

Aus dem  
CharitéCentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin  
mit Perinatalzentrum und Humangenetik  
Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin  
Sozialpädiatrisches Zentrum

Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie  
Direktorin: Prof. Dr. med. Annette Grütters-Kieslich

## **Habilitationsschrift**

### **Aspekte chronischer Komplikationen und der Einfluss psychosozialer Risikofaktoren auf die Stoffwechsellage bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Kinder- und Jugendmedizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Angela Galler  
Geboren in Darmstadt

Eingereicht:            Februar/2016  
Dekan:                    Prof. Dr. med. Axel R. Pries  
1. Gutachter/in:        Prof. Dr. med. K. Otfried Schwab  
2. Gutachter/in:        Prof. Dr. med. Dagmar l'Allemand-Jander

Meinen Eltern

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungen</b>	<b>5</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>6</b>
<b>1.1 Chronische Komplikationen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1</b>	<b>7</b>
1.1.1. Häufigkeit chronischer Komplikationen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1	7
1.1.2. Pathogenese chronischer diabetischer Komplikationen	9
<b>1.2 Stoffwechsellage bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1</b>	<b>14</b>
1.2.1 Therapieziele bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1	14
1.2.2 Einflussfaktoren auf die Stoffwechsellage bei Diabetes mellitus Typ 1	16
<b>2. Eigene Arbeiten</b>	<b>19</b>
<b>2.1. Zielsetzung</b>	<b>19</b>
<b>2.2. Auswirkungen von Stoffwechsellage und Lipidstatus auf die Serumkonzentration von Advanced Glycation Endproducts, gemessen mittels Fluoreszenz-Spektroskopie und N<math>\epsilon</math>-(Carboxymethyl)Lysin ELISA, bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1</b>	<b>21</b>
<b>2.3. Erhöhte Adiponektin-Serumkonzentrationen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1: Untersuchung der Auswirkungen von Alter, Geschlecht, Body Mass Index und Stoffwechsellage in einer longitudinalen Studie</b>	<b>30</b>
<b>2.4. Verlauf der unbehandelten Mikroalbuminurie bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 und der Einfluss von Diabetesdauer und Migrationshintergrund: Longitudinale Analyse aus der prospektiven Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation DPV in Deutschland und Österreich</b>	<b>41</b>
<b>2.5. Zusammenhänge zwischen Medienkonsum, sportlicher Aktivität, Sozialstatus und glykämischer Stoffwechsellage bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1</b>	<b>52</b>

<b>2.6. Vergleich der Stoffwechsellage von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 mit und ohne antipsychotischer Medikation in Deutschland und Österreich: Daten aus der Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation DPV</b>	<b>58</b>
<b>3. Diskussion</b>	<b>67</b>
<b>3.1. Aspekte chronischer Komplikationen</b>	<b>67</b>
3.1.1. Bedeutung der Advanced Glycation Endproducts (AGEs) bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1	67
3.1.2. Bedeutung des Hormons Adiponektin bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1	69
3.1.3. Verlauf der unbehandelten Mikroalbuminurie bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1	72
<b>3.2. Einfluss psychosozialer Risikofaktoren auf die Stoffwechsellage bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1</b>	<b>75</b>
<b>4. Zusammenfassung</b>	<b>81</b>
<b>5. Literaturangaben</b>	<b>83</b>
<b>Danksagung</b>	<b>96</b>
<b>Erklärung</b>	<b>97</b>

## Abkürzungen

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AGE	Advanced Glycation Endproduct
ALE	Advanced Lipoxidation Endproduct
EAGLEs	Either Advanced Glycation or Lipoxidation Endproducts
BMI	Body Mass Index
BMI SDS	Body Mass Index Standard Deviation Score
CGM	Kontinuierliche Glukosemessung
CML	N $\epsilon$ -(Carboxymethyl)Lysin
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DAG	Diacylglycerin
DKA	Diabetische Ketoazidose
DPV	Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein
HHS	Hyperglykämisches hyperosmolares Syndrom
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitssurvey
LDL	Low Density Lipoprotein
NADPH	reduziertes Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
PAI-1	Plasminogen Aktivator Inhibitor-1
PKC	Proteinkinase C
RAGE	Rezeptor für Advanced Glycation End Product
ROS	Reaktive Sauerstoffradikale
SOGA	Suppressor of Glukose from Autophagy
TGF- $\beta$	Transforming Growth Faktor- $\beta$
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

## 1. Einleitung

Diabetes mellitus Typ 1 ist eine der häufigsten chronischen Stoffwechselerkrankungen im Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalter. Laut Deutschem Gesundheitsbericht Diabetes 2015 sind aktuell in Deutschland etwa 30.000 Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 19 Jahren an einem Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt (Hochrechnung mittels der populationsbezogenen Inzidenz- und Prävalenzdaten der Register in Baden-Württemberg, Nordrhein-Westfalen, Sachsen und Bremen) (Tamayo und Rathmann, 2015). Trotz heutiger besserer therapeutischer Möglichkeiten ist die Lebenserwartung bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 weiterhin herabgesetzt. Morbidität und Mortalität liegen bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich höher (Laing et al., 1999; Laing et al., 2003; Skrivarhaug et al., 2006; Secrest et al., 2010a; Lind et al., 2014; Livingstone et al., 2015). Die im Jahr 2014 im New England Journal of Medicine (NEJM) veröffentlichte Studie aus dem Schwedischen Nationalen Diabetesregister zeigt eine Mortalitätsrate von 9,97 pro 1000 Personen-Beobachtungsjahre bei Diabetes mellitus Typ 1 im Vergleich zu einer Mortalitätsrate von 3,45 pro 1000 Personen-Beobachtungsjahre in der Allgemeinbevölkerung (Lind et al., 2014). Eine aktuelle, im Journal of the American Medical Association (JAMA) veröffentlichte Studie aus Schottland ermittelt eine statistisch 11 Jahre bzw. 13 Jahre kürzere Lebensdauer bei 20jährigen Männern bzw. Frauen mit Diabetes mellitus Typ 1 verglichen mit der Allgemeinbevölkerung (Livingstone et al., 2015). Für Morbidität und Mortalität sind neben den akuten Komplikationen vor allem chronische mikro- und makrovaskuläre Komplikationen verantwortlich. Zu den akuten Komplikationen bei Diabetes mellitus Typ 1 zählen die diabetische Ketoazidose (DKA), das sehr seltene hyperglykämische hyperosmolare Syndrom (HHS) und die Hypoglykämie (S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015). Die mikrovaskulären Komplikationen beim Diabetes mellitus Typ 1 zeigen sich in den organspezifischen und lebensbeeinträchtigenden Folgeerkrankungen Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie. Daneben kommen makrovaskuläre, d.h. kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. koronare Herzkrankheit), bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 häufiger vor (Brownlee, 2001; Melendez-Ramirez et al., 2010). Das Risiko für das Auftreten und die Progression von mikro- und makrovaskulären Komplikationen wird wesentlich durch die Stoffwechsellage, d.h. das Ausmaß der Hyperglykämie, beeinflusst (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993; Brownlee, 2001; Nathan, 2005; White et al., 2008; Donaghue et al., 2014; S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015). Die genaue Pathogenese mikro- und makrovaskulärer diabetischer Komplikationen, und auch mittels welcher Pathomechanismen die Hyperglykämie zu den chronischen Komplikationen führt, ist bisher jedoch nur unzureichend erklärt. Da die glykämische

Stoffwechsellage einer der entscheidenden Risikofaktoren für das Auftreten von chronischen diabetischen Komplikationen ist, sind in den letzten Jahrzehnten eine Vielzahl an möglichen Einflussparametern auf die Stoffwechsellage untersucht worden. Unterschiedliche medizinische und psychosoziale Faktoren mit Einfluss auf die glykämische Stoffwechsellage sind bisher ermittelt (Rosilio et al., 1998; DeVries et al., 2004; Hassan et al., 2006; Hanberger et al., 2008; Delamater et al., 2014). Psychosoziale Faktoren scheinen dabei die wichtigste Rolle zu spielen und sind bisher jedoch nur unzureichend erforscht. (Rosilio et al., 1998; DeVries et al., 2004; Hassan et al., 2006; Cameron et al., 2008; Aman et al., 2009; Hoey et al., 2009; Delamater et al., 2014; S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015). Wichtige Ziele der aktuellen Forschung sind daher, einerseits die Pathogenese chronischer Komplikationen zu klären und andererseits die Haupteinflussfaktoren auf die Stoffwechsellage zu identifizieren, um somit präventiv chronischen diabetischen Komplikationen entgegenwirken zu können.

## **1.1. Chronische Komplikationen bei Diabetes mellitus Typ 1**

### **1.1.1. Häufigkeit chronischer Komplikationen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen**

Mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen bei Diabetes mellitus Typ 1 entwickeln sich über einen Zeitraum von Jahren bis Jahrzehnten. Deshalb sind im Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalter manifeste chronische diabetische Komplikationen aufgrund der noch kurzen Diabetesdauer selten anzutreffen. Die Folgeerkrankungen treffen die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 in der Regel erst im Erwachsenenalter, frühe Veränderungen zeigen sich jedoch auch schon im Kindes- und Jugendalter (Donaghue et al., 2014; S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015).

Die Retinopathie ist die häufigste mikrovaskuläre Komplikation beim Diabetes mellitus Typ 1. Nach 5 Jahren Diabetesdauer treten bei 1% der Patienten erste Zeichen einer Retinopathie (nonproliferative Retinopathie) auf (Krolewski und Warram, 2005). Epidemiologische Studien zeigen, dass nach einer Diabetesdauer von 30 bis 40 Jahren Veränderungen einer Retinopathie bei über 60% der Patienten nachweisbar sind (Krolewski und Warram, 2005; Danne et al., 2014). Eine Studie bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen (Altersmedian 16,4 Jahre) mit einer medianen Diabetesdauer von 8,6 Jahren zeigt eine Prävalenz früher Retinopathieveränderungen von 12% (Downie et al., 2011; Donaghue et al., 2014). Beginn

und Fortschreiten der Retinopathie werden entscheidend durch die glykämische Stoffwechsellage beeinflusst (Krolewski und Warram, 2005).

Die Nephropathie entwickelt sich im Vergleich zur Retinopathie über einen deutlich längeren Zeitraum und läuft in aufeinanderfolgenden Stadien ab (Nathan, 2005; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2015): Nach dem Stadium der Hyperfiltration mit erhöhter glomerulärer Filtrationsrate (GFR) kommt es nach dem Stadium der klinischen Latenz zur Mikroalbuminurie (Albuminexkretionsrate von 20-200 µg/min oder 30-300 mg/24h) (Nathan, 2005; Donaghue et al., 2014). Auf die Mikroalbuminurie folgt die klinisch manifeste Nephropathie mit Makroalbuminurie (Albuminurie von >300 mg/24h) und abnehmender GFR und letztendlich das Stadium der Niereninsuffizienz mit erniedrigter GFR und erhöhtem Serumkreatinin (Nathan, 2005; Danne et al., 2015). Die Makroalbuminurie als Zeichen der klinisch manifesten Nephropathie tritt meist erst nach einer Diabetesdauer von etwa 15 bis 18 Jahren auf und ist daher sehr selten im Kindes- und Jugendalter (Nathan, 2005). Die Mikroalbuminurie als frühe Veränderung und Hinweis auf die Entwicklung einer Nephropathie ist jedoch auch schon im Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalter nachweisbar (Donaghue et al., 2014). In Studien mit 15- bis 20jährigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 war bei 6 % bis 25% der Patienten eine Mikroalbuminurie nachweisbar (Riihimaa et al., 2000; Chiarelli et al., 2002; Gallego et al., 2006; Dost et al., 2008; Bogdanovic, 2008; Perrin et al., 2010). Allerdings ist die Mikroalbuminurie nicht stets konstant nachweisbar, sondern kann im Verlauf komplett rückläufig sein (Nathan, 2005). Daher wurde der Begriff persistierende Mikroalbuminurie, definiert als erhöhte Albuminexkretionsrate in mindestens zwei von drei aufeinanderfolgenden Proben, gewählt (Nathan, 2005; Donaghue et al., 2014; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2015). Jedoch auch hier zeigt sich häufig eine Regression der persistierenden Mikroalbuminurie. Eine Studie bei Erwachsenen zeigt beispielsweise, dass bei bis zu 58% der Patienten die persistierende Mikroalbuminurie im Verlauf rückläufig ist (Perkins et al., 2003). Da eine Regression der Mikroalbuminurie nach der Pubertät noch häufiger zu beobachten ist, stellt sich die Frage, welchen Vorhersagewert eine im Jugendalter nachweisbare Mikroalbuminurie hat (Chiarelli et al., 2002; Steinke et al., 2005; Gallego et al., 2006; Stone et al., 2006; Amin et al., 2008; Alleyn et al., 2010).

