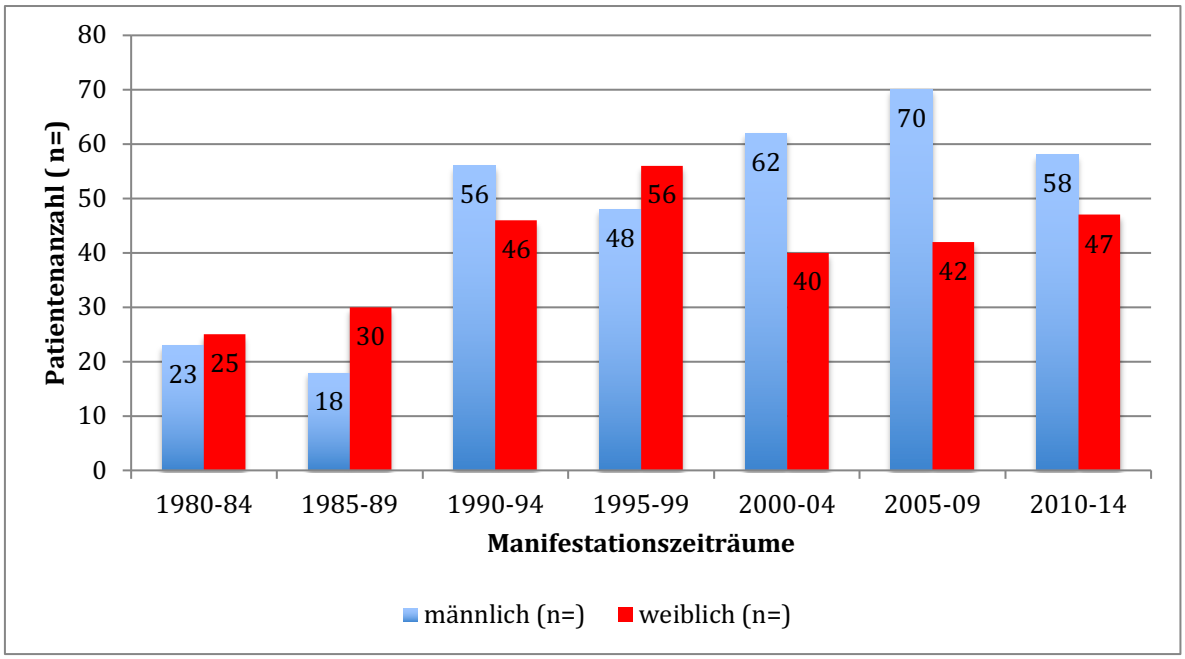

Abbildung 8: Absolute Anzahl der weiblichen und männlichen Patienten pro Manifestationszeitraum im zeitlichen Verlauf, Manifestationskollektiv (Universitätsklinikum Ulm).

b) Veränderung von Alter und Altersstruktur der Patienten des Manifestationskollektives bei Diagnose des Diabetes mellitus Typ1

Das durchschnittliche Alter der Kinder und Jugendlichen des hier betrachteten Patientenkollektives lag bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 zwischen 7,9 Jahren (1980-84) und 9,3 Jahren (1985-89). Dabei war kein signifikanter Anstieg oder Abfall des durchschnittlichen Alters im zeitlichen Verlauf beobachtbar. Im Vergleich zum ursprünglichen Patientenkollektiv (n=1010) waren die Patienten bei Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 in diesem Kollektiv im Durchschnitt, vor allem in den ersten Manifestationszeiträumen, älter. Es bestand kein konstanter Altersunterschied zwischen weiblichen und männlichen Patienten (Tabelle 9).

Tabelle 9: Mittleres und medianes Alter bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1, Manifestationskollektiv (Universitätsklinikum Ulm).

Manifestations-zeitraum	**Durchschnittliches Alter bei Manifestation (Jahre)**	**SD**	**Median**	**Range**
1:1980-84 (n=48)	**7,9**	**4,1**	**9,0**	**1,0-16,0**
w (n=23)	7,8	4,0	9,0	1,0-16,0
m (n=25)	7,9	4,4	9,0	1,0-14,0
2:1985-89 (n=48)	**9,3**	**3,6**	**9,5**	**2,0-15,0**
w (n=18)	8,7	3,7	9,0	2,0-15,0
m (n=30)	10,2	3,5	11,0	3,0-15,0
3:1990-94 (n=102)	**8,9**	**4,2**	**10,0**	**1,0-17,0**
w (n=56)	9,4	4,2	10,0	2,0-17,0
m (n=46)	8,4	4,2	9,5	1,0-15,0
4:1995-99 (n=104)	**8,9**	**4,0**	**10,0**	**1,0-15,0**
w (n=48)	8,9	3,9	10,0	1,0-14,0
m (n=56)	8,9	4,2	8,5	1,0-15,0
5:2000-04 (n=102)	**8,5**	**4,6**	**9,0**	**<1,0-17,0**
w (n=62)	6,8	4,5	7,0	<1,0-17,0
m (n=40)	9,6	4,4	11,0	<1,0-16,0
6:2005-09 (n=112)	**8,7**	**4,2**	**8,5**	**1,0-17,0**
w (n=70)	8,9	3,8	8,0	2,0-16,0
m (n=42)	8,6	4,5	9,0	1,0-17,0
7:2010-14 (n=105)	**8,8**	**4,6**	**9,0**	**1,0-22,0**
w (n=58)	8,6	4,9	8,0	1,0-22,0
m (n=47)	8,9	4,4	9,0	1,0-16,0

SD=Standardabweichung, w=weiblich, m=männlich

Die Altersspanne bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 reichte in diesem Patientenkollektiv ebenfalls von < 1 Jahr bis zu 22 Jahren. Auch die Alterskurve zeigte konform zum ursprünglichen Patientenkollektiv einen zweigipfeligen Verlauf mit einem ersten Alterspeak bei 4 Jahren sowie einem zweiten Peak im Alter von 11 Jahren. Das Geschlechterverhältnis war auch hier ausgeglichen (Abbildung 9).
Zwei Patienten waren bei Manifestation des Diabetes mellitus bereits über 18 Jahre und so definitionsgemäß keine Jugendlichen mehr.

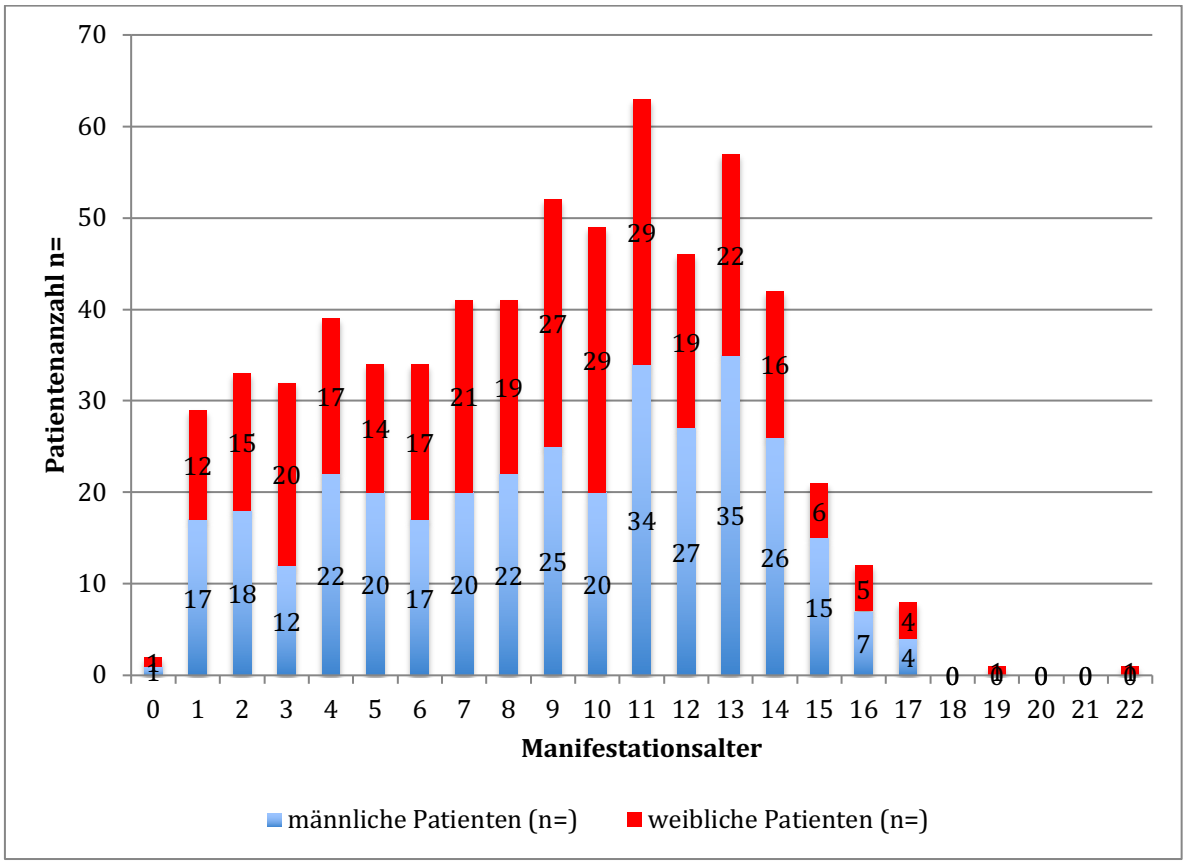

Abbildung 9: Altersstruktur des betrachteten Patientenkollektives bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1, Manifestationskollektiv (n=621) (Universitätsklinikum Ulm).

In nachfolgender Grafik wird ersichtlich, dass über die Hälfte der Diabetes mellitus Typ 1 Manifestationen im Schulalter zwischen 6 und 12 Jahren auftraten.

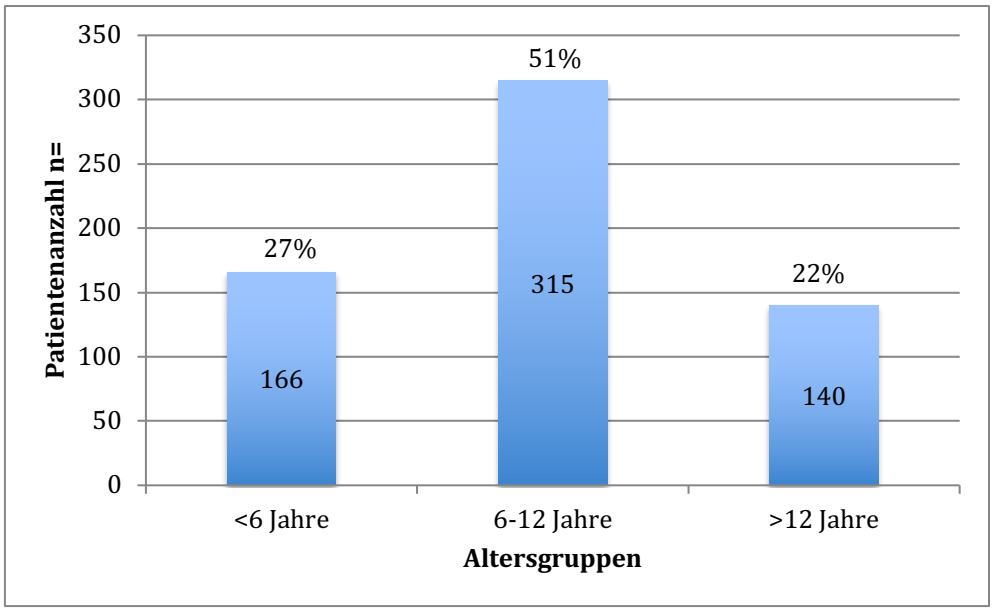

Abbildung 10: Absolute und relative Anzahl der Patienten in den jeweiligen Altersgruppen, Manifestationskollektiv (n =621) (Universitätsklinikum Ulm).

3.2.1.2 Veränderung des HbA1c-Wertes der Patienten zum Zeitpunkt der Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1

Der mediane HbA1c-Wert der Kinder und Jugendlichen des Manifestationskollektives lag zum Zeitpunkt der Diagnose des Diabetes mellitus, vor Beginn einer Insulintherapie zwischen 10,0% und 11,9% (NGSP).
Dabei zeigte sich der im Vergleich niedrigste mediane HbA1c-Wert bei den Patienten des Manifestationszeitraumes von 1990 bis 1994 während den höchsten medianen HbA1c-Wert die Patienten mit Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 zwischen 2010 und 2014 hatten (Tabelle 10).
Mit Ausnahme der Patienten der ersten beiden Manifestationszeiträume von 1980-84 und 1985-89 war ein Anstieg des medianen HbA1c-Wertes zum Zeitpunkt der Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 im Verlauf der letzten drei Jahrzehnte erkennbar.
Der mediane HbA1c-Wert der weiblichen Patienten lag bei Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 in fünf der sieben Manifestationszeiträume zwischen 0,3% und 1,4% höher als der HbA1c-Wert der männlichen Patienten. Im jeweils ersten und letzten Manifestationszeitraum hatten die männlichen Patienten einen höheren HbA1c-Wert (Tabelle 10).