Klinische Zeichen einer somatosensorischen und autonomen Neuropathie sind im Kindes- und Jugendalter sehr selten, subklinische Veränderungen können jedoch vorhanden sein (Donaghue et al., 2014; S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015).

Auch makrovaskuläre Komplikationen treten erst im Erwachsenenalter auf und manifestieren sich in jungem Alter sehr selten. Subklinische kardiovaskuläre Erkrankungen können jedoch bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1

beispielsweise mittels der Messung der Intima-Media-Dicke der Karotis oder Aorta diagnostiziert werden (Australasian Paediatric Endocrine Group et al., 2005; Dalla Pozza et al., 2007; Harrington et al., 2010; Donaghue et al., 2014; S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015).

### **1.1.2. Pathogenese chronischer Komplikationen**

Anhand von in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen wurden verschiedene Faktoren und Pathomechanismen, die zur Entwicklung von chronischen diabetischen Komplikationen führen oder damit assoziiert sind, in den letzten Jahrzehnten identifiziert. Die glykämische Stoffwechsellage, d.h. das Ausmaß der Hyperglykämie, ist ein entscheidender Risikofaktor für die Entwicklung mikrovaskulärer diabetischer Komplikationen (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993; Brownlee, 2001; Madonna und Caterina, 2011; Donaghue et al., 2014; S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015). Die glykämische Stoffwechsellage wird mittels des Laborparameters Hämoglobin A1c (HbA1c) erfasst. Der Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) wurde konzipiert, um die Hypothese zu prüfen, dass eine intensivierete Insulintherapie mit dem Ziel, möglichst normnahe Blutzuckerwerte zu erreichen, die Entwicklung oder das Fortschreiten einer Retinopathie und anderen chronischen diabetischen Komplikationen verhindert (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993; Zinman et al., 2014). Es wurde gezeigt, dass eine intensivierete Insulintherapie mit niedrigeren Blutzuckerwerten und einem niedrigeren HbA1c assoziiert ist und dies zu einem geringeren Risiko, diabetische mikrovaskuläre Komplikationen zu entwickeln, führt (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993; Zinman et al., 2014). Neuere Studien zeigen, dass die glykämische Stoffwechsellage auch eine Rolle bei der Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen spielt (Lind et al., 2014). Die Studie von Lind und Koautoren zeigt, dass die Mortalitätsrate bei Patienten mit schlechter Stoffwechsellage, d.h. mit höherem HbA1c, höher ist als bei Patienten mit guter Stoffwechsellage (Lind et al., 2014).

Wie genau die Hyperglykämie jedoch zu mikro- und auch makrovaskulären Komplikationen führt, ist bisher nur unvollständig geklärt (Holt und Hanley, 2012; Forbes und Cooper, 2013). Auch wie und in welchem Ausmaß andere Faktoren, wie beispielsweise Hypertonie oder Dyslipidämie, zur Pathogenese von mikro- und makrovaskulären Komplikationen bei Diabetes mellitus Typ 1 beitragen, ist nicht zufriedenstellend gezeigt (Feener und Dzau, 2005; Rask-Madsen et al., 2005; Giacco und Brownlee, 2010; Russell und Cooper, 2015).

Die Hyperglykämie führt zusammen mit anderen metabolischen und hämodynamischen Faktoren auf dem Boden bestimmter genetischer und epigenetischer Prädispositionen zur Aktivierung verschiedener Stoffwechselwege, welche zur vermehrten Bildung bestimmter Zytokine, Wachstumsfaktoren und gefäß- oder gewebsschädigender Substanzen führen (Russell und Cooper, 2015). Bei Hyperglykämie wird Glukose beispielsweise im Übermaß zu Reaktionsprodukten verarbeitet, was zu Veränderungen von intra- und extrazellulären Bestandteilen führt (Brownlee, 2001; Brownlee, 2005; Rask-Madsen et al., 2005; Feener und Dzau, 2005; Aronson, 2008; Giacco und Brownlee, 2010; Madonna und Caterina, 2011; Giacco und Brownlee, 2012; Holt und Hanley, 2012; Forbes und Cooper, 2013; Russell und Cooper, 2015). Die Pathogenese ist wahrscheinlich multifaktoriell und bisher nur unzureichend verstanden (Holt und Hanley, 2012). Verschiedene Autoren fassen die möglichen Hauptmechanismen, welche zur Entstehung von diabetischen Komplikationen führen, zusammen (Brownlee, 2001; Brownlee, 2005; Rask-Madsen et al., 2005; Feener und Dzau, 2005; Aronson, 2008; Giacco und Brownlee, 2010; Madonna und Caterina, 2011; Giacco und Brownlee, 2012; Holt und Hanley, 2012; Forbes und Cooper, 2013; Russell und Cooper, 2015):

- vermehrte Verarbeitung von Glukose über den Polyolstoffwechselweg
- Aktivierung des Hexosaminstoffwechselweg
- Aktivierung der Proteinkinase C (PKC)
- Bildung von Advanced Glycation Endproducts (AGEs) mit veränderter Expression des Rezeptors für Advanced Glycation Endproduct (RAGE)

### **Polyolstoffwechselweg**

Über den Polyolstoffwechselweg kommt es beispielsweise zur Abnahme der Konzentration von reduziertem Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADPH), welches für die Wiederherstellung von reduziertem Glutathion notwendig ist (Brownlee, 2001; Brownlee, 2005; Madonna und Caterina, 2011). Da Glutathion vor reaktiven Sauerstoffradikalen (ROS) schützt, führt dies über die vermehrte Bildung von reaktiven Oxidationsprodukten zu oxidativem Stress (Brownlee, 2001; Brownlee, 2005; Giacco und Brownlee, 2010). Oxidativer Stress wiederum scheint eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese von Komplikationen zu spielen, da oxidative Stressmarker bei Diabetes mellitus erhöht nachweisbar sind (Brownlee, 2001; Giacco und Brownlee, 2010; Madonna und Caterina, 2011; Holt und Hanley, 2012; Forbes und Cooper, 2013).

### **Hexosaminstoffwechselweg**

Über den Hexosaminstoffwechselweg kommt es zur vermehrten Bildung von N-Acetylglukosamin, welches nachfolgend an zytosolische und nukleare Proteine angelagert

wird (Brownlee, 2005; Aronson, 2008; Madonna und Caterina, 2011). Die Anlagerung von N-Acetylglukosamin an Transkriptionsfaktoren führt zur Beeinträchtigung der Funktion der Transkriptionsfaktoren und somit zur Veränderung der Genexpression (Brownlee, 2005; Aronson, 2008). Hyperglykämie führt so beispielsweise zur hyperglykämieinduzierten gesteigerten Transkription des Transforming Growth Faktor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) und des Plasminogen Aktivator Inhibitor-1 (PAI-1) (Brownlee, 2005; Aronson, 2008).

### **Aktivierung der Proteinkinase C (PKC)**

Intrazelluläre Hyperglykämie führt weiterhin über vermehrte Bildung von Diacylglycerin (DAG) aus Glukose zur Aktivierung verschiedener Proteinkinase C (PKC)-Isoformen und damit unter anderem zur gesteigerten Produktion bestimmter Zytokine und Wachstumsfaktoren (z.B. vascular endothelial growth factor (VEGF)) und zu Permeabilitätsveränderungen von Gefäßen (Brownlee, 2001; Rask-Madsen et al., 2005; Giacco und Brownlee, 2010; Madonna und Caterina, 2011; Giacco und Brownlee, 2012). In Gefäßzellkulturen und im Tiermodell führt Hyperglykämie hauptsächlich zur Aktivierung der  $\beta$ - und  $\delta$ -Isoformen der PKC (Giacco und Brownlee, 2012). Die Aktivierung der  $\beta$ -PKC führt im Tiermodell beispielsweise zu verminderter retinaler und renaler Durchblutung, möglicherweise mittels der erhöhten Konzentration des vasokonstriktorisch wirkenden Endothelin-1 (Giacco und Brownlee, 2012). Weiterhin kommt es durch die Aktivierung der  $\alpha$ -PKC zur vermehrten Bildung von vascular endothelial growth factor (VEGF) und damit zur erhöhten Permeabilität endothelialer Zellen (Giacco und Brownlee, 2012). Zahlreiche andere Wirkungen mit Auswirkungen auf Gefäße sind in Zellkulturen und im Tiermodell untersucht (Madonna und Caterina, 2011; Giacco und Brownlee, 2012; Holt und Hanley, 2012; Forbes und Cooper, 2013).

### **Bildung von Advanced Glycation Endproducts (AGEs) mit veränderter Expression des Rezeptors für Advanced Glycation Endproduct (RAGE)**

Bei Hyperglykämie kommt es ausserdem zur Bildung von glykierten komplexen Proteinen, den sogenannten Advanced Glycation Endproducts (AGEs) (Singh et al., 2001; Stitt et al., 2002; Stitt et al., 2004; Ahmed, 2005; Giacco und Brownlee, 2012; Madonna und Caterina, 2011; Holt und Hanley, 2012). Glykierung bezeichnet die nicht-enzymatische Reaktion von Kohlenhydraten mit Proteinen und Lipiden (Stitt et al., 2004; Ahmed, 2005; Holt und Hanley, 2012). Glukose bildet zunächst reversible Reaktionsprodukte mit Aminosäuregruppen der Proteinen oder Lipide (sogenannte Schiffsche Basen) (Brownlee, 2001; Stitt et al., 2004; Ahmed, 2005; Giacco und Brownlee, 2012). Daraus bilden sich durch Umlagerung irreversible, sogenannte Amadori-Produkte (Singh et al., 2001; Stitt et al., 2002; Ahmed, 2005; Giacco und Brownlee, 2012). Auch Hämoglobin A1c (HbA1c) ist ein Amadori-Produkt,

entstanden durch Anlagerung von Glukose an die  $\beta$ -Kette des Hämoglobins (Aronson, 2008). In Folge werden aus Amadori-Produkten durch weitere Reaktionen und Umlagerungen komplexe und vernetzte Glykierungsprodukte, genannt Advanced Glycation Endproducts (AGEs), gebildet (Singh et al., 2001; Ahmed, 2005; Giacco und Brownlee, 2012). AGEs sind eine heterogene Gruppe von verschiedenen komplexen irreversiblen glykierten Proteinen (Singh et al., 2001; Stitt et al., 2002; Ahmed, 2005). Im letzten Jahrzehnt wurden viele Folgen, die sich aus der Bildung von AGEs ergeben, beschrieben (Stitt et al., 2002; Stitt et al., 2004; Ahmed, 2005; Giacco und Brownlee, 2012; Forbes und Cooper, 2013). So finden sich AGEs unter anderem in Gefäßwänden, beispielsweise in Gefäßen der Retina (Makita et al., 1991; Stitt et al., 2002; Ahmed, 2005; Aronson, 2008). Brownlee erläutert drei Mechanismen, wie AGEs oder Vorläufer der AGEs Schäden an Zellen oder Gewebe setzen (Brownlee, 2001; Ahmed, 2005; Madonna und De Caterina, 2011; Giacco und Brownlee, 2012; Chillelli et al., 2013):

- Intrazelluläre glykierte Proteine oder durch AGE-modifizierte Proteine sind in ihrer Form und Tertiärstruktur verändert und somit unmittelbar in ihrer Funktion beeinträchtigt (Brownlee, 2001; Giacco und Brownlee, 2012; Forbes und Cooper, 2013).
- AGEs verändern die extrazelluläre Matrix und ihre Funktion (Brownlee, 2001; Aronson, 2008; Forbes und Cooper, 2013). Durch Vernetzung („cross-link“) wird das Gewebe steifer (Giacco und Brownlee, 2012; Forbes und Cooper, 2013).
- AGE-modifizierte Proteine binden an verschiedene Rezeptoren für AGE, beispielsweise auf Endothelzellen und Makrophagen (Brownlee, 2001; Giacco und Brownlee, 2012). Der Rezeptor für AGE (RAGE) scheint eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese von diabetischen Komplikationen zu spielen (Forbes und Cooper, 2013). Über RAGE wird der Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B aktiviert und Veränderungen von Genexpressionen bewirkt (Brownlee, 2001; Ahmed, 2005; Giacco und Brownlee, 2012). So werden beispielsweise immunologische Reaktionen beeinflusst und gefördert (Ahmed, 2005; Forbes und Cooper, 2013). Weiterhin wird durch Aktivierung des RAGE beispielsweise die Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen (ROS), Zytokinen und des Gefäßwachstumsfaktors VEGF gefördert (Ahmed, 2005; Forbes und Cooper, 2013). Schließlich kann über die Bindung der AGE an RAGE die Expression von RAGE selbst stimuliert werden und zur RAGE-Überexpression führen (Giacco und Brownlee, 2012; Doppler et al., 2014).

Die beschriebenen Pathomechanismen können sowohl zu diabetischen mikrovaskulären als auch zu makrovaskulären, d.h. kardiovaskulären Komplikationen führen. Weiterhin sind die beschriebenen Mechanismen oftmals miteinander verknüpft und können sich gegenseitig

verstärken. So führt beispielsweise hyperglykämieinduzierter oxidativer Stress zu einer beschleunigten Bildung von AGEs und zur Aktivierung der Proteinkinase C (Aronson, 2008; Giacco und Brownlee, 2010; Forbes und Cooper, 2013). Brownlee formulierte die Hypothese, dass alle beschriebenen Mechanismen durch eine hyperglykämieverursachte vermehrte Bildung von Superoxid aktiviert werden (Giacco und Brownlee, 2010). Oxidativer Stress scheint somit wesentlich bei der Pathogenese mikro- und makrovaskulärer Veränderungen beteiligt zu sein (Aronson, 2008; Giacco und Brownlee, 2010).

Neben diesen Pathomechanismen gibt es aus epidemiologischen Studien Hinweise auf weitere Einflussgrößen, welche bei der Pathogenese von chronischen diabetischen Komplikationen von Bedeutung sind. Neben metabolischen Faktoren, wie z.B. Adipositas und Dyslipidämie, und hämodynamischen Faktoren, wie Hypertension, scheinen auch genetische Faktoren eine wichtige Rolle zu spielen (Forbes und Cooper, 2013). Ferner zeigt die Forschung der letzten zwei Jahrzehnte, dass Adipozytokine, d.h. Hormone, die von Adipozyten gebildet werden, vermutlich Einfluss auf die Pathogenese von chronischen und insbesondere kardiovaskulären Erkrankungen haben (Fasshauer et al., 2004; Fasshauer und Blüher, 2015). Diese Botenstoffe können sowohl über systemische als auch über parakrine Wirkungen an der Pathogenese chronischer Komplikationen beteiligt sein (Blüher und Mantzoros, 2015).

### **Adiponektin**

Adiponektin ist ein im Jahr 1995 entdecktes, von Adipozyten sezerniertes Hormon, welches in hohen Konzentrationen im Serum zirkuliert (Hu et al., 1996; Chandran et al., 2003; Blüher und Mantzoros, 2015; Fasshauer und Blüher, 2015). In vielen Studien zeigen sich signifikant niedrigere Adiponektinspiegel bei Menschen mit Adipositas, Insulinresistenz oder mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu gesunden Menschen (Weyer et al., 2001; Chandran et al., 2003; Kumada et al., 2003; Fasshauer et al., 2004; Higashiura et al., 2004; Shimada et al., 2004; Lau et al., 2005; Matsuzawa et al., 2004; Blüher und Mantzoros, 2015; Fasshauer und Blüher, 2015). Niedrige Adiponektinspiegel sind in vielen frühen Studien mit einem deutlich erhöhten Risiko, an kardiovaskulären Erkrankungen zu erkranken, assoziiert (Matsuda et al., 2002; Pischon et al., 2004; Matsuzawa et al., 2004; Fasshauer und Blüher, 2015). Die in den letzten Jahren veröffentlichten Metanalysen zum Thema Adiponektin und kardiovaskulärer Erkrankung zeigen jedoch sehr unterschiedliche und teilweise gegensätzliche Ergebnisse (Sattar et al., 2006; Hao et al., 2013; Kanhai et al., 2013; Wu et al., 2013; Zhang et al., 2013; Wu et al., 2014). In den Metanalysen sind neben nicht signifikanten sowohl signifikant positive als auch negative Assoziationen zwischen den

Adiponektinkonzentrationen und kardiovaskulären Erkrankungen erkennbar (Sattar et al., 2006; Hao et al., 2013; Kanhai et al., 2013; Wu et al., 2013; Zhang et al., 2013; Wu et al., 2014). Eine mögliche Erklärung für die widersprüchlichen Ergebnisse der klinischen Studien kann die Tatsache sein, dass die Teilnehmer der Studien keine oder unterschiedliche Vorerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus Typ 2) haben (Wu et al., 2013). Adiponektin könnte auf dem Boden unterschiedlicher Erkrankungen andere Wirkungen haben. Adiponektin zeigt in Tier- und Zellexperimenten insulinsensibilisierende, anti-diabetische, anti-inflammatorische und anti-arteriosklerotische Wirkungen und wird deshalb, auch wenn die Metaanalysen der klinischen Studien dies nicht eindeutig zeigen, grundsätzlich als protektiv hinsichtlich der Entwicklung artherosklerotischer Veränderungen beschrieben (Kubota et al., 2002; Blüher und Mantzoros, 2015; Fasshauer und Blüher, 2015). Da bei Diabetes mellitus Typ 1 das Risiko für Arteriosklerose erhöht ist, werden bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 erniedrigte Adiponektinspiegel erwartet. Entgegen dieser Hypothese zeigen sich jedoch in ersten Studien signifikant höhere Adiponektinspiegel bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 (Frystyk et al., 2005; Hadjadi et al., 2005; Saraheimo et al., 2005). Die wenigen bis dahin veröffentlichten klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 zeigen kontroverse Ergebnisse (Morales et al., 2004; Celi et al., 2006).

## **1.2. Stoffwechsellage bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1**

### **1.2.1. Therapieziele bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1**

Ziele der Behandlung und Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 sind, eine normale körperliche, geistige und emotionale Entwicklung zu ermöglichen, akute Komplikationen zu vermeiden und chronische diabetische mikro- und makrovaskuläre Komplikationen zu verhindern (Donaghue et al., 2014; S5-Leitlinie der DDG und AGPD 2015). Internationale Gesellschaften, wie die International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), und nationale Gesellschaften, wie die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und die Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD) haben diese Behandlungsziele detailliert festgelegt (Donaghue et al., 2014; S5-Leitlinie der DDG und AGPD 2015). Konkret sollen beispielsweise durch eine individuelle Insulintherapie

und Blutzuckerkontrollen und durch strukturierte Schulungen diabetische Ketoazidosen und schwere Hypoglykämien (mit Bewusstlosigkeit oder Krampfanfall) vermieden werden (Wolfsdorf et al., 2014; S5-Leitlinie der DDG und AGPD 2015). Weiterhin sollen möglichst normnahe Blutzuckerwerte und somit eine gute glykämische Stoffwechsellage erreicht werden (Rewers et al., 2014; S5-Leitlinie der DDG und AGPD 2015). Die glykämische Stoffwechsellage wird anhand des Hämoglobin A1c (HbA1c) erfasst. Angestrebtes Ziel ist das Erreichen eines HbA1c-Wertes von unter 7,5% (Rewers et al., 2014; S5-Leitlinie der DDG und AGPD 2015). Wie im Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) und nachfolgend in der Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Nachbeobachtung gezeigt, ist ein höherer HbA1c signifikant mit der Entstehung von diabetischen Folgeerkrankungen assoziiert (The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, 2002). Das Risiko, diabetische chronische Komplikationen zu entwickeln, nimmt mit steigendem HbA1c exponentiell zu (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993).

Die genannten Therapieziele werden in der Praxis trotz neuer Therapieoptionen, wie beispielweise neu entwickelter Insulinanaloga und neuer Technologien (z.B. Insulinpumpentherapie, kontinuierliche Glukosemessung (CGM)), jedoch oftmals nicht erreicht. Bei Kindern und Jugendlichen mit bekanntem Diabetes mellitus Typ 1 liegt das Risiko, eine diabetische Ketoazidose im Verlauf zu entwickeln, zwischen 1 und 10% pro Patient und Jahr (Rosilio et al., 1998; Rewers et al., 2002; Dunger et al., 2004; Neu et al., 2010; Wolfsdorf et al., 2014). In Europa und in den U.S.A. erreichen eine Vielzahl von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 die Therapieziele, die glykämische Stoffwechsellage betreffend, nicht und die HbA1c-Werte liegen häufig über den anzustrebenden Zielwerten (Schwab et al., 2006; Maahs et al., 2014): In Deutschland haben über 50% der unter 12jährigen Kinder und knapp 70% der Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter von 12 bis 26 Jahren einen HbA1c von über 7,5% (Schwab et al., 2006). Bei über 15% der unter 12jährigen und bei über 30% bei den 12 bis 26 jährigen liegt der HbA1c über 9% (Schwab et al., 2006). Eine jüngere Arbeit bei unter 6jährigen Kindern mit Diabetes mellitus Typ 1 zeigt, dass bei 74% in Deutschland und bei 50% in U.S.A. eine Insulinpumpentherapie angewendet wurde (Maahs et al., 2014). In dieser Analyse weisen 44% der Kinder in Deutschland und 78% der Kinder in U.S.A. einen HbA1c von über 7,5% auf (Maahs et al., 2014). Gehäuft auftretende akute Komplikationen und die Tatsache, dass eine gute Stoffwechsellage nicht erreicht wird, führen somit zu erhöhter Morbidität und Mortalität. Bei unter 30jährigen mit Diabetes mellitus Typ 1 sind akute Komplikationen wie die diabetische Ketoazidose (DKA) und schwere Hypoglykämie Haupttodesursachen (Laing

et al., 1999; Skriverhaug et al., 2006; Secrest et al., 2010b; Lind et al., 2014). Bei über 30jährigen sind kardiovaskuläre Erkrankungen die Haupttodesursachen (Laing et al., 1999; Skriverhaug et al., 2006; Secrest et al., 2010b; Lind et al., 2014). Nach 20 Jahren Diabetesdauer sind über 70% der Todesfälle bei Diabetes mellitus Typ 1 auf chronische diabetische Komplikationen (z.B. renale oder kardiovaskuläre Erkrankungen) zurückzuführen (Secrest et al., 2010b).