Tabelle 10: Median und Mittelwert der HbA1c-Werte bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1, Manifestationskollektiv (Universitätsklinikum Ulm).

Manifestationszeitraum	Medianer HbA1c-Wert in %	Range	Durchschnittlicher HbA1c-Wert in %	SD
1:1980-84 (n=48)	**10,7**	**4,9-18,2**	**10,6**	**2,7**
w (n=23)	10,0	6-18,2	10,4	3,0
m (n=25)	10,9	4,9-15,3	10,9	2,5
2:1985-89 (n= 48)	**10,1**	**5,3- 15**	**10,2**	**2,2**
w (n=18)	10,5	5,30-15	10,5	2,6
m (n=30)	10,0	7,6-12,9	9,8	1,4
3:1990-94 (n=102)	**10,0**	**4,6-15,4**	**10,2**	**2,4**
w (n=56)	11,0	5,1-15,4	10,8	2,3
m (n=46)	9,7	4,6-15,2	9,7	2,4
4:1995-99 (n=104)	**10,7**	**5,5-15,9**	**10,9**	**2,3**
w (n=48)	10,8	6,2-15,9	11,2	2,3
m (n=56)	10,5	5,5-15,1	10,5	2,2
5:2000-04 (n=102)	**11,3**	**4,6-17,9**	**11,2**	**2,4**
w (n=62)	11,5	4,6-16,7	11,1	2,6
m (n=40)	10,9	6,5-17,9	11,2	2,3
6:2005-09 (n=112)	**11,8**	**6,4-18,1**	**11,7**	**2,2**
w (n=70)	12,7	8,1-16,3	12,1	2,3
m (n=42)	11,3	6,4-18,1	11,5	2,1
7:2010-14 (n=105)	**11,9**	**7,3-17**	**11,8**	**2,2**
w (n=58)	11,8	7,3-18,9	11,7	2,4
m (n=47)	12,0	7,5-17	11,9	2,1

SD=Standardabweichung, w=weiblich, m=männlich, Umstellung der HbA1c-Bestimmungsmethode mittels schwarzem Balken gekennzeichnet

Betrachtete man den HbA1c-Wert der Patienten bei Manifestation anhand der drei unterschiedlichen Altersgruppen, ließ sich mit Ausnahme des Manifestationszeitraumes von 2005-09 in allen Zeiträumen ein Anstieg des medianen HbA1c-Wertes mit zunehmendem Alter der Patienten bei Manifestation beobachten (Tabelle 11). Besonders ausgeprägt war dieser Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten im Vorschulalter und der Gruppe der Patienten in der Adoleszenz.

Tabelle 11: Median und Mittelwert der HbA1c-Werte bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1, Manifestationskollektiv (Universitätsklinikum Ulm).

Manifestationszeitraum	Altersgruppe	Medianer HbA1c-Wert in %	Range	Durchschnittlicher HbA1c-Wert in %	SD
1.1980-84	<6 Jahre (n=15)	9,7	7,9-15,3	10,6	2,4
	6-12 Jahre (n=27)	10,4	4,9-15,4	10,2	2,7
	>12 Jahre (n=6)	12,6	8,5-18,2	12,8	3,2
2.1985-89	<6 Jahre (n=8)	9,2	7,9-12,4	9,7	1,8
	6-12 Jahre (n=30)	10,1	5,3-15,0	10,0	2,3
	>12 Jahre (n=10)	11,0	7,9-14,3	11,1	2,1
3.1990-94	<6 Jahre (n=29)	9,6	4,6-13,4	9,5	2,3
	6-12 Jahre (n=48)	10,2	5,1-15,4	10,3	2,4
	>12 Jahre (n=25)	10,6	6,7-15,2	10,7	2,5
4.1995-99	<6 Jahre (n=27)	9,7	5,5-14,6	10,3	2,4
	6-12 Jahre (n=54)	10,7	7,0-15,9	10,9	2,1
	>12 Jahre (n=23)	11,0	6,2-15,2	11,4	2,4
5.2000-04	<6 Jahre (n=30)	10,4	4,6-13,3	9,9	2,3
	6-12 Jahre (n=47)	11,6	6,6-16,7	11,4	2,3
	>12 Jahre (n=25)	11,9	7,4-17,9	12,2	2,3
6.2005-09	<6 Jahre (n=28)	11,0	7,8-14,7	10,7	1,8
	6-12 Jahre (n=58)	12,4	6,4-16,3	12,0	2,0
	>12 Jahre (n=26)	12,3	8,0-18,1	12,2	2,8
7.2010-14	<6 Jahre (n=29)	10,5	7,5-15,8	11,0	1,6
	6-12 Jahre (n=51)	11,8	7,3-17,0	11,8	2,2
	>12 Jahre (n=25)	13,0	7,7-16,9	12,5	2,1

SD=Standardabweichung, Umstellung der HbA1c-Bestimmungsmethode mittels schwarzem Balken gekennzeichnet

Dies ließ sich eindrücklich durch die Sortierung der HbA1c-Werte anhand der drei Altersgruppen darstellen (Abbilddung 11). Zudem zeigte sich hier deutlich der Anstieg der HbA1c-Werte nach Umstellung und Standardisierung der HbA1c-Bestimmungsmethode 2005.

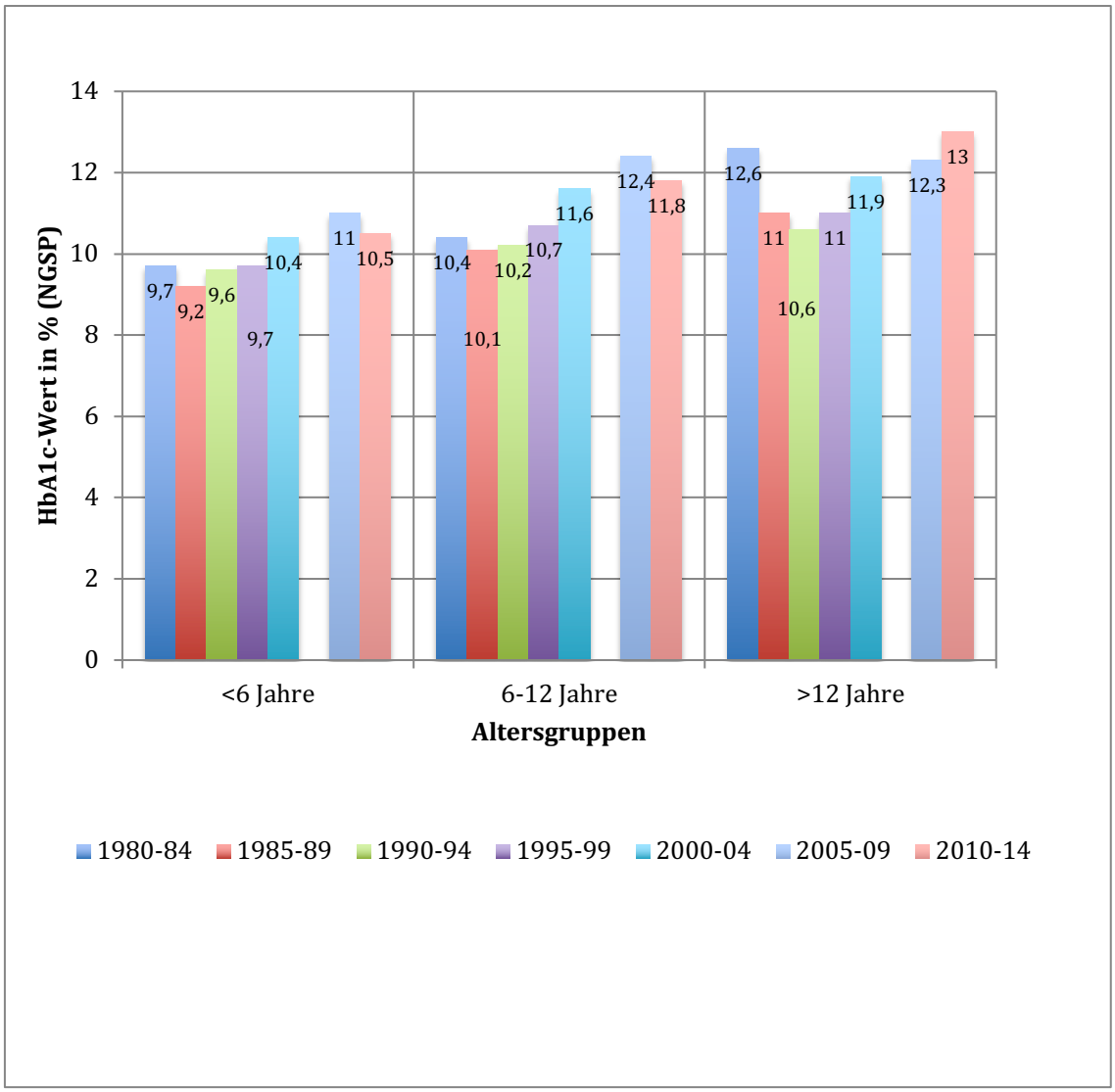

Abbildung 11: Medianer HbA1c-Wert der unterschiedlichen Altersgruppen bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 geordnet anhand der Manifestationszeiträume (Universitätsklinikum Ulm). Versetzt sind aufgrund der veränderten HbA1c-Bestimmungsmethode die Zeiträume nach 2005.

3.2.2 Veränderung der Stoffwechseleinstellung der Kinder und Jugendlichen im Krankheitsverlauf

Im Folgenden soll die Veränderung der Stoffwechseleinstellung der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 im Krankheitsverlauf anhand des HbA1c-Wertes betrachtet werden. Das als „Verlaufskollektiv“ benannte Patientenkollektiv umfasste nach Anwendung der definierten Ausschlusskriterien 397 Patienten (175 weibliche Patienten, 222 männliche Patienten).

3.2.2.1 Epidemiologische Daten der Patienten des Verlaufskollektives

a) Veränderungen der Anzahl der Patienten des Verlaufskollektives

Die minimale absolute Patientenanzahl wurde im Zeitraum von 1985-89 mit 37 Patienten dokumentiert, die maximale absolute Patientenanzahl im Zeitraum von 2005-09 mit 85 Patienten (Tabelle 12).

Tabelle 12: Absolute Patientenanzahl des Verlaufskollektives sowie durchschnittliche Anzahl der Patienten pro Jahr (Universitätsklinikum Ulm).

Manifestationszeitraum	Absolute Patientenanzahl (n=)	Durchschnittliche Patientenanzahl pro Jahr(n=)	SD	Median	Range
1.1980-84	42	8,4	3,0	7,0	5-12
2.1985-89	37	7,4	3,5	8,0	3-12
3.1990-94	82	16,4	3,3	17,0	11-19
4.1995-99	79	15,8	3,0	16,0	11-19
5.2000-04	72	14,4	2,5	13,0	12-18
5.2005-09	85	17,0	2,9	18,0	13-20

SD=Standardabweichung

Auch in diesem Patientenkollektiv zeigte sich bei der Betrachtung des Geschlechterverhältnisses der Patienten eine Zunahme des männlichen Patientenanteils unter den neuerkrankten Patienten im zeitlichen Verlauf.

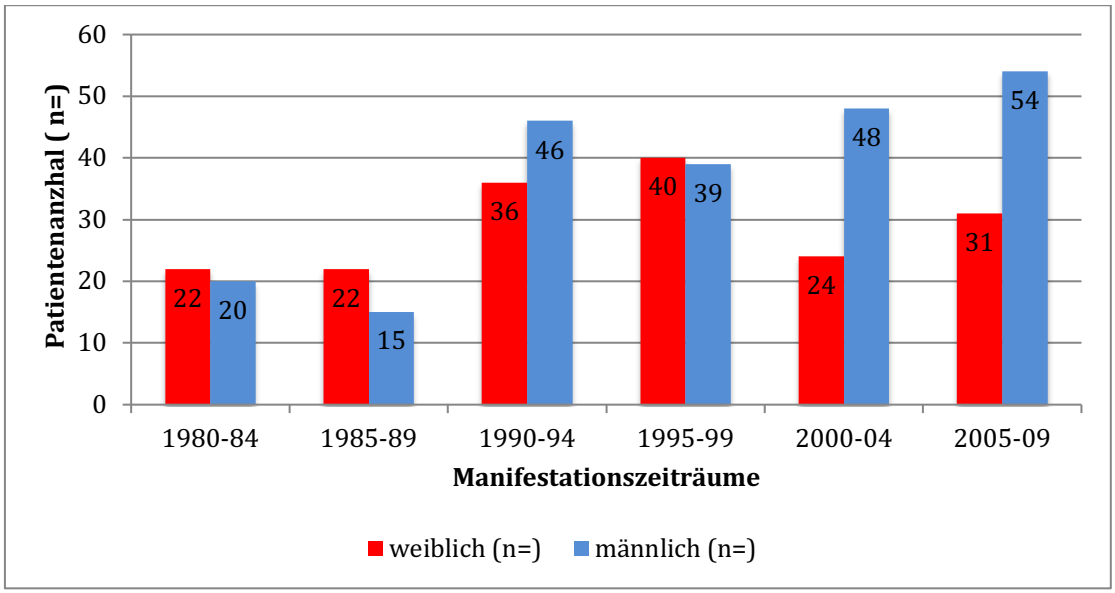

Abbildung 12: Absolute Anzahl der weiblichen und männlichen Patienten pro Manifestationszeitraum, Verlaufskollektiv (Universitätsklinikum Ulm).

b) Veränderung von Alter und Altersstruktur der Patienten des Verlaufskollektives bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1

Das durchschnittliche Alter bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 lag bei den Patienten des Verlaufskollektives zwischen 8,0 Jahren (1980-84) und 8,8 Jahren (1985-89) und damit im Durchschnitt etwas niedriger als bei den Patienten des Manifestations-kollektives. Auch hier ließ sich kein konstanter Altersunterschied zwischen weiblichen und männlichen Patienten beobachten (Tabelle 13).