### **1.2.2. Einflussfaktoren auf die Stoffwechsellage bei Diabetes mellitus Typ 1**

Um diabetische chronische Komplikationen verhindern zu können, ist es entscheidend, die Risikofaktoren, welche zu einer schlechten glykämischen Stoffwechsellage führen oder damit assoziiert sind, zu kennen. Die glykämische Stoffwechsellage, d.h. der HbA1c-Wert, wird durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst. Nicht veränderbare Faktoren wie Alter, Geschlecht, Alter bei Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ 1, Diabetesdauer und sozioökonomischer Status haben einen großen Einfluss auf die Stoffwechsellage (Rosilio et al., 1998; Craig et al., 2002; DeVries et al., 2004; Hassan et al., 2006; Hanberger et al., 2008). Höheres Alter und eine längere Diabetesdauer sind beispielsweise mit einer schlechteren Stoffwechsellage assoziiert (Rosilio et al., 1998; Craig et al., 2002; Hanberger et al., 2008). In der Adoleszenz haben Mädchen im Vergleich zu Jungen einen höheren HbA1c-Wert (Hanberger et al., 2008). Eine schlechte Stoffwechsellage findet sich häufiger bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen aus Familien mit einem niedrigen Sozialstatus oder einem niedrigen Familieneinkommen (Gallegos-Macias et al., 2003; DeVries et al., 2004; Hassan et al., 2006). Daneben gibt es veränderbare und beeinflussbare Faktoren, wie beispielsweise Diabeteswissen, die Anzahl der täglichen Blutzucker-Selbstmessungen und die Insulintagesdosis, welche mit dem HbA1c assoziiert sind (Rosilio et al., 1998; DeVries et al., 2004; Nordly et al., 2005; Hanberger et al., 2008). Werden beispielsweise die in Schulungen vermittelten Ernährungsempfehlungen eingehalten, so werden niedrigere HbA1c-Werte gemessen (Rosilio et al., 1998). Häufige Blutzuckerkontrollen sind mit einem niedrigeren HbA1c assoziiert (Nordly et al., 2005). Auch die Betreuung in einem spezialisierten Zentrum spielt eine Rolle für die Stoffwechsellage (Danne et al., 2001; Hanberger et al., 2008; Cameron et al., 2008; Aman et al., 2009). Was körperliche und sportliche Aktivität angeht, so sind die Studiendaten uneinheitlich und widersprechen sich (Rachmiel et al., 2007). In der Hvidoere Studie beispielsweise ist kein Zusammenhang zwischen sportlicher Aktivität und der glykämischen Stoffwechsellage nachweisbar (Aman et al., 2009). Hingegen ist eine höhere sportliche Aktivität in anderen

Studien mit einer besseren Stoffwechsellage verbunden (Valerio et al., 2007; Benevento et al., 2010). Auch können sich moderne Lebensgewohnheiten auf den Gesundheitszustand und möglicherweise auch auf die Stoffwechsellage bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 auswirken (Margeirsdottir et al., 2007). Es gibt eine Vielzahl an Untersuchungen zu den Auswirkungen eines zunehmend sitzenden Lebensstils und eine zunehmende Medien- und Computernutzung auf die Gesundheit generell, Studien zu Diabetes mellitus Typ 1 gibt es jedoch kaum (Marshall et al., 2004; Lampert et al., 2007; Margeirsdottir et al., 2007; Fulton et al., 2009).

Insgesamt haben psychosoziale Faktoren einen erheblichen und wahrscheinlich den größten Einfluss auf die Stoffwechsellage (Rosilio et al., 1998; DeVries et al., 2004; Hassan et al., 2006; Cameron et al., 2008; Aman et al., 2009; Hoey et al., 2009; S5-Leitlinie der DDG und AGPD 2015). Familiäre Unterstützung und gute Bewältigungsstrategien sind nachweislich mit einer guten Stoffwechsellage assoziiert (Rosilio et al., 1998; DeVries et al., 2004; Hoey et al., 2009; Cameron et al., 2008; Jaser et al., 2011). Rosilio und Koautoren zeigen, dass die familiäre Unterstützung in ihrer Erhebung der wichtigste Parameter für die glykämische Stoffwechsellage ist (Rosilio et al., 1998). Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 1, die über eine gute Lebensqualität berichten, haben ebenfalls eine gute Stoffwechsellage (Hoey und Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes, 2009). Weitere Risikofaktoren für eine schlechte Stoffwechsellage stellen begleitende psychische und psychiatrische Erkrankungen dar (Hassan et al., 2006; Hanberger et al., 2008). Bestimmte psychische Störungen und psychiatrische Komorbiditäten kommen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 häufiger vor und erschweren das Erreichen einer guten Stoffwechsellage (S5-Leitlinie der DDG und AGPD 2015). Einige Studien weisen darauf hin, dass eine Depression oder eine depressive Symptomatik bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 häufiger als bei Gesunden vorkommt (Johnson et al., 2012). Johnson und Koautoren zeigen in ihrer Übersicht bisheriger Studien, dass die Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 und Depression eine signifikant schlechtere Stoffwechsellage im Vergleich zu Patienten ohne Depression haben (Johnson et al., 2012). Ferner kommen beispielsweise Essstörungen signifikant häufiger bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 im Vergleich zu gesunden Jugendlichen und jungen Erwachsenen vor (Young et al., 2013). Die Meta-Analyse von Young und Koautoren zeigt ebenfalls, dass Essstörungen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 mit einer signifikant schlechteren Stoffwechsellage einhergeht (Young et al., 2013).

Zusammenfassend spielen psychosozialen Faktoren und psychische und psychiatrische Komorbiditäten eine erhebliche Rolle bei der Umsetzung der Therapie im Alltag und haben damit vermutlich den größten Einfluss auf die Stoffwechsellage bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 (Rosilio et al., 1998; DeVries et al., 2004; Hassan et al., 2006; Cameron et al., 2008; Aman et al., 2009; Hoeyet et al., 2009; Johnson et al., 2012; S5-Leitlinie der DDG und AGPD 2015).

## 2. Eigene Arbeiten

### 2.1. Zielsetzung

Ziel der durchgeführten Untersuchungen und Arbeiten war, verschiedene Aspekte chronischer Komplikationen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 zu untersuchen. Es wurden Untersuchungen zu den Advanced Glycation Endproducts (AGEs) und zum Adipozytokin Adiponektin durchgeführt, da die AGEs und Adiponektin eine Rolle bei der Pathogenese von chronischen diabetischen Komplikationen und kardiovaskulären Erkrankungen spielen. Des Weiteren wurde der Verlauf einer unbehandelten Mikroalbuminurie bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 untersucht.

Im Einzelnen sollten die folgenden Fragestellungen beantwortet werden:

- Sind Advanced Glycation Endproducts (AGEs) im Serum bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 im Vergleich zu gesunden Kindern und Jugendlichen erhöht nachweisbar?
- Gibt es Assoziationen zwischen der Stoffwechsellage, klinischen und laborchemischen Parametern und der Serumkonzentration der Advanced Glycation Endproducts (AGEs) bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1?
- Sind die Adiponektin-Serumkonzentrationen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 im Vergleich zu gesunden Kindern und Jugendlichen erniedrigt?
- Welche Auswirkungen haben Alter, Geschlecht, Pubertätsstadium, Body Mass Index und Stoffwechsellage auf die Adiponektin-Serumkonzentrationen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1?
- Welche Faktoren für die Entwicklung und Progression einer Mikroalbuminurie sind bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 identifizierbar?

Ferner wurde der Einfluss psychosozialer Risikofaktoren auf die Stoffwechsellage bei Kindern, Jugendlichen und junge Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 untersucht. Hierzu sollten die folgenden Fragen beantwortet werden:

- Sind sozioökonomischer Status und moderne Lebensgewohnheiten wie Medienkonsum und sportliche Aktivität mit der glykämischen Stoffwechsellage bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 assoziiert?
- Haben Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1 mit antipsychotischer Medikation eine schlechtere Stoffwechsellage im Vergleich zu Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen ohne antipsychotische Medikation?
- Haben Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1 mit antipsychotischer Medikation eine höhere Prävalenz akuter oder chronischer diabetischer Komplikationen im Vergleich zu Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen ohne antipsychotische Medikation?

## **2.2. Auswirkungen von Stoffwechsellage und Lipidstatus auf die Serumkonzentration von Advanced Glycation Endproducts, gemessen mittels Fluoreszenz-Spektroskopie und N $\epsilon$ -(Carboxymethyl)Lysin ELISA, bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1**

P1

Galler A., Müller G., Schinzel R., Kratzsch J., Kiess W., Münch G.

Impact of Metabolic Control and Serum Lipids on the Concentration of Advanced Glycation End Products in the Serum of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes, as Determined by Fluorescence Spectroscopy and N $\epsilon$ -(Carboxymethyl)Lysine ELISA  
Diabetes Care 2003; 26(9): 2609-2615

URL: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.9.2609>

Als Advanced Glycation Endproducts (AGEs) werden verschiedene durch Glykierung entstandene Proteine bezeichnet, welche an der Entstehung von Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus beteiligt sind (Singh et al., 2001; Stitt et al., 2002; Stitt et al., 2004; Giacco und Brownlee, 2010; Forbes und Cooper, 2013). Erhöhte Serumkonzentrationen der Advanced Glycation Endproducts sind bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 mit chronischen diabetischen Komplikationen nachweisbar (Makita et al., 1991; Singh et al., 2001; Vlassara und Palace, 2002; Stitt et al., 2002; Forbes und Cooper, 2013). Die Messung der AGEs im Serum ist aufgrund ihrer Heterogenität schwierig und kann beispielsweise mittels Fluoreszenz-Spektroskopie, Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie (HPLC) oder ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) erfolgen (Ikeda et al., 1996; Münch et al., 1997; Singh et al., 2001). Ziel der vorliegenden Studie war, die Konzentration der AGEs im Serum von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 zu erheben und Assoziationen zur glykämischen Stoffwechsellage und zu klinischen und laborchemischen Parametern wie Alter, Diabetesdauer, Body Mass Index (BMI) und Lipidstatus zu untersuchen.

Es wurden 99 Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 1 bis zum Alter von 20 Jahren und 60 gesunde Kinder und Jugendliche in die Studie eingeschlossen. Mittels Fluoreszenz-Spektroskopie und mittels N $\epsilon$ -(Carboxymethyl)Lysin (CML) ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) wurden die Serumkonzentrationen der AGEs gemessen.

Bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 waren im Vergleich zu gesunden Kindern und Jugendlichen höhere mittels Fluoreszenz-Spektroskopie gemessene AGE-Konzentrationen nachweisbar. Die Serumspiegel des mittels ELISA gemessenen CML unterschieden sich nicht zwischen den Kindern und Jugendlichen mit und ohne Diabetes mellitus Typ 1. Die mittels Fluoreszenz-Spektroskopie gemessenen AGE-Spiegel korrelierten mit dem Alter bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Weiterhin war bei den 13- bis 16jährigen Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 ein signifikanter Zusammenhang zwischen der mittels Fluoreszenz-Spektroskopie gemessenen AGE-Konzentration und der glykämischen Stoffwechsellage, d.h. den HbA1c-Werten, nachweisbar. Ausserdem korrelierten die mittels Fluoreszenz-Spektroskopie gemessenen AGE-Konzentrationen mit den Triglyzeridspiegeln bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1. Ferner waren in der Gruppe der 13 bis 16jährigen Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 mit höheren Konzentrationen des LDL (Low Density Lipoprotein) höhere AGE-Konzentrationen nachweisbar.

Zusammenfassend zeigten sich in der vorliegenden Untersuchung signifikant höhere mittels Fluoreszenz-Spektroskopie gemessene AGE-Konzentrationen bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 im Vergleich zu gesunden Kindern und Jugendlichen. Die beobachteten Korrelationen zwischen den AGE-Konzentrationen im Serum und dem Lipidstatus bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 können möglicherweise ein Hinweis darauf sein, dass veränderte Lipidspiegel die Entstehung der AGEs bei Diabetes mellitus Typ 1 begünstigen.















### **2.3. Erhöhte Adiponektin-Serumkonzentrationen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1: Untersuchung der Auswirkungen von Alter, Geschlecht, Body Mass Index und Stoffwechsellage in einer longitudinalen Studie**

P2

Galler A., Gelbrich G., Kratzsch J., Noack N., Kapellen T., Kiess W.

Elevated serum levels of adiponectin in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes and the impact of age, gender, body mass index and metabolic control: a longitudinal study

European Journal of Endocrinology 2007; 157(4): 481-489

URL: <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-07-0250>

Das Adipozytokin Adiponektin wird von Adipozyten sezerniert. Niedrige Adiponektinspiegel gehen mit einem höheren Risiko, an kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. koronare Herzkrankheit) zu erkranken, einher (Chandran et al., 2003; Kumada et al., 2003; Fasshauer et al., 2004; Shimada et al., 2004; Matsuzawa et al., 2004; Lau et al., 2005; Matsuzawa et al., 2006; Fasshauer und Blüher, 2015). Bei Diabetes mellitus Typ 1 sind kardiovaskuläre Erkrankungen eine der wichtigsten Ursachen für erhöhte Morbidität und Mortalität (Laing et al., 1999; Laing et al., 2003; Skrivarhaug et al., 2006; Lind et al., 2014; Livingstone et al., 2015). Die vorliegende Arbeit untersuchte die Adiponektin-Serumkonzentrationen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 und Assoziationen zwischen den Adiponektinkonzentrationen und Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI) und Stoffwechsellage. Die zu untersuchende Hypothese war, dass Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 1 mit einem im Erwachsenenalter erhöhten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen niedrigere Adiponektinspiegel im Vergleich zu gesunden Kindern und Jugendlichen haben.

Bei 88 Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 wurden die Adiponektinspiegel longitudinal im Verlauf über im Mittel 4,8 Jahre gemessen. Die Adiponektin-Serumkonzentrationen wurden mittels Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) gemessen und Assoziationen zu Alter, Geschlecht, Pubertätsstadium, Body Mass Index (BMI) und Stoffwechsellage untersucht. Die Kontrollgruppe bestand aus 259 gesunden Kindern und Jugendlichen.

Bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 lagen entgegen der Hypothese höhere Adiponektinspiegel im Vergleich zu gesunden Kindern und Jugendlichen vor. Ein höherer BMI SDS war signifikant mit niedrigeren Adiponektin-Serumkonzentrationen korreliert. Bei Jungen waren abnehmende Adiponektinspiegel im Verlauf der Pubertät nachweisbar. Hingegen veränderten sich die Adiponektinspiegel bei Mädchen im Verlauf der Pubertät nicht. Am Ende der Pubertät waren, im Gegensatz zu den höheren Adiponektinkonzentrationen bei gesunden Mädchen im Vergleich zu den gesunden Jungen, die Adiponektinkonzentrationen bei Mädchen und Jungen mit Diabetes mellitus Typ 1 nicht unterschiedlich. Es fanden sich keine Unterschiede der Adiponektinspiegel in Bezug auf Diabetesdauer und glykämischer Stoffwechsellage. Die Adiponektinspiegel der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1, welche zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1) untersucht wurden, waren vergleichbar mit den Adiponektinspiegeln gesunder Kinder und Jugendlicher. Im Vergleich zu den gesunden Probanden wurden bei diesen Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 im weiteren longitudinalen Verlauf dann signifikant höhere Adiponektinkonzentrationen gemessen. In der abschliessenden schrittweisen multiplen Regressionsanalyse waren die Adiponektinspiegel zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung und der BMI SDS signifikante Vorhersagevariablen der Adiponektinspiegel zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung.

Zusammenfassend wurden in der vorliegenden Arbeit signifikant höhere Adiponektin-Serumkonzentrationen bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 im Vergleich zu gesunden Kindern und Jugendlichen nachgewiesen.



















#### **2.4. Verlauf der unbehandelten Mikroalbuminurie bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 und der Einfluss von Diabetesdauer und Migrationshintergrund: Longitudinale Analyse aus der prospektiven Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation DPV in Deutschland und Österreich**

P3

Galler A., Haberland H., Näke A., Hofer S., Holder M., Raile K., Holl R.W., German Federal Ministry for Education and Research BMBF Competence Network of Diabetes Mellitus

Natural course of untreated microalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes and the importance of diabetes duration and immigrant status: longitudinal analysis from the prospective nationwide German and Austrian diabetes survey DPV

European Journal of Endocrinology 2012, 166(3): 493-501

URL: <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-11-0695>

Die Mikroalbuminurie ist nicht nur mit einem höherem Risiko, eine Nephropathie zu entwickeln, assoziiert, sondern geht auch mit einer deutlich erhöhten Mortalität einher (Chiarelli et al., 2002, Hovind et al., 2004; Bogdanovic et al., 2008; Groop et al., 2009; Vergouwe et al., 2010; Orchard et al., 2010; Donaghue et al., 2014; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2015). Nach 10-20 Jahren Diabetesdauer findet sich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 häufig eine Mikroalbuminurie. Besonders im Adoleszentenalter wird jedoch oft eine Regression der Mikroalbuminurie beobachtet (Chiarelli et al., 2002; Steinke et al., 2005; Stone et al., 2006; Bogdanovic et al., 2008; Alleyn et al., 2010; Donaghue et al., 2014). Ziel dieser Arbeit war, den Verlauf einer unbehandelten Mikroalbuminurie bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 hinsichtlich einer Progression oder Regression der Mikroalbuminurie zu untersuchen und zu beschreiben.

In die Untersuchung wurden 683 Kinder und Jugendliche aus der deutsch/österreichischen Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation DPV mit einem Diabetes mellitus Typ 1 mit Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ 1 vor dem 11. Lebensjahr, einer Diabetesdauer von mindestens einem Jahr, einem kontinuierlich dokumentiertem Verlauf mit mindestens zwei Urinalanalysen pro Jahr, einer kontinuierlichen Beobachtungszeit von 5 Jahren und ohne medikamentöse Therapie mit einem Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer eingeschlossen. Der Verlauf der Mikroalbuminurie wurde anhand der Faktoren Geschlecht, BMI, Diabetesdauer, HbA1c, Lipidstatus, Blutdruck und Migrationshintergrund charakterisiert.

Bei Erstuntersuchung waren die Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 im Mittel 10,5 Jahre alt, hatten eine mediane Diabetesdauer von 4,6 Jahren und einen medianen HbA1c von 7,4%. Bei 76% der Kinder und Jugendlichen lag keine Mikroalbuminurie vor, bei 16% war eine intermittierende und bei 9% eine persistierende Mikroalbuminurie nachweisbar. Nach der Beobachtungszeit von 5 Jahren hatten 59% der Kindern und Jugendlichen unverändert keine Mikroalbuminurie. Bei 18% der Patienten war eine Progression, bei 15% eine Regression zu beobachten, wogegen bei 7% der Kinder und Jugendlichen die Mikroalbuminurie unverändert vorhanden war. Die Regressionsanalyse zeigte, dass Diabetesdauer und Migrationshintergrund signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung und Progression einer Mikroalbuminurie bei der Folgeuntersuchung nach 5 Jahren waren.

In der vorliegenden Arbeit waren Diabetesdauer und Migrationshintergrund unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung und Progression einer Mikroalbuminurie bei Diabetes mellitus Typ 1 im Kindes- und Jugendalter.



















## **2.5. Zusammenhang zwischen Medienkonsum, sportlicher Aktivität, Sozialstatus und glykämischer Stoffwechsellage bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1**

P4

Galler A., Lindau M., Ernert A., Thalemann R., Raile K.

Associations between Media Consumption Habits, Physical Activity, Socioeconomic Status, and Glycemic Control in Children, Adolescents, and Young Adults with Type 1 Diabetes

Diabetes Care 2011; 34(11): 2356-2359

URL: <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-0838>

In den letzten Jahrzehnten wurden viele Faktoren, die Einfluss auf die glykämische Stoffwechsellage haben, identifiziert. Diabetesdauer, Alter, Geschlecht und sozioökonomischer Status zählen neben Diabeteswissen und Anzahl der Blutzuckermessungen zu wichtigen Faktoren (Rosilio et al., 1998; Devries et al., 2004; Hassan et al., 2006; Hanberger et al., 2008). In den letzten Jahren werden zunehmend auch Zusammenhänge zwischen modernen Lebensgewohnheiten und Gesundheit bzw. Krankheit untersucht. Sitzende Tätigkeiten, wie beispielsweise Fernsehen, sind teilweise mit einem erhöhten Risiko, Übergewicht und Adipositas zu entwickeln, assoziiert (Marshall et al., 2005; Fulton et al., 2009). Ziel der vorliegenden Studie war, Zusammenhänge zwischen Medienkonsum, sportlicher Aktivität, sozioökonomischem Status und der glykämischen Stoffwechsellage zu untersuchen.

In einer Querschnittsstudie wurden anhand von Patientenfragebögen mittels Selbsteinschätzung Medienkonsum, sportliche Aktivität und Sozialstatus erfragt, klinische und laborchemische Parameter wie BMI und HbA1c erfasst und mittels multipler Regressionsanalyse untersucht.

Die 296 Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1 waren im Mittel 13,7 Jahre alt, hatten eine mittlere Diabetesdauer von 6,1 Jahren und einen mittleren HbA1c von 8,7%. Die Studienteilnehmer verbrachten im Mittel 2,9 Stunden täglich mit dem Konsum elektronischer Medien und im Mittel waren sie 5,1 Stunden pro Woche sportlich aktiv. In der multiplen Regressionsanalyse wurden Diabetesdauer, sozioökonomischer Status und Medienkonsum als Risikofaktoren für einen höheren HbA1c und somit eine schlechtere Stoffwechsellage ausfindig gemacht.

In der vorliegenden Studie wurden neben den bekannten Faktoren Diabetesdauer und sozioökonomischer Status auch moderne Lebensgewohnheiten wie ein hoher Medienkonsum als signifikante Einflussfaktoren für die glykämische Stoffwechsellage bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 identifiziert. Sportliche Aktivität hingegen war nicht mit der glykämischen Stoffwechsellage bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 assoziiert.









## **2.6. Vergleich der Stoffwechsellage von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 mit und ohne antipsychotischer Medikation in Deutschland und Österreich: Daten aus der Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation DPV**

P5

Galler A., Bollow E., Meusers M., Bartus B., Näke A.; Haberland H., Schober E., Holl R.W. for the German Federal Ministry for Education and Research (BMBF) Competence Network of Diabetes Mellitus

Comparison of Glycemic and Metabolic Control in Youth with Type 1 Diabetes With and Without Antipsychotic Medication: Analysis From the Nationwide German/Austrian Diabetes Survey (DPV)

Diabetes Care 2015; 38(6): 1051-1057

URL: <http://dx.doi.org/10.2337/dc14-2538>

Antipsychotische Medikamente (Neuroleptika) werden im klinischen Alltag in den letzten Jahrzehnten immer häufiger verwendet (Cooper et al., 2004; Cooper et al., 2006; Olfson et al., 2006; Olfson et al., 2012; Birnbaum et al., 2013; Bobo et al., 2013; Crystal et al., 2009). Insbesondere atypische Neuroleptika können ernsthafte Nebenwirkungen, wie beispielsweise Gewichtszunahme, Veränderungen im Lipidstoffwechsel und Insulinresistenz, auslösen (Kemner et al., 2002; Newcomer, 2005; Newcomer und Haupt, 2006; Nicol und Newcomer, 2008; Hammerman et al., 2008; Panagiotopoulos et al., 2009, Andrade et al., 2011; Maglion et al., 2015). Ziel der vorliegenden Untersuchung war, die Stoffwechsellage und die Prävalenz akuter und chronischer diabetischer Komplikationen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 mit und ohne antipsychotischer Medikation zu erheben und zu vergleichen.