Tabelle 13: Mittleres und medianes Alter des betrachteten Patientenkollektives bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1, Verlaufskollektiv (Universitätsklinikum Ulm).

Manifestationszeitraum	Durchschnittliches Alter in Jahren	SD	Median	Range
1:1980-84	**8,0**	**4,3**	**9,0**	**1,0-16,0**
w (n=22)	7,6	4,2	8,0	1,0-16,0
m(n=20)	8,5	4,4	10,0	1,0-14,0
2:1985-89	**8,8**	**3,6**	**9,0**	**2,0-15,0**
w (n=22)	8,0	3,4	8,5	2,0-13,0
m(n=15)	10,1	3,7	11,0	3,0-15,0
3:1990-94	**8,2**	**4,1**	**9,0**	**1,0-17,0**
w(n=36)	8,8	4,0	10,0	2,0-17,0
m (n=46)	7,9	4,1	8,0	1,0-14,0
4:1995-99	**8,7**	**3,8**	**10,0**	**1,0-15,0**
w (n=40)	8,8	3,7	5,0	1,0 -14,0
m(n=39)	8,5	4,1	8,0	1,0-15,0
5:2000-04	**8,7**	**4,2**	**9,0**	**1,0-16,0**
w(n=24)	6,9	3,7	7,0	2,0-14,0
m(n=48)	9,5	4,2	10,5	1,0-16,0
6:2005-09	**8,1**	**4,0**	**7,0**	**1,0-17,0**
w(n=31)	8,1	3,7	7,0	2,0-16,0
m(n=54)	8,1	4,2	7,5	1,0-17,0

SD= Standardabweichung, w=weiblich, m=männlich

Die Altersspanne der Patienten bei Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 reichte in diesem Patientenkollektiv von 1 Jahr bis zu 17 Jahren und war somit kleiner als bei den beiden vorherigen Patientenkollektiven. Die Alterskurve zeigte hier einen zweigipfligen Verlauf mit einem ersten Alterspeak mit 4 Jahren gefolgt von einem zweiten Peak mit 11 Jahren. Das Geschlechterverhältnis war ebenfalls weitgehend ausgeglichen (Abbildung 13).

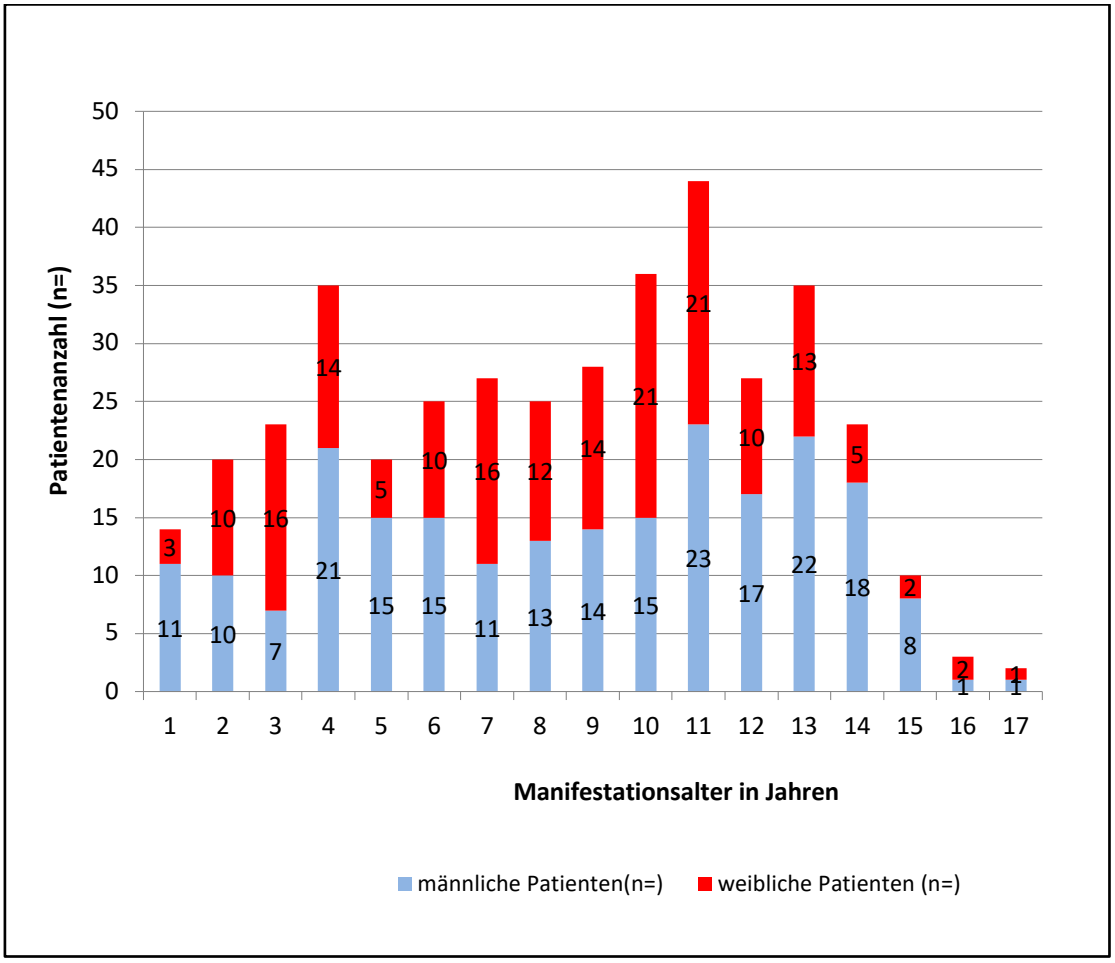

Abbildung 13: Altersstruktur des betrachteten Patientenkollektives bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1, Verlaufskollektiv (Universitätsklinikum Ulm).

In der nachfolgenden Grafik wird deutlich, dass auch in diesem Kollektiv ein Großteil der Diagnosen des Diabetes mellitus Typ 1 im Schulalter zwischen 6 und 12 Jahren gestellt wurden. Im Unterschied zum Manifestationskollektiv war der Anteil der Patienten bei denen die Diagnose des Diabetes mellitus im Adoleszentenalter gestellt wurde geringer (Abbildung 14).

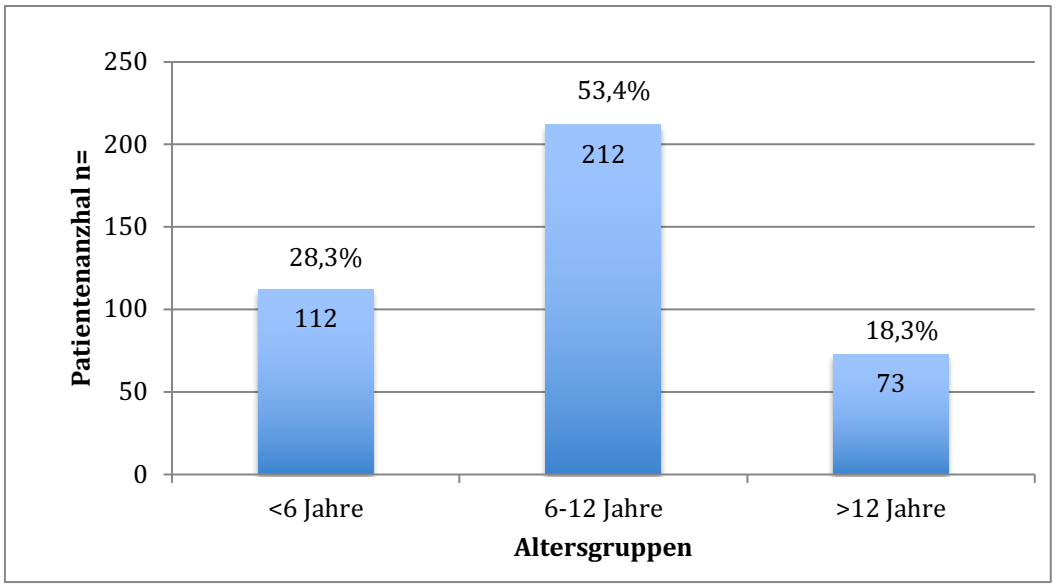

Abbildung 14: Absolute und relative Anzahl der Patienten in den jeweiligen Altersgruppen, Verlaufskollektiv (n =397) (Universitätsklinikum Ulm).

3.2.2.2 Veränderung der Stoffwechseleinstellung der Patienten im zeitlichen Verlauf

a) HbA1c-Wert bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1

Der mediane HbA1c-Wert der Patienten des Verlaufskollektives innerhalb der einzelnen Manifestationszeiträume lag zum Zeitpunkt der Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 zwischen 10,0% und 11,7% (NGSP). Den niedrigsten medianen HbA1c-Wert bei Diagnose hatten die Patienten im Manifestationszeitraum von 1990 bis 1994 mit 10,0%. Den höchsten medianen HbA1c-Wert bei Diagnose hatten die Patienten mit Manifestation zwischen 2005 und 2009 mit 11,7%. Mit Ausnahme des ersten Manifestationszeitraumes (1980-84) war ein Anstieg des medianen HbA1c-Wertes zum Zeitpunkt der Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 im Verlauf der letzten drei Jahrzehnte erkennbar (Tabelle 14). Der mediane HbA1c-Wert der weiblichen Patienten lag dabei mit Ausnahme der Manifestationszeiträume 1980-84 und 1995-99 zwischen 0,1% und 0,9% höher als der HbA1c-Wert der männlichen Patienten (Tabelle 14).

Im Vergleich mit dem zuvor betrachteten Manifestationskollektiv (n=621) bestand kein deutlicher Unterschied in der Höhe der HbA1c-Werte bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1.

Tabelle 14: Median und Mittelwert der HbA1c-Werte bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1, Verlaufskollektiv (Universitätsklinikum Ulm).

Manifestationszeitraum	Medianer HbA1c-Wert in %	Range	Durchschnittlicher HbA1c-Wert in %	SD
1:1980-84	**10,7**	**4,9-18,2**	**10,6**	**2,8**
w (n=22)	9,8	6,0-18,2	10,3	3,1
m (n=20)	11,0	4,9-13,8	10,8	2,4
2:1985-89	**10,0**	**5,3-15,0**	**10,0**	**2,2**
w (n=22)	10,1	5,3-15,0	10,2	2,6
m (=15)	10,0	7,6-12,9	9,7	1,3
3:1990-94	**10,0**	**4,6-15,4**	**10,1**	**2,4**
w (n=36)	10,7	5,1-15,4	10,7	2,3
m (n=46)	9,7	4,6-14,3	9,6	2,4
4:1995-99	**10,7**	**5,5-15,9**	**10,9**	**2,2**
w (n=40)	10,6	6,2-15,9	11,0	2,3
m (n=39)	10,9	5,5-15,1	10,8	2,2
5:2000-04	**10,9**	**4,6-16,1**	**10,9**	**2,1**
w (n=24)	11,6	4,6-14,8	11,0	2,3
m (n=48)	10,6	7,4-16,1	10,9	2,1
6:2005-09	**11,7**	**6,4-17,7**	**11,5**	**2,1**
w (n=31)	12,8	8,1-16,3	12,3	2,2
m (n=54)	11,0	6,4-17,7	11,1	1,9

SD=Standardabweichung, w=weiblich, m=männlich, Umstellung der HbA1c-Bestimmungsmethode mittels schwarzem Balken gekennzeichnet

Betrachtet man den zum Zeitpunkt der Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 gemessenen HbA1c-Wert der unterschiedlichen Altersgruppen zeigt sich wie auch im Manifestationskollektiv mit Ausnahme der Patienten der Manifestationszeiträume von 1990-94 und 2005-09 ein Anstieg der medianen HbA1c-Werte mit zunehmendem Alter der Patienten (Tabelle 15).

Besonders signifikant war auch hier der konstant beobachtbare Unterschied zwischen den Patienten im Vorschulalter und den Patienten in der Adoleszenz (Tabelle 15).

Tabelle 15: Median und Mittelwert der HbA1c-Werte bei Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1, Verlaufskollektiv (Universitätsklinikum Ulm).