Die Daten von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 mit und ohne antipsychotischer Medikation aus der Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation DPV in Deutschland und Österreich wurden hinsichtlich klinischer und laborchemischer Parameter analysiert und verglichen.

Bei den 291 mit Neuroleptika behandelten Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 lag der BMI SDS höher und eine Dyslipidämie sowie schwere Hypoglykämien und diabetische Ketoazidosen kamen häufiger vor als bei den Patienten ohne

Neuroleptikamedikation vor. Bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1, die mit atypischen Neuroleptika behandelt wurden, war die glykämische Stoffwechsellage signifikant schlechter im Vergleich zu den Patienten ohne antipsychotische Medikation. Hingegen war die Stoffwechsellage bei den mit typischen Neuroleptika behandelten Patienten vergleichbar mit der Stoffwechsellage bei Patienten ohne antipsychotische Medikation.

Aufgrund der beobachteten Ergebnisse und Auswirkungen sollten Diabetologen und Diabetesteams, die Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 mit antipsychotischer Medikation betreuen, auf metabolische Stoffwechselveränderungen achten und Schulungen zur Vermeidung akuter Komplikationen durchführen.















### **3. Diskussion**

#### **3.1. Aspekte chronischer Komplikationen**

##### **3.1.1. Bedeutung der Advanced Glycation Endproducts (AGEs) bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1**

Die Advanced Glycation Endproducts (AGEs) spielen eine entscheidende Rolle bei der hyperglykämiebedingten Entstehung chronischer diabetischer Komplikationen (Singh et al., 2001; Vlassara und Palace, 2002; Ahmed, 2005; Chillelli et al., 2013; Forbes und Cooper, 2013). Die hier vorgelegte Arbeit (P1) zeigte, dass schon bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 mit kurzer Diabetesdauer erhöhte Konzentrationen der mittels Fluoreszenz-Spektroskopie gemessenen AGEs im Serum nachweisbar sind. Auch andere Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass AGE-Konzentrationen bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 erhöht sind (Berg et al., 1997; Berg et al., 1998; Chiarelli et al., 1999; Chiarelli et al., 2000; Sebekova et al., 2001). In der vorliegenden Untersuchung war ein altersabhängiger Anstieg der AGE-Konzentrationen bei den Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 nachweisbar. Weiterhin lagen die AGE-Konzentrationen bei über 13jährigen Kindern und Jugendlichen mit schlechter Stoffwechsellage höher im Vergleich zu denjenigen mit guter Stoffwechsellage. Bemerkenswerterweise waren nur die mittels Fluoreszenz-Spektroskopie gemessenen AGE-Konzentrationen erhöht, die mittels ELISA gemessenen N $\epsilon$ -(Carboxymethyl)Lysin (CML) jedoch nicht. Dies kann dafür sprechen, dass möglicherweise non-CML-AGEs von größerer Bedeutung als CML-AGEs bei der Pathogenese diabetischer Komplikationen sind (Takeuchi et al., 1999; Vlassara und Palace, 2002; Miura et al., 2003; Ahmed, 2005). CML zählt, wie beispielsweise auch Pyrralin, zu den „non-cross-linking AGEs“ (Peyroux und Sternberg, 2006). Daneben werden noch „fluoreszierende cross-linking AGEs“ (z.B. Pentosidin) und „nicht-fluoreszierende cross-linking AGEs“ (z.B. Methylglyoxal Lysin Dimer) unterschieden (Ahmed, 2005; Peyroux und Sternberg, 2006). So sind verschiedene AGEs in peripheren Nerven, im Gewebe und im Serum im Tiermodell und beim Menschen mit diabetischen Komplikationen nachweisbar (Stitt et al., 2002; Chillelli et al., 2013). Insgesamt ist bisher immer noch unklar, welche einzelnen AGEs eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese von diabetischen Komplikationen spielen (Stitt et al., 2002; Ahmed, 2005).

Ferner wurden in der vorliegenden Arbeit durch die verwendete Fluoreszenz-Spektroskopie vermutlich nicht nur AGEs, sondern auch andere Reaktionsprodukte mit ähnlicher

Exzitations- und Emissionswellenlänge gemessen. Die verwendete Fluoreszenz-Spektroskopie erfasst auch Lipidoxidationsprodukte, wie beispielsweise Malondialdehyd-Proteine (Odetti et al., 1994). Die sogenannten Advanced Lipoxidation Endproducts (ALEs) entstehen durch nicht-enzymatische Reaktion reaktiver durch Lipoxidation und Lipidmetabolismus entstandenen Carbonylgruppen mit nukleophilen Gruppen größerer Moleküle, wie z.B. Proteine (Vistoli et al., 2013). AGEs und ALEs sind verwandte Reaktionsprodukte, welche beide durch nicht-enzymatische Modifizierung von Proteinen entstehen und bei denen oftmals auch oxidativer Stress eine Rolle bei der Entstehung spielt (Baynes und Thorpe, 2000; Vistoli et al., 2013; Chillelli et al., 2013). Untersuchungen zur Entstehung von AGEs und ALEs zeigen, dass sowohl Kohlenhydrate, als auch Lipide und Eiweiße zur Entstehung bestimmter reaktiver Carbonylgruppen und damit zur Entstehung von AGEs und ALEs führen (Peyroux und Sternberg, 2006; Chillelli et al., 2013). Da somit teilweise aus verschiedenen Ausgangsprodukte dieselben oder verwandte AGEs bzw. ALEs gebildet werden, sprechen manche Autoren nicht getrennt von AGEs und ALEs, sondern fassen die Reaktionsprodukte als „AGEs/ALEs“ oder als „EAGLEs (Either Advanced Glycation or Lipoxidation Endproducts)“ zusammen (Baynes und Thorpe, 2000; Vistoli et al., 2013). In der vorliegenden Untersuchung wurden somit möglicherweise nicht nur AGEs sondern auch ALEs durch die Fluoreszenz-Spektroskopie erfasst. Interessanterweise war in der vorgelegten Arbeit ein signifikanter Zusammenhang zwischen den mittels Fluoreszenz-Spektroskopie gemessenen AGEs-Konzentrationen und den Triglyzerid- und Cholesterolsiegeln nachweisbar. Dies spricht dafür, dass auch in dieser Untersuchung veränderte und erhöhte Lipidspiegel die Bildung von AGEs/ALEs begünstigen und daher erhöhte mittels Fluoreszenz-Spektroskopie gemessene AGE- bzw. AGEs/ALEs-Konzentrationen nachweisbar waren.

Aktuell ist die Messung von Advanced Glycation Endproducts im Blut keine Routineuntersuchung im klinischen Alltag. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die entscheidenden AGEs bzw. ALEs zu identifizieren und um somit die Pathogenese von chronischen Komplikationen genauer zu beschreiben (Stitt et al., 2002; Chillelli et al., 2013). Es gibt inzwischen jedoch schon verschiedene an den AGEs oder ALEs angreifende Therapieansätze, um diabetische Komplikationen aufzuhalten oder zu verhindern (Vlassara und Palace, 2002; Ahmed, 2005; Peyroux und Sternberg, 2013). Tierexperimentelle Studien zeigen, dass eine AGE-reiche Ernährung die Entstehung von diabetischen Komplikationen begünstigt und eine AGE-arme Ernährung den Fortschritt arteriosklerotischer Veränderungen aufhält (Peyroux und Sternberg, 2006; Chillelli et al., 2013). Es wird weiterhin versucht, die Entstehung von AGEs und ALEs pharmakologisch zu verhindern bzw. durch pharmakologische Hemmung der AGE/ALE-vermittelten Wirkung chronische diabetische

Komplikationen zu beeinflussen (Vlassara und Palace, 2002; Ahmed, 2005; Reddy und Beyaz, 2006; Peyroux und Sternberg, 2013). In tierexperimentellen Studien wird versucht, die Bildung von AGEs durch „AGE inhibitors“ (AGE-Hemmer) oder „AGE breakers“ (AGE-„cross-link“-Brecher, welche Vernetzungen, sogenannte cross-links, der AGEs lösen) zu verhindern (Vlassara und Palace, 2002; Ahmed, 2005; Reddy und Beyaz, 2006; Peyroux und Sternberg, 2013). Die Substanz Pimagedin, ein AGE-Hemmer, hemmt beispielsweise den Prozess der AGE-Bildung und -Vernetzung (Ahmed, 2005; Peyroux und Sternberg, 2006). Im Tiermodell können diabetische vaskuläre Komplikationen, wie Retinopathie und Nephropathie, damit verhindert werden (Stitt et al., 2002; Ahmed, 2005; Rask-Madsen et al., 2005; Peyroux und Sternberg, 2006). Die klinischen Studien mit Pimagedin beim Menschen wurden jedoch wegen fehlender oder nur minimaler Wirksamkeit aufgrund von Sicherheitsaspekten wegen toxischer Nebenwirkungen abgebrochen (Peyroux und Sternberg, 2006). Weiterhin wird geprüft, ob die AGEs/ALEs-vermittelte Wirkung über den Rezeptor für AGE (RAGE), beeinflussbar ist (Ahmed, 2005; Peyroux und Sternberg, 2013). Trotz vielversprechender Ergebnisse der in-vitro und tierexperimentellen Untersuchungen zeigen sich in den klinischen Studien meist aufgrund der erheblichen toxischen Wirkungen bisher leider noch keine erfolgreichen Therapieansätze (Peyroux und Sternberg, 2006).

### **3.1.2. Bedeutung des Hormons Adiponektin bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1**

Frühe klinische Beobachtungsstudien zeigen, dass niedrige Adiponektinspiegel mit einem höheren Risiko, an kardiovaskulären Komplikationen zu erkranken, einhergehen (Matsuda et al., 2002; Pischon et al., 2004; Matsuzawa et al., 2004; Fasshauer und Blüher, 2015). In tier- und zellexperimentellen Untersuchungen zeigt Adiponektin anti-arteriosklerotische Wirkung und wird deshalb als protektiv hinsichtlich der Entwicklung artherosklerotischer Veränderungen beschrieben (Kubota et al., 2002; Blüher und Mantzoros, 2015; Fasshauer und Blüher, 2015). Paradoxe Weise zeigen erste Studien bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 jedoch erhöhte Adiponektinspiegel im Vergleich zu gesunden Probanden (Frystyk et al., 2005; Hadjadi et al., 2005; Saraheimo et al., 2005). In diesen Studien sind außerdem höhere Adiponektinkonzentrationen bei Patienten mit mikrovaskulären diabetischen Komplikationen (z.B. Nephropathie, Retinopathie) im Vergleich zu Patienten ohne Komplikationen nachweisbar (Frystyk et al., 2005; Hadjadi et al., 2005; Saraheimo et al., 2005). Frühe Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 hingegen zeigen keine Unterschiede bzw. nur höhere Adiponektinspiegel bei präpubertären Kindern

(Morales et al., 2004; Celi et al., 2006). In der vorliegenden Arbeit (P2) lagen die Adiponektinspiegel bei den Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 wie bei den eben genannten Studien mit Erwachsenen im Vergleich zu gesunden Kinder und Jugendlichen signifikant höher (Frystyk et al., 2005; Hadjadi et al., 2005; Saraheimo et al., 2005). Die vorliegende Untersuchung war die erste, welche die Adiponektinspiegel longitudinal und mit Hinblick auf die Pubertät untersuchte. Bemerkenswerterweise waren die Adiponektinspiegel bei Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ 1 bei den Kindern und Jugendlichen nicht erhöht, sondern vergleichbar mit den Adiponektinkonzentrationen gesunder Kinder und Jugendlicher. In der longitudinal angelegten Studie zeigte sich nach einem halben Jahr Diabetesdauer dann bei diesen Kindern und Jugendlichen ein signifikant erhöhter Adiponektinserumspiegel. Dies bestätigt sowohl die Ergebnisse der Erwachsenenstudien als auch die in den folgenden Jahren veröffentlichten Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen (Barnes et al., 2008): Schon Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 und kurzer Diabetesdauer haben im Vergleich zu gesunden Kindern und Jugendlichen signifikant höhere Adiponektinspiegel (Barnes et al., 2008). Die Ergebnisse sowohl dieser Arbeit als auch die der anderer Arbeitsgruppen sind zunächst überraschend, da aufgrund der erhöhten Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 niedrige Adiponektinkonzentrationen zu erwarten wären (Matsuda et al., 2002; Matsuzawa et al., 2004; Pischon et al., 2004; Frystyk et al., 2005; Hadjadi et al., 2005; Körner et al., 2005; Saraheimo et al., 2005; Matsuzawa, 2006; Fasshauer und Blüher, 2015). Als mögliche Ursachen für die beobachteten signifikant höheren Adiponektinkonzentrationen bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 werden aktuell eine andere Regulation der Adipozytokine oder Unterschiede bei der Synthese, Sekretion oder Abbau bzw. Ausscheidung im Vergleich zu gesunden Menschen oder Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 diskutiert (Hadjadi et al., 2005; Schalkwijk et al., 2006). Auch wird es von einigen Autoren für möglich gehalten, dass sinkende C-Peptid-Spiegel bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 zur gesteigerten Synthese von Adiponektin führen (Ljubic et al., 2009; Forsblom et al., 2011). Barnes und Koautoren zeigen jedoch, dass die Berücksichtigung der C-Peptidspiegel bei der Datenanalyse keine signifikanten Einfluss auf die Adiponektinkonzentration bei Kindern, Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 hat (Barnes et al., 2008).

Bislang ist unklar, ob und welche Rolle das Hormon Adiponektin beim Diabetes mellitus Typ 1 für das Risiko oder für die Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen spielt. Die Studienlage hinsichtlich des Diabetes mellitus Typ 1 ist widersprüchlich. Eine Studie von Forsblom und Koautoren zeigt, dass diejenigen mit den höchsten Adiponektinspiegeln auch die höchste Mortalität generell und in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen haben

(Forsblom et al., 2011). Zwei andere kleinere Studien zeigen das Gegenteil, hier sind höhere Adiponektinspiegel mit einem niedrigeren Risiko kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert (Costacou et al., 2005; Maahs et al., 2005). Interessanterweise waren in der vorliegenden Arbeit unterschiedliche Veränderungen der Adiponektinspiegel während des Pubertätsverlaufs bei Jungen und Mädchen erkennbar. Bei gesunden Kindern und Jugendlichen sind beim männlichen Geschlecht absinkende Adiponektinspiegel im Verlauf der Pubertät zu sehen (Böttner et al., 2004). Gesunde Mädchen am Ende der Pubertät haben somit höhere Adiponektinspiegel als gesunde Jungen am Ende der Pubertät (Böttner et al., 2004). Die vorliegende Arbeit bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 zeigte hingegen, dass sich die Adiponektinspiegel bei Mädchen und Jungen am Ende der Pubertät nicht unterscheiden. Die unterschiedliche Regulation des Adiponektin in der Pubertät bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 trägt möglicherweise dazu bei, dass die präpubertale Diabetesdauer und die glykämische Stoffwechsellage in dieser Zeit weniger zu diabetischen chronischen Komplikationen beitragen. Mehrere Studien der letzten Jahre legen nahe, dass die präpubertäre Diabetesdauer und Stoffwechseleinstellung nicht in demselben Maße wie die postpubertäre Diabetesdauer und Stoffwechsellage zu den chronischen Komplikationen beiträgt (Donaghue et al., 2003; Olsen et al., 2004; Svensson et al., 2004; Svensson et al., 2006). Möglicherweise erklären die nicht unterschiedlichen Adiponektinspiegel bei Mädchen und Jungen am Ende der Pubertät auch den fehlenden Geschlechterunterschied bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 (Colhoun et al., 2000; Laing et al., 2003; Soedamah-Muthu et al., 2004). Im Gegensatz zur gesunden Bevölkerung liegen bei Frauen mit Diabetes mellitus Typ 1 Inzidenz und Mortalität der koronaren Herzerkrankung im Vergleich zu Männern nicht niedriger, d.h. der protektive Effekt hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen ist bei Frauen mit Diabetes mellitus Typ 1 nicht mehr vorhanden (Colhoun et al., 2000; Laing et al., 2003; Soedamah-Muthu et al., 2004).

Insgesamt sind die bisherigen Erklärungsversuche, warum die Adiponektinspiegel bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 höher liegen, unbefriedigend (Forsblom et al., 2011). Vorstellbar ist auch, dass die erhöhten Adiponektinspiegel nicht kausal bedingt sind, sondern lediglich ein zu beobachtendes Begleitphänomen sind, welches bei Diabetes mellitus Typ 1 auftritt und keine wesentliche oder nur eine geringe Rolle bei der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen spielt (Forsblom et al., 2011). Die Ergebnisse der Insulin-Clamp-Untersuchungen bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus Typ 1 und der Untersuchungen an diabetischen Non-Obese Diabetic (NOD)-Mäusen, einem Tiermodell für Diabetes mellitus Typ 1, von Combs und Koautoren unterstützen die Hypothese, dass den paradox erhöhten Adiponektinspiegeln bei Diabetes mellitus Typ 1 eine Adiponektinresistenz

zugrunde liegt (Combs und Marliss, 2014; Combs et al., 2015). Die Autoren zeigen, dass bei Diabetes mellitus Typ 1 die Signaltransduktion von Adiponektin in Leberzellen nur eingeschränkt funktioniert, da niedrigere Konzentrationen des Proteins SOGA (Suppressor of Glucose from Autophagy) nachweisbar sind. SOGA spielt eine wichtige Rolle bei der Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion. Die niedrigen SOGA-Konzentrationen und die somit eingeschränkte Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion, eine der Wirkungen des Adiponektins, sprechen bei Diabetes mellitus Typ 1 mit nachweisbar hohen Adiponektinspiegeln für das Vorliegen einer Adiponektinresistenz (Combs und Marliss, 2014; Combs et al., 2015). Weitere Forschungsarbeiten sind notwendig, um die Rolle, die Adiponektin beim Diabetes mellitus Typ 1 spielt, näher zu beschreiben. Beispielsweise wären zur Bestätigung der Hypothese, dass erhöhte Adiponektinspiegel bei Diabetes mellitus Typ 1 durch eine Adiponektinresistenz verursacht werden, weitere Zell- und Tierexperimente, die zeigen, dass es bei Wiederherstellung der Adiponektinwirkung in hepatischen Zellen wieder zur Normalisierung der Adiponektinspiegel kommt, hilfreich.

### **3.1.3. Verlauf der unbehandelten Mikroalbuminurie bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1**

Eine Mikroalbuminurie trägt wesentlich zu Morbidität und Mortalität bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 bei (Chiarelli et al., 2002, Hovind et al., 2004; Bogdanovic et al., 2008; Groop et al., 2009; Vergouwe et al., 2010; Orchard et al., 2010; Donaghue et al., 2014; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2015). Die Mikroalbuminurie ist nicht nur mit einem signifikant höherem Risiko, eine Nephropathie zu entwickeln, assoziiert, sondern die Mikroalbuminurie geht auch mit einer deutlich erhöhten Mortalität einher (Chiarelli et al., 2002, Hovind et al., 2004; Bogdanovic et al., 2008; Groop et al., 2009; Vergouwe et al., 2010; Orchard et al., 2010; Donaghue et al., 2014; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2015). Sowohl Groop und Koautoren als auch Orchard und Koautoren zeigen in der FinnDiane Studie bzw. in der Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Studie, dass die erhöhte Mortalität lediglich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 mit Mikroalbuminurie oder weiteren Zeichen einer Nephropathie nachweisbar ist (Groop et al., 2009; Orchard et al., 2010). Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ohne Mikroalbuminurie oder Nephropathie haben in diesen über 7 bzw. 20 Jahre laufenden Studien eine Mortalität, welche sich nicht von der Mortalität der Allgemeinbevölkerung unterscheidet (Groop et al., 2009; Orchard et al., 2010).

Die vorliegende Arbeit (P3) zeigte schon bei jungen Kindern mit Diabetes mellitus Typ 1 eine beträchtliche Prävalenz einer Mikroalbuminurie. Bei fast 9% der im Mittel 10,5 Jahre alten Kinder und Jugendlichen war eine persistierende Mikroalbuminurie nachweisbar. Dies ist vergleichbar mit anderen Studien, hier liegt die Häufigkeit einer persistierenden Mikroalbuminurie zwischen 5,9% und 9,3% bei im Mittel etwa 13 Jahre alten Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 (Chiarelli et al., 2002; Alleyn et al., 2010). Bei älteren Kindern und Jugendlichen kommt eine persistierende Mikroalbuminurie mit einer Prävalenz von bis zu 20% vor (Chiarelli et al., 2002). Sowohl bei Erwachsenen als auch besonders im Kindes- und Jugendalter ist die persistierende Mikroalbuminurie im Verlauf nicht selten rückläufig (Chiarelli et al., 2002; Perkins et al., 2003; Steinke et al., 2005; Stone et al., 2006). Die Rate der Regression ist insbesondere bei Jugendlichen hoch, so ist beispielsweise bei 64% der Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 die Mikroalbuminurie rückläufig (Steinke et al., 2005). Die hier vorliegende Untersuchung bestätigte dies. Bei 71% der Kinder und Jugendlichen war eine Regression der unbehandelten persistierenden Mikroalbuminurie nachweisbar. Die Faktoren, welche einerseits die Regression und andererseits die Progression begünstigen, sind bisher nur unzureichend identifiziert (Perkins et al., 2003; Krolewski et al., 2014). Longitudinale Studien, die verschiedene Einflussfaktoren der Mikroalbuminurie erforschen, haben nur selten den Verlauf der unbehandelten Mikroalbuminurie untersucht, sondern meist auch Kinder und Jugendliche, welche mit antihypertensiver Medikation, z.B. ACE-Hemmern, behandelt waren, in die Studien eingeschlossen (Chiarelli et al., 2002; Perkins et al., 2003; Svensson et al., 2004; Steinke et al., 2005; Stone et al., 2006; Amin et al., 2008; de Boer et al., 2011; Salardi et al., 2011). Bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 werden ACE-Hemmer zur Prävention der Nephropathie eingesetzt (Perkins et al., 2003, Bogdanovic et al., 2008; Donaghue et al., 2014). ACE-Hemmer verhindern das Fortschreiten zur Makroalbuminurie und können die Regression zur Normalalbuminuria bewirken (Perkins et al., 2003, Bogdanovic et al., 2008; Donaghue et al., 2014). ACE-Hemmer können jedoch auch erhebliche Nebenwirkungen, wie z.B. Husten, Kopfschmerzen oder Hyperkaliämie, haben (Donaghue et al., 2014). Da die medikamentöse Therapie mit ACE-Hemmern in der Regel über einen langen Zeitraum, d.h. über Jahre und Jahrzehnte erfolgt, ist bei Mädchen und Frauen auch das erhöhte Risiko kongenitaler Malformationen bei Einnahme von ACE-Hemmern während der Schwangerschaft zu bedenken und daher eine Kontrazeption notwendig (Donaghue et al., 2014). Die Gabe eines ACE-Hemmers bei Mikroalbuminurie ohne Vorliegen einer Hypertonie ist deshalb und aufgrund der hohen Remissionsrate der Mikroalbuminurie bei Kindern und Jugendlichen umstritten (Donaghue et al., 2014). Auch um eine potentiell unnötige Therapie mit ACE-Hemmer zu verhindern, ist es wichtig, die Progressions- und Regressionsrate einer Mikroalbuminurie zu kennen und die Faktoren zu identifizieren, welche zur Regression der