Manifestations-zeitraum	Altersgruppe	Medianer HbA1c-Wert in %	Range	Durchschnittlicher HbA1c-Wert in %	SD
1: 1980-84	<6 Jahre (n=13)	9,7	7,9-13,8	10,4	2,2
	6-12 Jahre (n=23)	10,0	4,9-15,4	10,1	2,8
	>12 Jahre(n=6)	12,6	8,5-18,2	12,8	3,2
2:1985-89	<6 Jahre(n=7)	9,5	7,9-12,4	10,0	1,7
	6-12 Jahre (n=24)	10,0	5,3-15,0	9,9	2,4
	>12 Jahre (n=6)	10,2	7,9-12,9	10,3	1,7
3: 1990-94	<6 Jahre (n=27)	9,5	4,6-13,4	9,5	2,4
	6-12 Jahre (n=40)	10,4	5,-15,4%	10,4	2,5
	>12 Jahre (n=15)	10,2	6,7-13,9	10,3	2,2
4: 1995-99	<6 Jahre (n=21)	9,6	5,5-14,6	10,2	2,3
	6-12 Jahre (n=45)	10,7	7,0-15,9	11,0	2,1
	>12 Jahre (n=13)	11,3	9,2-15,2	12,0	2,0
5: 2000-04	<6 Jahre (n=19)	9,9	4,6-13,2	9,7	2,1
	6-12 Jahre (n=36)	11,5	7,1-15,4	11,2	1,8
	>12 Jahre (n=17)	11,5	7,4-16,1	11,8	2,3
6: 2005-09	<6 Jahre (n=25)	11,0	7,8-14,7	10,7	1,8
	6-12 Jahre (n=44)	12,4	6,4-16,3	11,9	2,0
	>12 Jahre (n=16)	11,7	8,0-16,3	11,8	2,6

SD= Standardabweichung, Umstellung der HbA1c-Bestimmungsmethode mittels schwarzem Balken gekennzeichnet

Dies wird ebenfalls nach Sortierung der HbA1c-Werte anhand der unterschiedlichen Altersgruppen in Abbildung 15 deutlich, wobei sich auch hier der generelle Anstieg der Werte nach Umstellung der HbA1c-Bestimmungsmethode zeigen ließ.

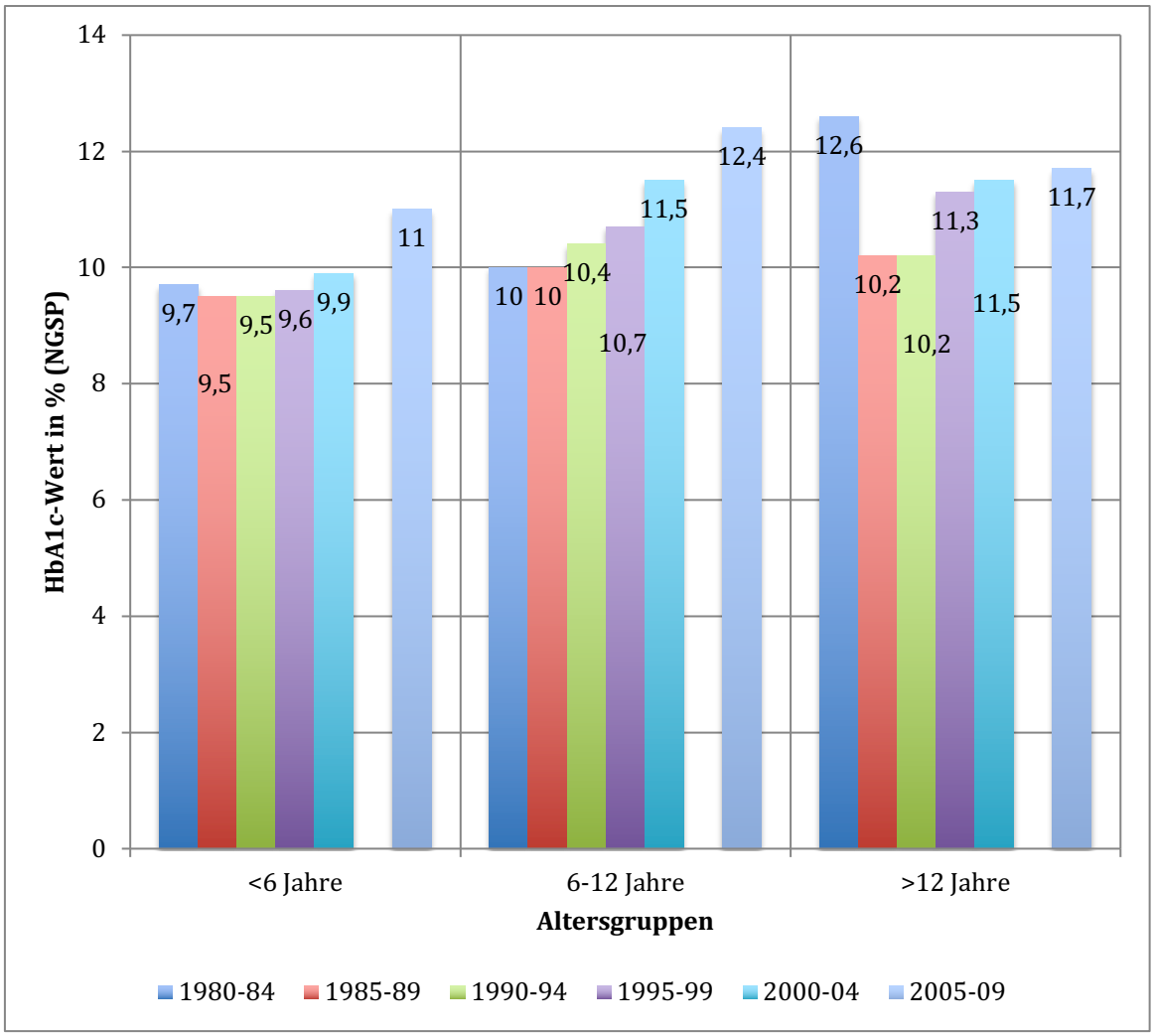

Abbildung 15: Medianer HbA1c-Wert der unterschiedlichen Altersgruppen bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 geordnet anhand der Manifestationszeiträume, Verlaufskollektiv (Universitätsklinikum Ulm). Versetzt sind aufgrund der veränderten HbA1c-Bestimmungsmethode die Zeiträume nach 2005.

b) HbA1c-Wert der Patienten ein Jahr nach Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1

Ein Jahr nach Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 war der HbA1c-Wert der Kinder und Jugendlichen des betrachteten Patientenkollektives deutlich gesunken und lag im Median zwischen 5,5% und 7,1% (NGSP).

Den niedrigsten medianen HbA1c-Wert nach einem Jahr Krankheitsverlauf hatten die Patienten des Manifestationszeitraumes von 1985 bis 1989 mit 5,5%.

Den höchsten medianen HbA1c-Wert nach einem Jahr hatten die Patienten mit Manifestation des Diabetes mellitus zwischen 2005 und 2009.

Es ließ sich kein deutlicher Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Patienten in der Höhe des HbA1c-Wertes nach einem Jahr erkennen- in jeweils drei der sechs Manifestationszeiträume lag eines der beiden Geschlechter wenige Prozentpunkte höher als das Andere (Tabelle 16).

Tabelle 16: Median und Mittelwert der HbA1c-Werte ein Jahr nach Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ 1, Verlaufskollektiv (Universitätsklinikum Ulm).

Manifestationszeitraum	**Medianer HbA1c-Wert in %**	**Range**	**Durchschnittlicher HbA1c-Wert in %**	**SD**
1.1980-84	**5,9**	**3,1-12,9**	**6,4**	**1,9**
w (n=22)	5,8	4,1-10,8	6,4	1,7
m (n=20)	6,0	3,1-12,9	6,4	2,2
2.1985-89	**5,5**	**4,0-9,0**	**5,9**	**1,3**
w (n=22)	5,8	4,0-8,8	6,2	1,3
m (n=15)	5,0	4,2-9,0	5,5	1,3
3.1990-94	**6,3**	**4,0-10,2**	**6,3**	**1,2**
w (n=36)	6,5	4,0-10,2	6,6	1,3
m (n=46)	6,1	4,1-7,9	6,1	1,0
4.1995-99	**6,0**	**4,3-9,3**	**6,2**	**1,0**
w (n=40)	6,0	4,4-8,6	6,2	1,0
m (n=37)	6,1	4,3-9,3	6,2	1,1
5.2000-04	**6,6**	**4,2-11,8**	**6,8**	**1,6**
w(n=24)	7,1	4,9-11,5	7,1	1,6
m (n=48)	6,5	4,2-11,8	6,7	1,6
6.2005-09	**7,1**	**5,5-11,3**	**7,3**	**1,0**
w (n=31)	7,0	5,5-9,5	7,3	0,9
m (n=54)	7,2	5,6-11,3	7,3	1,0

w=weiblich, m=männlich, SD=Standardabweichung

Dabei verbesserte sich der HbA1c-Wert im Vergleich zum HbA1c-Wert bei Diagnosestellung im Median zwischen 4,0% und 4,7% (Abbildung 16).

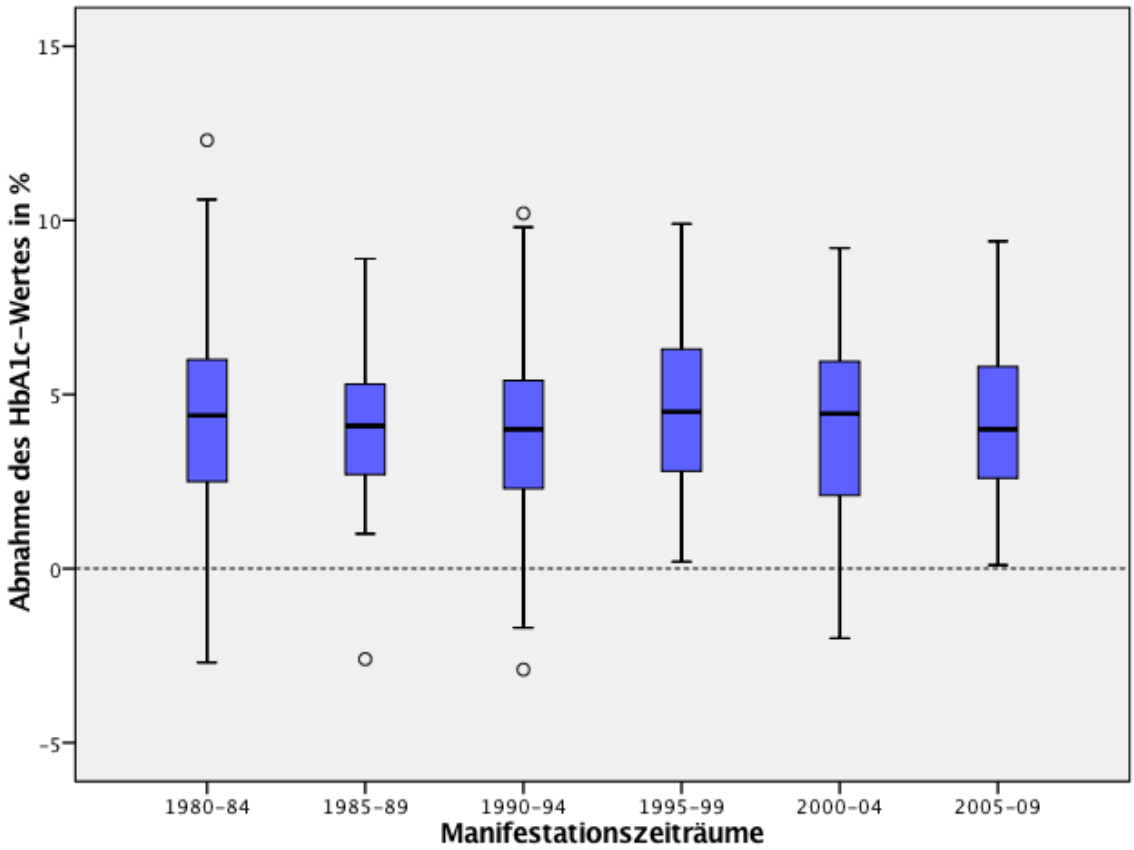

Abbildung 16: Boxplot-Diagramm: Absolute Abnahme des HbA1c-Wertes ein Jahr nach Therapiebeginn bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 in den verschiedenen Manifestationszeiträumen (Universitätsklinikum Ulm).

Betrachtet man die HbA1c-Werte der unterschiedlichen Altersgruppen nach einem Jahr Krankheitsverlauf war der bei Manifestation sichtbare deutliche Anstieg der Werte mit zunehmendem Alter der Kinder und Jugendlichen nicht mehr vorhanden. Vielmehr ließ sich ein diskreter Abfall der medianen HbA1c-Werte nach einem Jahr Krankheitsverlauf über die drei Altersgruppen hinweg beobachten (Tabelle 17).

Tabelle 17: Median und Mittelwert der HbA1c-Werte ein Jahr nach Therapiebeginn des Diabetes mellitus Typ 1, Verlaufskollektiv (Universitätsklinikum Ulm).

Manifestations-zeitraum	Altersgruppe	Medianer HbA1c-Wert in %	Range %	Durchschnittlicher HbA1c-Wert in %	SD
1: 1980-84	<6 Jahre (n=13)	5,7	3,1-12,9	6,4	2,3
	6-12 Jahre (n=23)	6,1	4,1-10,8	6,6	1,8
	>12 Jahre(n=6)	5,8	4,2-8,5	6,1	1,6
2:1985-89	<6 Jahre(n=7)	5,5	4,1-8,3	5,7	1,5
	6-12 Jahre (n=24)	5,8	4,0-9,0	6,0	1,2
	>12 Jahre (n=6)	5,0	4,2-8,8	5,7	1,8
3: 1990-94	<6 Jahre (n=27)	6,4	4,2-7,8	6,3	0,9
	6-12 Jahre (n=40)	6,3	4,0-9,0	6,4	1,3
	>12 Jahre (n=15)	5,8	4,3-10,2	6,1	1,6
4: 1995-99	<6 Jahre (n=21)	6,1	4,4-9,3	6,3	1,1
	6-12 Jahre (n=45)	6,1	4,3-9,2	6,2	1,1
	>12 Jahre (n=13)	5,9	3,8-7,1	5,9	0,9
5: 2000-04	<6 Jahre (n=19)	7,0	5,1-9,3	6,8	1,0
	6-12 Jahre (n=36)	6,6	4,5-11,5	6,8	1,6
	>12 Jahre (n=17)	6,2	4,2-11,8	6,8	2,1
6: 2005-09	<6 Jahre (n=25)	7,5	6,3-9,1	7,5	0,7
	6-12 Jahre (n=44)	7,1	5,8-9,5	7,2	0,8
	>12 Jahre (n=16)	6,9	5,5-11,3	7,3	1,5

SD=Standardabweichung

c) HbA1c-Wert der Patienten fünf Jahre nach Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1

Fünf Jahre nach Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 war ein deutlicher Anstieg des HbA1c-Wertes der Patienten des Verlaufskollektives im Vergleich zur Höhe des HbA1c-Wertes nach einem Jahr Krankheitsverlauf zu beobachten.

Der mediane HbA1c-Wert der Patienten lag zwischen 6,6 % im Manifestationszeitraum von 1980 bis 1984 sowie 1985 bis 1989 und 8,0 % bei den Patienten mit Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 zwischen 2000 und 2004.

In vier der sechs Manifestationszeiträume war der mediane HbA1c der weiblichen Patienten höher als der HbA1c-Wert der männlichen Patienten (Tabelle 18).

Tabelle 18: Median und Mittelwert der HbA1c-Werte fünf Jahre nach Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ 1, Verlaufskollektiv (Universitätsklinikum Ulm).

Manifestationszeitraum	Medianer HbA1c-Wert in %	Range %	Durchschnittlicher HbA1c-Wert in %	SD
1.1980-84	**6,6**	**4,5-11,2**	**6,7**	**1,5**
w (n=22)	7,0	4,5-9,9	6,9	1,3
m (n=20)	6,3	4,6-11,2	6,5	1,8
2.1985-89	**6,6**	**4,4-10,1**	**6,8**	**1,4**
w (n=22)	6,8	4,4-9,0	6,7	1,2
m (n=15)	6,5	4,7-10,1	7,0	1,6
3.1990-94	**7,2**	**4,9-15,0**	**7,3**	**1,5**
w (n=36)	7,1	4,9-11,5	7,2	1,3
m (n=46)	7,2	5,3-15,0	7,4	1,6
4.1995-99	**7,1**	**5,0-13,3**	**7,5**	**1,9**
w (n=40)	7,1	5,0-13,3	7,6	2,0
m (n=39)	7,0	5,2-13,2	7,6	2,2
5.2000-04	**8,0**	**5,5-12,2**	**8,2**	**1,4**
w (n=24)	8,2	5,5-11,7	8,3	1,4
m (n=48)	7,9	6,1-12,2	8,2	1,4
6.2005-09	**7,7**	**5,3-11,4**	**7,9**	**1,1**
w (n=31)	7,7	6,2-10,4	7,9	1,0
m (n=54)	7,8	5,3-11,4	7,9	1,2

SD=Standardabweichung, w=weiblich, m=männlich

Der größte Anstieg des HbA1c-Wertes nach fünf Jahren Krankheitsverlauf im Vergleich zum Einjahreswert war für die Patienten im Manifestationszeitraum von 2000 bis 2004 mit einer medianen HbA1c-Wert Zunahme von 1,3% (Range -3,3%-6,8%) dokumentiert. Der geringste HbA1c-Anstieg zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 zwischen 2005 und 2009 mit einer medianen Zunahme von 0,5% (Range -2,8%-4,2%) (Abbildung 17).

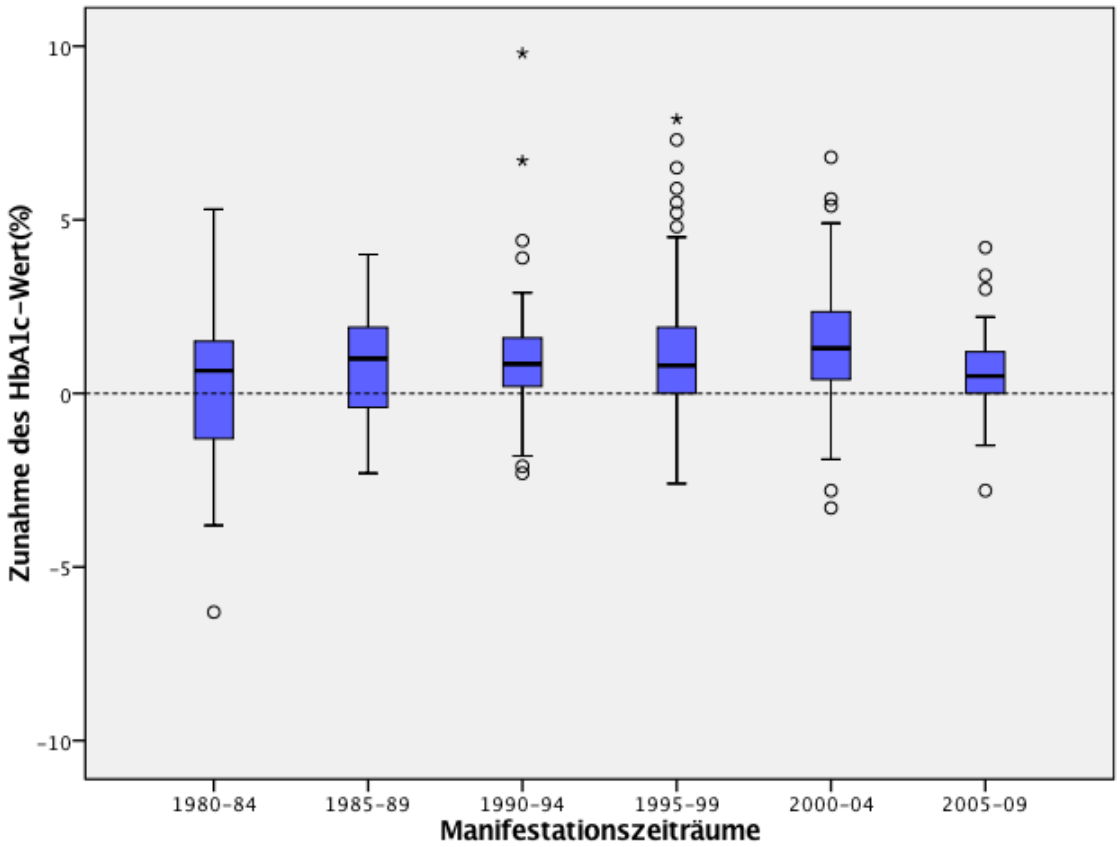

Abbildung 17: Boxplot-Diagramm: Veränderung des HbA1c-Wertes fünf Jahre nach Therapiebeginn im Vergleich zum HbA1c Wert nach einem Jahr Krankheitsverlauf bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 für die einzelnen Manifestationszeiträume (Universitätsklinikum Ulm).

Es bestand kein deutlicher Zusammenhang zwischen den verschiedenen Altersgruppen und der Höhe der HbA1c-Werte nach fünf Jahren Krankheitsverlauf.
Im zeitlichen Verlauf war ein genereller Anstieg der HbA1c-Werte beobachtbar.

Tabelle 19: Median und Mittelwert der HbA1c-Werte nach fünf Jahren Krankheitsverlauf, Verlaufskollektiv (Universitätsklinikum Ulm).

Manifestations-zeitraum	Altersgruppe	Medianer HbA1c-Wert in %	Range %	Durchschnittlicher HbA1c-Wert in %	SD
1: 1980-84	<6 Jahre (n=13)	6,8	4,6-9,7	6,9	1,6
	6-12 Jahre (n=23)	6,7	4,5-11,2	6,8	1,6
	>12 Jahre (n=6)	5,5	4,7-7,2	5,7	1,0
2: 1985-89	<6 Jahre (n=7)	6,5	5,1-7,8	6,3	0,9
	6-12 Jahre (n=24)	7,3	4,4-10,1	7,0	1,5
	>12 Jahre (n=6)	6,3	4,7-7,9	6,5	1,1
3: 1990-94	<6 Jahre (n=27)	7,0	4,9-8,7	6,9	0,9
	6-12 Jahre (n=40)	7,0	5,7-11,5	7,5	1,4
	>12 Jahre (n=15)	7,4	5,3-15,0	7,7	2,2
4: 1995-99	<6 Jahre (n=21)	6,6	5,2-12,4	7,1	1,7
	6-12 Jahre (n=45)	7,3	5,0-13,3	7,7	2,2
	>12 Jahre (n=13)	7,2	5,9-13,2	7,9	2,1
5: 2000-04	<6 Jahre (n=19)	7,9	6,8-8,6	7,8	0,5
	6-12 Jahre (n=36)	8,2	5,5-11,3	8,3	1,3
	>12 Jahre (n=17)	7,6	6,1-12,2	8,5	2,1
6: 2005-09	<6 Jahre (n=25)	7,7	5,3-10,3	7,8	1,1
	6-12 Jahre (n=44)	7,7	6,3-11,4	7,8	1,0
	>12 Jahre (n=16)	8,0	6,1-10,8	8,2	1,4

SD=Standardabweichung

In der folgenden Abbildung ist die Entwicklung der HbA1c-Werte des betrachteten Patientenkollektives im Krankheitsverlauf für die einzelnen Manifestationszeiträume übersichtsweise dargestellt.

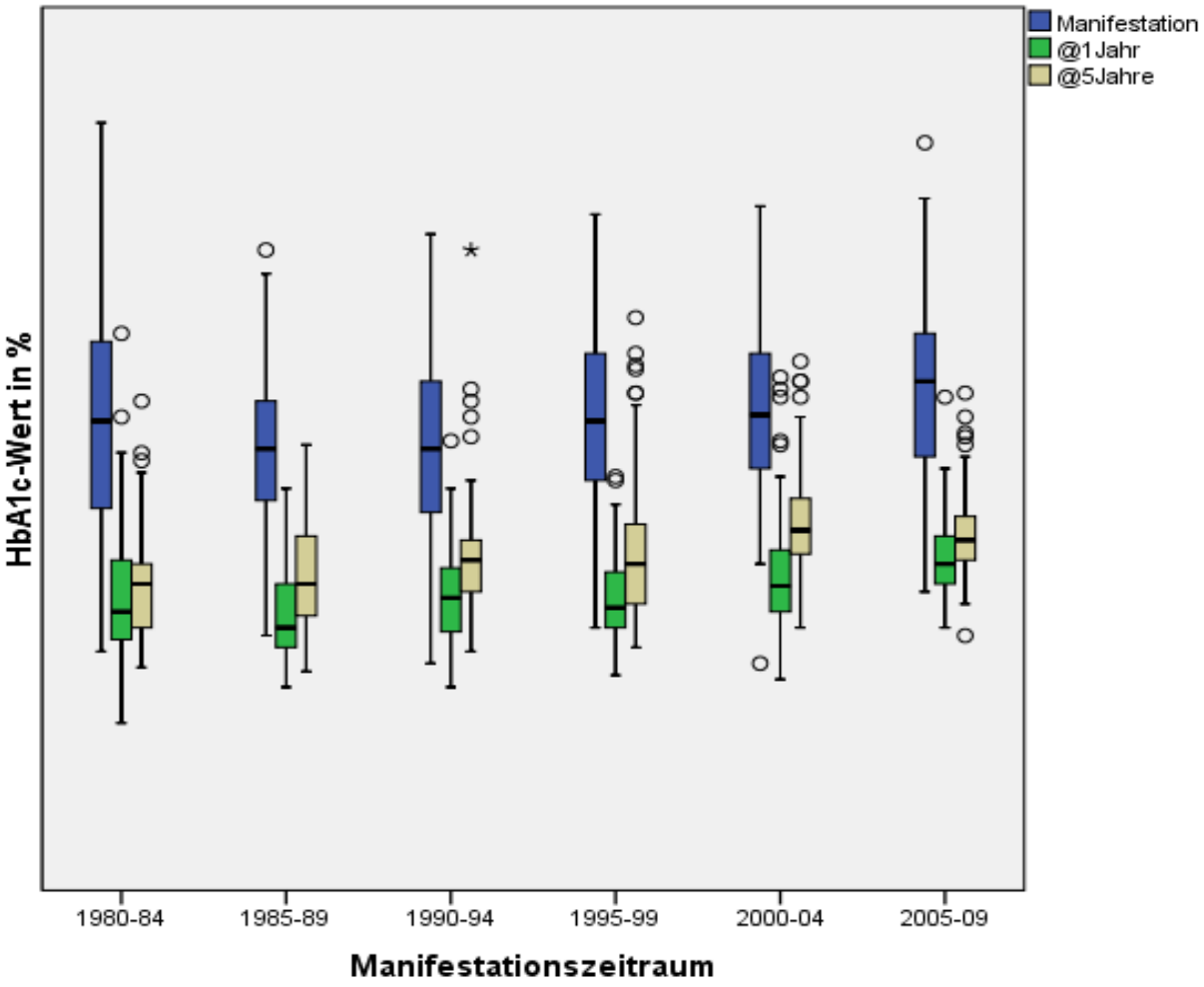

Abbildung 18: Boxplot-Diagramm: HbA1c-Wert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ 1 sowie nach einem und fünf Jahren Krankheitsverlauf bei Kindern und Jugendlichen anhand der sechs Manifestationszeiträume (Universitätsklinikum Ulm).

Sowohl im Vergleich der Absolutwerte (Abbildung 18) als auch bei Betrachtung der relativen Veränderungen des HbA1c-Wertes zwischen den Erhebungszeitpunkten (Abbildung 19) fällt der im letzten Manifestationszeitraum im Vergleich zu den Zeiträumen davor signifikant geringere Anstieg des HbA1c-Wertes zwischen dem Einjahres- und Fünfjahresverlaufswert auf.



Abbildung 19: Relative Ab-/ bzw. Zunahme des HbA1c-Wertes zum jeweiligen Vorwert nach einem Jahr sowie fünf Jahren Krankheitsverlauf für die einzelnen Manifestationszeiträume, Verlaufskollektiv (Universitätsklinikum Ulm).

4. Diskussion

In dieser Arbeit wurde die Entwicklung epidemiologischer Parameter sowie die Veränderung der Stoffwechseleinstellung im Krankheitsverlauf der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 an der Universitätsklinik für Kinder und Jugendmedizin Ulm über einen Zeitraum von über drei Jahrzehnten dargestellt.
Dabei lag das besondere Interesse in der retrospektiven Aufarbeitung eines in dieser Form einzigartigen monozentrischen Datensatzes von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1, der aufgrund der langen Dokumentationsspanne mehrere Dekaden mit unterschiedlichen Behandlungsparadigmen umspannte.
Entgegen des in der Literatur beschriebenen weltweiten Anstiegs der Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 1, ließ sich in diesem Patientenkollektiv weder eine Inzidenzzunahme des Diabetes mellitus Typ 1 noch eine Vorverlagerung des Manifestationsalters der Kinder und Jugendlichen im historischen Vergleich darstellen.
Zum Zeitpunkt der Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Höhe des HbA1c-Wertes zwischen den verschiedenen Altersgruppen innerhalb der einzelnen Patientenkollektive. Ein Jahr nach Therapiebeginn konnte im gesamten Evaluationszeitraum mitbedingt durch die sogenannte Remissionsphase ein starker Abfall der HbA1c-Werte beobachtet werden. Nach weiteren vier Jahren Krankheitsverlauf und somit nach Ende der Remissionsphase stieg der mediane HbA1c-Wert im gesamten Patientenkollektiv wieder deutlich an. Dabei zeigte sich im Verlauf der letzten drei Jahrzehnte durch die Umstellung der HbA1c-Bestimmungsmethoden generell ein leichter Anstieg der HbA1c-Werte. Nichtsdestotrotz konnte die deutlich bessere Stoffwechseleinstellung der Kinder und Jugendlichen im mittelfristigen Krankheitsverlauf durch den zunehmenden Einsatz der intensivierten Insulintherapie und insbesondere der Insulinpumpentherapie bestätigt werden.
Die ausgewerteten Ergebnisse sollen nun im Kontext publizierter Daten bezüglich epidemiologischer und therapeutischer Veränderungen des Diabetes mellitus Typ 1 diskutiert werden.

4.1 Epidemiologische Veränderungen

4.1.1 Inzidenz

Entgegen des beschriebenen weltweiten Inzidenzanstieges des Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen [22, 30, 32], zeigten in den letzten drei Jahrzehnten sowohl die durchschnittlichen jährlichen Neuerkrankungsraten als auch die absoluten Anzahlen der Diabetes mellitus Typ 1 Manifestationen innerhalb der einzelnen Manifestationszeiträume an der Universitätsklinik für Kinder und Jugendmedizin Ulm mit Ausnahme eines kurzen Anstiegs zwischen den Jahren 1990 und 1999 (Tabelle 6) nahezu gleich bleibende Werte. Studien, in denen ebenfalls eine gleichbleibende Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen beschrieben wurde sind nur vereinzelt zu finden- beispielsweise aus Norwegen an einem Patientenkollektiv im Alter bis 14 Jahren zwischen 2009 und 2014 [36]. Bezogen auf das hier betrachtete Patientenkollektiv muss die Veränderung der stationären und ambulanten Versorgungkapazitäten im Umkreis der Universitätsklinik für Kinder und Jugendmedizin Ulm als Ursache des fehlenden Inzidenzanstiegs diskutiert werden. Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 erfordert nicht nur die Betreuung durch einen Facharzt für Kinder und Jugendmedizin mit der Zusatzweiterbildung pädiatrische Endokrinologie, sondern zudem ein Team aus speziell geschulten Fachkräften wie Diabetesschwestern, Ernährungstherapeuten und Psychologen. um auch langfristig die optimale Betreuung der Kinder und Jugendlichen zu gewährleisten. Während bis vor wenigen Jahren nur große Universitätskliniken solch eine Versorgung gewährleisten konnten, haben zunehmend kleinere Klinken im Umkreis von Ulm ihre Kapazitäten in diesem Bereich erweitert, sodass sowohl die initiale als auch langfristige Betreuung der Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 1 im heimatnahen Umfeld wahrgenommen werden kann.

In dem hier betrachteten Patientenkollektiv konnte ab 1990 ein Überwiegen der Anzahl der männlichen Patienten bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 beobachtet werden (Abbildung 4). Obwohl das Geschlechterverhältnis in der Literatur weltweit als ausgeglichen beschrieben wird [7, 39] gibt es nationale als auch internationale Studien, in denen ebenfalls ein Überwiegen des männlichen Patientenanteils unter den Patienten zum Zeitpunkt der Manifestation beobachtet werden konnte [5, 25]. Die im Rahmen des Diamond Projekts von 1990 bis 1994 international erhobenen Daten von Kindern und

Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 zeigen beispielsweise an allen der weltweit eingeschlossen Zentren entweder ein Überwiegen des männlichen Patientenanteils oder ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis - ein Überwiegen des weiblichen Patientenanteils konnte an keinem Zentrum beobachtet werden [26].
Somit ließ sich in unserem Patientenkollektiv der in verschiedenen Studien beschriebene Zusammenhang zwischen der Geschlechterverteilung, der jeweiligen Region und der dortigen Inzidenz des Diabetes mellitus bestätigen: in europäischen Populationen mit hohen Diabetesinzidenzen, zu denen die Bundesrepublik Deutschland zählt, überwog der Anteil der männlichen Patienten mit Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 1, während in nichteuropäischen Populationen mit niedrigeren Inzidenzen der größere Anteil der Patienten weiblichen Geschlechtes war, wobei die Ursachen hierfür bisher nicht hinreichend bekannt sind [15, 26].

4.1.2 Alter bei Manifestation

Die in unserem Patientenkollektiv sichtbare Zunahme der Inzidenz mit ansteigendem Alter der Kinder und Jugendlichen bei Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 ist ein weltweit beschriebener Trend [7, 30]. Literaturkonform zeigten sich auch in diesem Patienten-kollektiv zwei Inzidenzgipfel mit 4 Jahren sowie 11 Jahren (Abbildung 5) [30, 36].
Die hier dargestellte Altersverteilung der Kinder und Jugendlichen zum Zeitpunkt der Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 zeigte, dass etwa 2/3 der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 vor dem 12. Lebensjahr symptomatisch wurden (Abbildung 6). Vergleicht man dies mit retrospektiven Datenerhebungen innerhalb ganz Deutschlands, zeigen sich beinahe identische Ergebnisse: In einer deutschlandweiten Studie aus dem Jahr 2011, in der die Daten von 21000 Patienten über einen Zeitraum von 15 Jahren ausgewertet wurden, waren ebenfalls etwa 63% der Patienten bei Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 unter 11 Jahren sowie 37% der Patienten zwischen 11 und 18 Jahren [25].
Jedoch ist zu bemerken, dass es im Vergleich mit den neusten Daten zur aktuellen Altersverteilung der Kinder und Jugendlichen bei Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 in Deutschland in unserem Patientenkollektiv einen verhältnismäßig größeren Anteil älterer Patienten gab [25]. Zudem ließ sich eine relative Abnahme des Patientenanteils im Säuglings- und Kleinkindalter im Verlauf der letzten Jahrzehnte darstellen (Abbildung 7).
In Zusammenschau mit dem über die Jahre angestiegenen durchschnittlichen Alter der

Kinder und Jugendlichen bei Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 (Tabelle 7) konnte so die in der Literatur für Deutschland und weltweit beschriebene Vorverlagerung des Manifestationsalters [25, 32] für das Patientenkollektiv der Universitätsklinik für Kinder und Jugendmedizin Ulm im historischen Vergleich der letzten 35 Jahre nicht dargestellt werden.

4.2 Veränderung der Stoffwechseleinstellung im Krankheitsverlauf

4.2.1 Der HbA1c-Wert zum Zeitpunkt der Manifestation

Der HbA1c-Wert der Patienten des Manifestationskollektives (n=621) lag zum Zeitpunkt der Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 in allen Manifestationszeiträumen im Median über 10 % (NGSP) (Tabelle 10). Dies entspricht definitionsgemäß einer unzureichenden Stoffwechseleinstellung (HbA1c > 7,5% (NGSP)) [7] und ist pathognomonisch für den unbehandelten Diabetes mellitus Typ 1 vor Beginn einer Insulintherapie.
Im gesamten Evaluationszeitraum war literaturkonform bei den Patienten im Säuglings- und Kleinkindalter im Vergleich zu den älteren Patienten des Kollektives zum Zeitpunkt der Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 ein deutlich niedriger HbA1c-Wert zu bemerken (Abbildung 11, Tabelle 11). Dies ist bezeichnend dafür, dass der Zeitraum der unkontrollierten Hyperglykämie vor Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 tendenziell umso kürzer ist umso jünger die Kinder zu diesem Zeitpunkt sind [2, 25].
Dies ist durch die ausgeprägtere Immunantwort der Kinder im Säuglings- und Kleinkindalter gegen die ß-zellen des Pankreas im Vergleich zu älteren Kindern und Jugendlichen zu erklären, was sich nicht nur in einem schnelleren klinischen Verlauf sondern auch in einer kürzeren Remissionsphase äußert [25]. Zudem stehen Säuglinge und Kleinkinder stärker unter elterlicher Beobachtung, wodurch die für die Krankheit pathognomonischen Symptome wie Polydipsie, Nykturie, Polyurie und Gewichtsverlust [24] früher bemerkt werden als bei älteren Kindern und Jugendlichen.
Der Anstieg der medianen HbA1c-Werte des betrachteten Patientenkollektives zum Zeitpunkt der Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 im Verlauf der letzten drei Jahrzehnte und besonders nach dem Jahr 2005 trotz der sich kontinuierlich verbessernden Therapiemöglichkeiten musste vor dem Hintergrund der Weiterentwicklung und Veränderung der laborchemischen Bestimmungsmethoden des HbA1c-Wertes diskutiert

werden. Seit 1995 gibt es die durch die NGSP festgelegte Referenzmethode (HLPC) zur Bestimmung des HbA1c-Wertes, die seit etwa einem Jahrzehnt durch die Einführung des G7-HLPC-Gerätes an der Universitätsklinik Ulm Anwendung findet und zu einer Erhöhung der HbA1c-Werte um etwa 0,2% (NGSP) geführt hat [17]. Diese Umstellung und der damit verbundene methodenbedingte Anstieg des medianen HbA1c-Wertes ließ sich in dem hier betrachteten Datensatz deutlich darstellen und unterstreicht die Bedeutung der stattgefundenen Standardisierung der HbA1c-Bestimmungsmethoden für die nationale und internationale Vergleichbarkeit der HbA1c-Werte zwischen verschiedenen Laboratorien und Studienzentren.
Der seit 2010 durch die Leitlinie der DDG als Diagnosekriterium des Diabetes mellitus Typ 1 empfohlene HbA1c-Wert von über 6,5% (NGSP) [2, 27] wurde in Anlehnung an die standardisierten Bestimmungsmethoden (nach NGSP bzw. IFCC) festgelegt. Daher sind die in dem hier betrachteten Datensatz dokumentierten Minimalwerte von bis zu 4,6% in den Zeiträumen vor 2005 in Anbetracht der damals verwendeten Bestimmungsmethoden nicht mit den heute gültigen Diagnosekriterien bewertbar.

Der Unterschied der Patientenanzahl des Manifestationskollektives im Zeitraum vor und nach 1990, besonders im Vergleich zum davor betrachteten Patientenkollektiv, ist bedingt durch den anteilmäßig größeren Ausschluss von Patienten in den ersten zwei Manifestationszeiträumen von 1980 bis 1989 (Tabelle 4). Das führende Ausschluss-kriterium hierbei war der für die Dokumentation des HbA1c-Wertes definierte Zeitraum von Datum der Diagnose des Diabetes mellitus +/-8 Tage. Der große Anteil an Patienten, die dieses Kriterium nicht erfüllten ist mitbedingt durch die nachträgliche manuelle Einfügung dieser Daten aus den zuvor üblichen Patientenakten in die DPV-Datenbank.

4.2.2 Der HbA1c-Wert im Krankheitsverlauf

Bei den Patienten des Verlaufskollektives (n=397) ließ sich zum Zeitpunkt der Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 ebenfalls in allen Manifestationszeiträumen die definitionsgemäß unzureichende Stoffwechseleinstellung vor Therapiebeginn anhand der medianen HbA1c-Werten über 10 % (NGSP) darstellen (Tabelle 14). Auch hier zeigte sich der deutlich unterschiedliche HbA1c-Wert der verschiedenen Altersgruppen zum Zeitpunkt der Diagnose (Tabelle 15/Abbildung 15), der auch hier mit der ausgeprägteren

Immunantwort der Kinder im Säuglings- und Kleinkindalter, des damit verbundenen schnelleren klinischen Verlaufes sowie der größeren elterlichen Kontrolle in diesem Alter, wie unter 4.2.1 diskutiert, erklärbar ist.

Ein Jahr nach Therapiebeginn ließ sich im gesamten Evaluationszeitraum ein deutlicher Abfall der HbA1c-Werte beobachten. Die medianen HbA1c-Werte lagen in allen Manifestationszeiträumen unter 7,1% (NGSP) und entsprachen somit der laborchemischen Definition der Remissionsphase (HbA1c-Wert < 7,5%) [25] sowie definitionsgemäß einer guten Stoffwechseleinstellung [7]. Diese eindrückliche Verbesserung des HbA1c-Wertes um bis zu 4,7% (NGSP) (Abbildung 16) ist in erster Linie auf den Therapiebeginn mit Insulin zurückzuführen. Andererseits wird der Blutzucker in diesem Zeitraum in einem nicht zu vernachlässigendem Maße von der so deutlich darstellbaren endogenen Restsekretion von Insulin, der Remissionsphase mitbedingt [11]. Die mediane Verbesserung der HbA1c-Werte der Patienten der einzelnen Manifestationszeiträume innerhalb des ersten Krankheitsjahres (Abbildung 7) ist im Verlauf der letzten 35 Jahren beinahe gleich geblieben. Somit ließ sich keine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung durch die Entwicklung neuer Therapieregime oder die sich stetig verbessernden Möglichkeiten zur Blutzuckerselbstkontrolle in unserem Patientenkollektiv darstellen. Allerdings muss hier bedacht werden, dass im ersten Jahr nach Diagnosestellung aufgrund des in diesem Zeitraum teilweise noch sehr niedrigen Insulinbedarfs im Rahmen der Remissionsphase zum Teil noch mit konventionellen Therapieschemata gearbeitet wird [31]. Dadurch lässt sich durch diese Beobachtung kein genereller Rückschluss auf die Wirksamkeit der neuen Therapieformen ziehen. Die niedrigen HbA1c-Werte ein Jahr nach Therapiebeginn auch in den weiter zurückliegenden Zeiträumen, in denen die Therapiemöglichkeiten weitaus begrenzter waren als heutzutage [31] und deren Kontinuität im historischen Verlauf betonen somit das Ausmaß des Einflusses der physiologischen Regulation des Stoffwechsels durch die Remissionsphase auf den HbA1c-Wert innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung. Dies wird zudem durch die Beobachtung unterstrichen, dass im Gegensatz zum HbA1c-Wert bei Manifestation nun beinahe im gesamten Beobachtungszeitraum mitbedingt durch die bei jüngeren Patienten kürzere Remissionsphase [11, 25], die ältere Patientengruppe niedrigere HbA1c-Werte aufwies (Tabelle 17).
Die ausbleibende Verbesserung der HbA1c-Werte sowie der sogar leichte beobachtbare Anstieg der HbA1c-Werte innerhalb des betrachteten Patientenkollektives im historischen

Verlauf, insbesondere nach dem Jahr 2000, lässt sich auch hier auf die Veränderung der Bestimmungsmethoden zurückführen (Tabelle 16). Die im Rahmen der regelmäßigen Verlaufskontrollen ambulant erfassten HbA1c-Werte der Kinder und Jugendlichen werden an der Universitätsklinik für Kinder und Jugendmedizin Ulm seit etwa 20 Jahren mittels „Point of care testing“ unter Verwendung des DCA 2000 Analyzers bestimmt. Die sehr gute Korrelation zwischen dieser Methode und der HLPC-Ionenaustauscherchromatographie konnte in mehreren Studien gezeigt werden [3, 41].
Allerdings existieren verschiedene Angaben bezüglich der generellen Abweichung der verschiedenen Messmethoden: Während eine Studie aus dem Jahr 2005 im Schnitt etwa 0,2% höhere HbA1c-Werte mittels des DCA 2000 Analyzers zeigte [41] wird in einer weiteren Studie aus dem Jahr 2005 von im Vergleich niedrigeren HbA1c-Werten berichtet [3]. Somit ist der hier dargestellte Anstieg der medianen HbA1c-Werte methodenbedingt erklärbar und etwaige Verbesserungen des HbA1c-Wertes ein Jahr nach Therapiebeginn im Verlauf der letzten drei Jahrzehnte konnten möglicherweise durch die Einführung des DCA 2000 Analyzers sowie den Wechsel von Hb-Elektrophorese zu HLPC-Kationenaustauscherchromatographie nicht dargestellt werden.

Nach fünf Jahren Krankheitsverlauf war der HbA1c-Wert im Vergleich zum HbA1c-Verlaufswert nach einem Jahr im gesamten Evaluationszeitraum wieder deutlich angestiegen (Tabelle 18, Abbildung 18). Die endogene Restsekretion von Insulin, die Remissionsphase, ist nach diesem Zeitraum bei allen Patienten erloschen, sodass der HbA1c-Wert nun vollständig von der Blutzuckerkontrolle durch exogen zugeführtes Insulin bestimmt wird [7, 31].
Somit nimmt der Stellenwert der Compliance der Patienten bzw. deren Eltern oder Erziehungsberechtigten gegenüber der kontinuierlich durchzuführenden Insulintherapie für die Stoffwechseleinstellung zu. Diese ist mitbedingt durch eine Vielzahl an psychosozialen Faktoren, die teilweise als wichtigste Einflussfaktoren auf die Stoffwechseleinstellung beschrieben werden [13]. Neben der als positiv zu wertenden Routine und einem gewissen Expertenstatus der Kinder bzw. ihrer Eltern ihre eigene Krankheit betreffend, kann es aufgrund verschiedenster Faktoren zu Nachlässigkeit und Ungenauigkeit im Umgang mit dem Diabetes mellitus Typ 1 kommen. Dazu gehören neben der zusätzlichen Herausforderung, die die durchgehend notwendige Kontrolle der Nahrungsaufnahme sowie regelmäßige Blutzuckerkontrolle und -korrektur mittels Insulin im Alltag mit sich bringt auch Faktoren wie die Akzeptanz der Krankheit durch die jeweilige Peergroup sowie das

entsprechende soziale Umfeld und die Angst vor möglichen Kurzzeit- und Langzeitkomplikationen der Krankheit.
Das ältere Kinder bzw. Jugendliche während der Pubertät eine schlechtere Stoffwechseleinstellung aufweisen als jüngere Kinder ist ein in der Literatur häufig beschriebenes Phänomen [19], welches in unserem Patientenkollektiv jedoch nur ansatzweise in den Manifestationszeiträumen nach 1990 sichtbar ist (Tabelle 19). Als Ursächlich hierfür kommen neben der komplizierten physischen Konstitution durch die mit der Pubertät zusammenhängenden Hormonveränderung (Wachstumshormone, Sexualhormone) auch hier psychosoziale Einflussfaktoren in Betracht. Die naturgemäß schwierige Phase der Pubertät, vor allem in Bezug auf die Eltern-Kind-Beziehung kann sich in nicht unerheblichem Maße auf die Diabetestherapie auswirken und im Extremfall bis zur vollständigen Therapieverweigerung der Jugendlichen führen. Während im Kindesalter die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten die Therapie der Kinder steuern und überwachen ist der Übergang ins Erwachsenenleben der Punkt an dem die Jugendlichen selbst Verantwortung im Umgang mit sich und ihrer Krankheit übernehmen müssen. Das stellt eine enorme Herausforderung für beide Seiten dar und setzt sowohl eine gewisse Vorbereitung durch die Eltern als auch eine gewisse Reife der Kinder und Jugendlichen voraus [13, 19, 31].
Die generell bei weiblichen Patienten im Vergleich zu den männlichen Patienten in ganz Deutschland beschriebene schlechtere Stoffwechseleinstellung war anhand des HbA1c-Wertes in unserem Patientenkollektiv nicht darstellbar. Vielmehr zeigte sich hier ein annähernd ausgeglichenes Verhältnis zwischen den Geschlechtern (Tabelle 18) [20].
Der Anstieg der medianen HbA1c-Werte des Patientenkollektives nach fünf Jahren Krankheitsverlauf im historischen Vergleich muss auch hier vor dem Hintergrund der Umstellung der HbA1c-Bestimmungsmethoden betrachtet werden (Tabelle 17).
Dabei ist zum einen die Umstellung der zum Diagnosezeitpunkt des Diabetes mellitus Typ1 verwendeten HbA1c-Bestimmungsmethode von der bis 2005 verwendeten Hb-Elektrophorese auf die HLPC- Kationenaustauscherchromatographie zu bedenken, wie auch die Einführung der ambulanten Point-of-care-Bestimmung des HbA1c-Wertes mittels des DCA 2000 Analyzer [17].
Somit ist eine wie in der Literatur beschriebene Verbesserung der Stoffwechseleinstellung [19] im historischen Verlauf der letzten Jahrzehnte in unserem Patientenkollektiv methodenbedingt nicht darstellbar gewesen. Dies betont erneut die enorme Wichtigkeit der stattgefundenen internationalen Standardisierung der HbA1c-Bestimmungsmethoden in

Hinblick auf die nationale und internationale Vergleichbarkeit des Krankheitsverlaufes und Therapieoutcomes der Patienten mit Diabetes mellitus.

Der geringste Anstieg des HbA1c-Wertes zwischen dem ersten und fünften Jahr nach Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 zeigte sich trotz des beschriebenen generellen Anstieg der HbA1c-Werte eindrücklich bei der Patientengruppe des letzten Manifestationszeitraumes von 2005 bis 2009 (Abbildung 8). Während in den vorherigen Manifestationszeiträumen der HbA1c-Wert nach Ende der Remissionsphase im mittelfristigen Verlauf um durchschnittlich 17,2% angestiegen war, zeigte sich bei den Patienten mit Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 im Zeitraum von 2005 bis 2009 lediglich ein Anstieg um 8% (Abbildung 19).
Im Vergleich mit den Daten zur Häufigkeit des Einsatzes der unterschiedlichen Therapieformen innerhalb der letzten Jahrzehnte in Deutschland, zeigte sich die ebenfalls starke prozentuale Zunahme der intensivierten Therapieformen, vor allem jedoch der vermehrte Einsatz der Insulinpumpentherapie (Abbildung 2) in diesem Zeitraum [5, 20]. Somit ließ sich in diesem Patientenkollektiv die merklich verbesserte mittelfristige Stoffwechseleinstellung durch die neuen Therapiemöglichkeiten (ICT, Pumpentherapie) darstellen.
Die hier ausgewerteten Daten bestätigen damit unter anderem die Ergebnisse der DCCT-Studie, welche ebenfalls eine bessere Stoffwechselkontrolle durch den Einsatz der intensivierten Insulintherapie (ICT) zeigen konnte [42].

Betrachtete man die Patientenanzahl innerhalb des Verlaufskollektives war diese aufgrund der notwendigen Voraussetzung sowohl eines Einjahres- als auch eines Fünfjahres-verlaufswertes weiter gesunken. Dabei war die prozentuale Abnahme im Vergleich zum Manifestationskollektiv in den ersten Manifestationszeiträumen von 1980-84 und 1985-89 kleiner als in den späteren Jahren- also gegensätzlich zur Abnahme des ursprünglichen DPV-Datensatzes zum Manifestationskollektiv, in dem der Anteil an Patienten, die aufgrund der fehlenden bzw. zu späten Dokumentation des HbA1c-Wertes ausgeschlossen wurden über die Jahre deutlich kleiner wurde (Tabelle 5) .
Daraus ließ sich folgern, dass sich die zeitnahe, genaue und konsequente Dokumentation des HbA1c-Wertes seit 1980 und besonders nach bzw. durch Einführung der DPV-Software im Jahre 1995 stetig verbessert hat (Tabelle 1). Ebenso wurde ersichtlich, dass bei den Patienten bei denen vom Zeitpunkt der Manifestation an der HbA1c-Wert korrekt

im DPV-System eingetragen wurde meist auch ein Einjahres- und Fünfjahresverlaufswert vorhanden war (Tabelle 9), was bezeichnend für die unterschiedliche Patientencompliance gegenüber den regelmäßig empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen ist.

Die Auswertung des hier langfristig entstandenen und in seiner Form einzigartigen Datensatzes konnte die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung durch die Entwicklung und den Einsatz neuer Therapieregime unterstreichen, welche perspektivisch durch die stetige Forschung und Weiterentwicklung auf diesem Gebiet in den nächsten Jahrzehnten sicherlich noch weiter optimierbar sind. Ebenfalls verdeutlichte sich die Bedeutung eines weltweiten Konsens bzgl. der Bestimmung und Darstellung des HbA1c-Wertes sowohl als Diagnosekriterium als auch Surrogatparameter der Stoffwechseleinstellung sowie die enorme Wichtigkeit einer kontinuierlich geführten Patientenverlaufsdokumentation wie der DPV-Datenbank, um diese global immer wichtiger werdende Erkrankung weiter erforschen, verstehen und therapieren zu können.

5. Zusammenfassung

Der Diabetes mellitus Typ 1 ist eine Autoimmunerkrankung, die ätiopathogenetisch von einer T-zellvermittelten Zerstörung der Beta-Zellen des Pankreas herrührt und durch einen absoluten Insulinmangel gekennzeichnet ist. Sie ist die häufigste Stoffwechselerkrankung bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland mit einem weltweiten Inzidenzanstieg. Der HbA1c-Wert gilt als Diagnosekriterium sowie als Surrogatparameter der nach Diagnosestellung lebenslang notwendigen Insulintherapie. Durch die an der Universitätsklinik Ulm Anfang des 20.Jahrhunderts entwickelte, weltweit einzigarte Diabetes-Patienten-Verlaufs-Software zur Dokumentation der Krankheitsverläufe von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1, ist am Universitätsklinikum für Kinder und Jugendmedizin Ulm ein in dieser Form einzigartiger monozentrischer Datensatz mit Patientendaten mehrerer Dekaden mit unterschiedlichen Behandlungsparadigmen entstanden.

Das Ziel dieser Arbeit war die retrospektive Darstellung und Diskussion dieser in den letzten drei Jahrzehnten erfassten Daten der am Universitätsklinikum für Kinder und Jugendmedizin Ulm behandelten Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1. Es wurden sowohl epidemiologische Parameter wie die Inzidenz, das Alter, und das Geschlecht der Patienten sowie die Veränderung der Stoffwechselkontrolle anhand des HbA1c-Wertes bei Manifestation und im Krankheitsverlauf betrachtet. Der Datensatz umfasste insgesamt 1075 Patienten. Für die unterschiedlichen Fragestellungen wurden anhand definierter Ausschlusskriterien drei Patientenkollektive mit jeweils 1010, 621 und 397 Patienten gebildet.

Es zeigte sich hingegen der international beschriebenen Inzidenzzunahme des Diabetes mellitus Typ 1 in diesem Patientenkollektiv weder ein Anstieg der Anzahl der Manifestationen noch eine Vorverlagerung des Manifestationsalters. Besonders in den letzten zwei Jahrzehnten überwog der Anteil der männlichen Patienten unter den Kindern und Jugendlichen mit Manifestation eines Diabetes mellitus Typ. Bei den Patienten im Säuglings und Kleinkindalter bestand zum Zeitpunkt der Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 ein deutlich niedrigerer HbA1c-Wert im Vergleich zum älteren Patientenkollektiv, bedingt durch die in diesem Alter kürzere präsymptomatischen Phase des Diabetes mellitus Typ 1 sowie die noch größere elterliche Fürsorge. Bei den Patienten aller Manifestationszeiträume zeigte sich die Remissionsphase anhand des deutlichen Abfalls des HbA1c-Wertes ein Jahr nach Diagnosestellung. Diese Verbesserung des

HbA1c-Wertes kurz nach Therapiebeginn, mitbedingt durch die endogene Restsekretion von Insulin war im historischen Verlauf nahezu konstant. Im mittelfristigen Krankheitsverlauf konnte dahingegen insbesondere bei den Patienten des Manifestationszeitraumes von 2005-09, eine deutliche Verbesserung des HbA1c-Wertes durch den vermehrten Einsatz der intensivierten Therapieformen sowie der Insulinpumpentherapie gezeigt werden.
Die sichtbare Divergenz der HbA1c-Werte durch die unterschiedlichen HbA1c-Bestimmungsmethoden im Evaluationszeitraum verdeutlichte die Bedeutung der stattgefundenen internationalen Standardisierung der Bestimmungsmethoden im Hinblick darauf, eine weltweite Vergleichbarkeit der Krankheitsverläufe von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 zu erreichen und damit die Voraussetzung zur weiteren Erforschung und Therapie dieser zu schaffen.

6. Literaturverzeichnis

1. Achenbach P: Aktueller Stand zur Typ-1-Diabetes-Prävention (2017 DDG-Herbsttagung, Mannheim)

2. Al-Fifi SH: The relation of age to the severity of Type I diabetes in children. J Fam Community Med 17:87–90 (2010)

3. Arsie MP, Marchioro L, Lapolla A, Giacchetto GF, Bordin MR, Rizzotti P, Fedele D: Evaluation of diagnostic reliability of DCA 2000 for rapid and simple monitoring of HbA1c. Acta Diabetologica 37:1–7(2000)

4. Association AD: 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 40: 11–24 (2017)

5. Bohn B, Karges B, Vogel C, Otto K, Marg W, Hofer S, Fröhlich-Reiterer E, Holder M, Plamper M, Wabitsch M, Kerner W, Holl RW: 20 Years of Pediatric Benchmarking in Germany and Austria: Age-Dependent Analysis of Longitudinal Follow-Up in 63,967 Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. PLOS ONE 11: 1-11 (2016)

6. Craig M, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue K: Definition, epidemiology, diagnosis and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatric Diabetes 10:4–17 (2014)

7. Danne T, Kordonouri O, Lange K: Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. 7. Auflage. Springer Verlag, Heidelberg. S.8-13,174 (2014)

8. Danne T, Lange K, Kordonouri O: Kompendium pädiatrische Diabetologie, 2. Auflage. Springer Verlag, Heidelberg. S.138-139 (2016)

9. Danne T, Ziegler R: Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. Deutscher Gesundheitsbericht, Diabetes 2018:134–145 (2018)

10. De Ferranti SD: Type 1 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association. Diabetes Care 37: 2843–2863 (2014)

11. Dost A, Herbst A, Kintzel K, Haberland H, Roth CL, Gortner L, Holl RW: Shorter remission period in young versus older children with diabetes mellitus type 1. Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc 115: 33–37 (2007)

12. Finke A, Kobold U, Hoelzel W, Weycamp C, Jeppsson JO, Miedema K: Preparation of a candidate primary reference material for the international standardisation of HbA1c determinations. Ngsp Org Clin Chem Lab Med 36:299–308 (1998)

13. Galler A: Aspekte chronischer Komplikationen und der Einfluss psychosozialer Risikofaktoren auf die Stoffwechsellage bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1. Med Habilitationsschrift, Charite-Berlin (2016)

14. Graber M, Schweiggert F, Holl RW: A framework for diabetes documentation and quality mangement in Germany: 10 year of experience with DPV. Computer Methods and Programs in Biomedicine 69:115–121. (2002)

15. Green A, Gale EAM, Patterson CC: Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study. Lancet 339:905–909(1992)

16. Hanas R, John G: 2010 Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1C Measurement. Diabetes Care 33:1903–1904 (2010)

17. Haug C: Umstellung der HbA1c-Bestimmungsmethode und Auswirkungen dieser auf die Höhe des HbA1c-Wertes (2016 persönliche Mitteilung)

18. Häussler B, Klein S, Hagenmeyer E: Weissbuch Diabetes in Deutschland, 2.Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart. S.28,65 (2010)

19. Holl RW, Prinz N: Medizinische Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes- Entwicklung der letzten 21 Jahre. Deutscher Gesundheitsbericht, Diabetes:132–144. (2017)

20. Holl RW, Prinz N: Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus - aktuelle Situation und Veränderung in den letzten 22 Jahren. Deutscher Gesundheitsbericht-Diabetes:146–160. (2018)

21. IDF, ADA, EASD, IFCC: Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA1c measurement. Diabetologia 50: 2042–2043. (2007)

22. Internationale Diabetesfederation: IDF Diabetes Atlas, 8. Auflage, ACW. S.60-62 (2017)

23. John WG, Mosca A, Weykamp C, Goodall I: HbA1c Standardisation: History, Science and Politics. Clin Biochem Rev 28: 163–168.(2007)

24. Kapellen TM, Galler A, Nietzschmann U, Schille R, Kiess W: Prävalenz von Ketoazidosen bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 in einem Zentrum für pädiatrische Diabetologie. Monatsschr Kinderheilkd 149: 679–682. (2001)

25. Karges B, Meissner T, Icks A, Kapellen T, Holl RW: Management of diabetes mellitus in infants. Nat Rev Endocrinol 8: 201–211. (2011)

26. Karvonen M, Pitkäniemi M, Pitkäniemi J,Kohtamäki K, Tajima N, Tuomilekto J: Sex difference in the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus: an analysis of the recent epidemiological data. World Health Organization DIAMOND Project Group. Diabetes Metab Rev 13: 275–291. (1997)

27. Kerner W, Brücke J: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetologie 9: 96–99. (2014)

28. Latsch H, Schlegel L, Schubert-Zsilavecz M: Neue Einheit für den HbA1c-Wert. Pharmazeutische Zeitung 33. (2009)

29. Luppa P, Schlebusch H: POCT-Patientennahe Labordiagnostik, 2.Auflage. Springer Verlag, Heidelberg. S.191 (2012)

30. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ: Chapter 1: Epidemiology of Type 1 Diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am 39:481–497(2010)

31. Neu A, Bürger-Büsing J, Danne T, Dost A, Holder M, Holl RW, Holderhus PM, Kapellen T, Karger B, Kordonouri O, Lange K, Müller S, Raile K, Schweizer R, Von Sengbusch S, Stachow R, Wagner V, Wiegand S, Ziegler R: S3- Leitlinie der DDG und AGPD 2015, Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus Im Kindes- und Jugendalter : 2-82. (2015)

32. Neu A, Ehehalt S, Willasch A, Hub R, Ranke MB: Diabeteshäufigkeit gestern – heute – morgen. Zwanzig Jahre Diabetes-Inzidenzregister (DIARY) Baden-Württemberg. Diabetol Stoffwechs 3: 338. (2008)

33. Peter S: Evaluation von drei verschiedenen Messmethoden zur HbA1c-Bestimmung bei Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz. Medizinische Doktorarbeit, Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (2015)

34. Pliska V, Folkers G, Eberle AN: Insulin-Eine Erfolgsgeschichte der modernen Medizin. Forsch. Für Leben 69. (2005)

35. Reinauer H, Scherbaum WA: Diabetes mellitus:Neuer Referenzstandard für HbA1c. Deutsches Ärzteblatt 106:805-806(2009)

36. Ruiz P, Gulseth H, Bakken I: No increased incidence of type 1 diabetes under 40 years 2009-2014 in Norwegians and immigrants. Diabetes Preval. Prev. World (EASD Annual Meeting). (2016)

37. Sacks DB: Translating Hemoglobin A1c into Average Blood Glucose: Implications for Clinical Chemistry. Clin Chem 54: 1756–1758.(2008)

38. Scherbaum WA: Was die Werte HbA0 und HbA1c bedeuten. Deutsches Ärzteblatt 106: 806 (2009)

39. Soltesz G, Patterson CC, Dahlquist G: Worldwide childhood type 1 diabetes incidence- what can we learn from epidemiology. Pediatric Diabetes 8: 6–14. (2007)

40. Stöllner D: Neue biosensorische Prinzipien für die Hämoglobin-A1c Bestimmung. Doktor der Naturwissenschaften, Universität Potsdam (2002)

41. Tamborlane WV, Kollman C, Steffes MW, Ruedy KJ, Dongyan X, Beck RW, Chase P, Fox LA, Wilson DM, Tsalikian E: Comparison of fingerstick hemoglobin A1c levels assayed by DCA 2000 with the DCCT/ EDIC central laboratory assay : results of a Diabetes Research in Children Network (DirecNEt) Study. Pediatric Diabetes 6:13–16. (2005)

42. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. New England journal of Medicine 329:977–986. (1993)

43. Universitätsklinikum Ulm, Klinische Chemie, HbA1c : http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsberzcihnis/hij/hba1c.html (21.10.17)

44. Universitätsklinikum Ulm, DPV: http://buster.zibmt.uni-ulm.de/dpv/index.php/de/dvp.html. (03.08.17)

45. Universitätsklinika Deutschland: https://www.uniklinika.de/die-deutschen-universitaetsklinika/. (07.04.17)

46. US-Tosohbioscience, DCA 2000: https://www.diagnostics.us.tosohbioscience.com. https://www.diagnostics.us.tosohbioscience.com/solutions/hba1c. (08.11.17)

7. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen entfernt.

Der Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen entfernt.