Mikroalbuminurie führen. Eine schlechte glykämische Stoffwechsellage ist der wichtigste Faktor, der mit dem Fortschreiten der Mikroalbuminurie assoziiert ist (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993; Chiarelli et al., 2002; Rossing et al., 2002; Hovind et al., 2004; Raile et al., 2007; Bogdanovic, 2008; Vergouwe et al., 2010; Svensson et al., 2004). Weiterhin ist die Hypertonie ein signifikanter und bedeutender Risikofaktor für die Verschlechterung der Nierenfunktion und die Entwicklung einer Nephropathie (Chiarelli et al., 2002; Rossing et al., 2002; Raile et al., 2007; Donaghue et al., 2014; Krolewski et al., 2014; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2015). Ferner sind die Faktoren Diabetesdauer, Rauchen und eine Dyslipidämie ebenfalls mit einem erhöhten Risiko einer Mikroalbuminurie und einer Nephropathie assoziiert (Chiarelli et al., 2002; Raile et al., 2007; Donaghue et al., 2014; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2015). Bezüglich anderer Faktoren wie beispielsweise Geschlecht und BMI gibt es in Studien weniger eindeutige Studienergebnisse (Rossing et al., 2002; Chiarelli et al., 2002; Hovind et al., 2004; Raile et al., 2007; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2015). In der vorliegenden Arbeit waren Diabetesdauer und interessanterweise Migrationshintergrund mit der Entwicklung oder der Progression einer persistierenden Mikroalbuminurie bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 assoziiert. Ethnische und somit genetische Faktoren sind möglicherweise der Grund für die beobachtete höhere Rate und die Progression einer persistierenden Mikroalbuminurie bei den Kindern und Jugendlichen mit Migrationshintergrund. Eine Reihe von Studien zur Nephropathie weisen auf genetische Einflüsse hin (Chiarelli et al., 2002; William et al., 2005; Rogus et al., 2008; Bogdanovic, 2008). Weiterhin ist ein Migrationshintergrund bzw. ein anderer ethnischer Hintergrund oft mit einem schlechteren Gesundheitszustand assoziiert (Karter et al., 2002; Will et al., 2005; Lange et al., 2007; Carter et al., 2008; Lopes, 2009; Raymond et al., 2009; Singh et al., 2009; O'Connell et al., 2010). Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) des Robert-Koch-Instituts zeigt einen unterschiedlichen allgemeinen Gesundheitszustand bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne Migrationshintergrund (Lange et al., 2007). So kommt eine Adipositas bei Kindern und Jugendlichen aus Familien mit Migrationshintergrund beispielsweise deutlich häufiger vor im Vergleich zu Familien ohne Migrationshintergrund (Will et al., 2005; Singh et al., 2009). Auch tragen möglicherweise andere Alltags- und Ernährungsgewohnheiten zu diesen Unterschieden bei (Carter et al., 2008; Kleiser et al., 2010). Weiterhin spiegelt der Migrationshintergrund vermutlich oft auch einen niedrigeren Sozialstatus bei den Familien wieder (Lange et al., 2007). Eine Vielzahl an Veröffentlichungen zeigt, dass Menschen mit niedrigerem Sozialstatus einen schlechteren Gesundheitszustand aufweisen (Singh und Hiatt, 2006; Lange et al., 2007). Somit ist zu vermuten, dass in der vorliegenden Arbeit nicht der Migrationshintergrund an sich, sondern genetische Faktoren und der allgemeine Gesundheitszustand Auswirkungen auf die Regression und Progression einer

Mikroalbuminurie bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 hatten. Zur weiteren Klärung der Risikofaktoren für eine Progression oder Regression der Mikroalbuminurie sind in Zukunft multizentrische, longitudinale Studien mit Berücksichtigung aller wichtiger Risikofaktoren wie z.B. Dyslipidämie und Rauchen und auch Migrationshintergrund, genereller Gesundheitszustand und Sozialstatus erforderlich. Durch genetische Analysen könnten beispielsweise verschiedene Polymorphismen, die mit diabetischer Nephropathie assoziiert sind, bei Patienten mit Progression oder Regression der Mikroalbuminurie untersucht werden. Mit Methoden der Metabolomik könnten weiterhin neue Serummarker, die eine Rolle bei der Progression oder Regression einer Mikroalbuminurie spielen und an der Entstehung der Nephropathie mitbeteiligt sind, identifiziert werden.

Die ISPAD empfiehlt in ihren Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 die Therapie mit einem ACE-Hemmer bei einer persistierenden Mikroalbuminurie lediglich mit der Evidenzklasse des Expertenkonsensus (Donaghue et al., 2014). In der Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD) wird empfohlen, bei persistierender Mikroalbuminurie ohne gleichzeitige Hypertonie die Therapie mit einem ACE-Hemmer zu erwägen (S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015). Zusammenfassend sollte man bei der Beurteilung einer Mikroalbuminurie und der Empfehlung zur medikamentösen Therapie neben der Hypertonie und anderen Risikofaktoren wie glykämische Stoffwechsellage und Diabetesdauer stets auch die dieser Arbeit gezeigte hohe Regressionsrate einer unbehandelten persistierenden Mikroalbuminurie im Kindes- und Jugendalter berücksichtigen.

### **3.2. Einfluss psychosozialer Risikofaktoren auf die Stoffwechsellage bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1**

Die glykämische Stoffwechsellage hat erheblichen Einfluss auf das Risiko, mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen zu entwickeln (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993; Brownlee, 2001; Nathan, 2005; White et al., 2008; Donaghue et al., 2014; S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015). Der HbA1c-Wert als Maß für die Qualität der Stoffwechsellage ist unverändert Goldstandard in der Diabetologie (S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015). Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 und einem HbA1c-Wert bis

maximal 6,9% haben ein um 2,36fach erhöhtes frühzeitiges Sterberisiko, hingegen haben Patienten mit einem HbA1c-Wert von 9,7% und mehr ein 8,51fach erhöhtes Sterberisiko, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung (Lind et al., 2014).

Die Faktoren, die die glykämische Stoffwechsellage beeinflussen, sind auch heute noch nur unzureichend und unvollständig untersucht und charakterisiert (DeVries et al., 2004). Eine Reihe an Studien zeigt, dass bekannte und unveränderbare Faktoren, wie beispielsweise Alter, Geschlecht und sozioökonomischer Status, Auswirkungen auf die Stoffwechsellage haben (Rosilio et al., 1998; Craig et al., 2002; DeVries et al., 2004; Hassan et al., 2006; Hanberger et al., 2008). Beeinflussbare und veränderbare Faktoren, wie das Wissen über Diabetes und die Anzahl der Blutzuckerselbstkontrollen, haben ebenfalls Einfluss auf den HbA1c (Rosilio et al., 1998; DeVries et al., 2004; Nordly et al., 2005; Hanberger et al., 2008). Studien zeigen, dass diese Faktoren zusammen jedoch nur einen geringen Teil der Varianz des HbA1c erklären (Bott et al., 1994; DeVries et al., 2004). In der Studie von Bott und Koautoren erklären die Faktoren Alter bei Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ 1, Geschlecht, sozioökonomischer Status, Anzahl der Blutzuckerselbstkontrollen, Diabeteswissen, Bewältigungsmöglichkeiten hinsichtlich des Diabetes und Rauchen lediglich 17% der Varianz des HbA1c (Bott et al., 1994; DeVries et al., 2004). Die heutigen modernen Therapiemöglichkeiten, wie beispielsweise die Insulinpumpentherapie, können zur weiteren Verbesserung der Stoffwechsellage beitragen (Jeitler et al., 2008; Skinner und Cameron, 2010; de Bock et al., 2012). Die Studien widersprechen sich hier jedoch teilweise und Metaanalysen zeigen, dass auch die Insulinpumpentherapie insgesamt keinen oder nur einen kleinen Beitrag zur Verbesserung der glykämischen Stoffwechsellage leistet (Jeitler et al., 2008; Skinner und Cameron, 2010; Yeh et al., 2012). Einen nicht zu unterschätzenden Einfluss hat das Diabeteszentrum, in dem der Patient bzw. die Patientin und seine bzw. ihre Familie in Betreuung ist (Hanberger et al., 2008; Skinner und Cameron, 2010). So liegt der mittlere HbA1c-Wert zwischen 6,8 und 8,2% in verschiedenen Diabeteszentren (Hanberger et al., 2008). Dies ist nicht durch Unterschiede bezüglich Alter, Diabetesdauer, BMI oder Insulintagesdosis zu erklären (Hanberger et al., 2008). Die genauen Faktoren, die die Zentren unterscheiden und somit zu den Unterschieden der Stoffwechsellage führen, sind nur unzureichend bekannt (Danne et al., 2001; Aman et al., 2009; de Beaufort et al., 2013). Von Relevanz ist die eindeutige und einheitliche Setzung der Therapieziele durch das betreuende Diabeteszentrum (Swift et al., 2010). Konkret bedeutet dies, dass die Stoffwechsellage umso besser ist, je konkreter das Diabeteszentrum gegenüber den Familien ein Stoffwechselziel, d.h. ein Ziel den HbA1c betreffend, formuliert (Swift et al., 2010). Psychosoziale Faktoren haben vermutlich den größten Einfluss auf die glykämische Stoffwechsellage bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus

Typ 1 (Rosilio et al., 1998; DeVries et al., 2004; Hassan et al., 2006; Cameron et al., 2008; Aman et al., 2009; Hoey et al., 2009; S5-Leitlinie der DDG und AGPD 2015). So wirkt sich beispielsweise die Familienstruktur auf die Stoffwechsellage aus (Rosilio et al., 1998; DeVries et al., 2004; Skinner und Cameron, 2010). Kinder und Jugendliche alleinerziehender Eltern haben in Studien eine schlechtere Stoffwechsellage im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen mit zusammenlebenden Eltern (Frey et al., 2007; Hoey et al., 2009; Cutfield et al., 2011). Ferner sind familiäre und elterliche Unterstützung der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 für die Stoffwechsellage von großer Bedeutung (Lewin et al., 2006; Jaser, 2011). Lewin und Koautoren zeigen, dass elterliche Unterstützung und die gemeinsame familiäre Verantwortung für die Diabetestherapie entscheidend für die Stoffwechsellage sind und 34% der Varianz des HbA1c erklären (Lewin et al., 2006). Elterliche Beteiligung und Unterstützung bei der Diabetestherapie, welche als Zusammenarbeit von den Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 erlebt wird, gehen mit einer besseren Stoffwechsellage einher (Jaser, 2011). Hier spielt die elterliche Kontrolle, d.h. das sogenannte „parental monitoring“, durch einen warmherzigen, unterstützenden und akzeptierenden Elternteil eine ausschlaggebende Rolle (Jaser, 2011; Palmer et al., 2011). Eine schlechtere Stoffwechseleinstellung zeigt sich hingegen bei Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 mit Eltern, die sich hinsichtlich der Diabetestherapie entweder überfürsorglich und ängstlich oder unbeteiligt verhalten (Hoey und Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes, 2009; Jaser et al., 2011).

Da in den letzten Jahrzehnten über die Auswirkungen eines sitzenden Lebensstils und einer zunehmenden Medien- und Computernutzung auf die Gesundheit debattiert wird und diese modernen Lebensgewohnheiten in den Fokus der Forschung gerückt sind, wurden in der vorliegenden Arbeit (P4) die Auswirkungen von Medienkonsum auf die Stoffwechsellage bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 untersucht (Marshall et al., 2004; Lampert et al., 2007; Fulton et al., 2009). Moderne Lebensgewohnheiten wie ein hoher Medienkonsum (Fernsehen und Computerspielen) konnten in der vorliegenden Untersuchung als Risikofaktor für eine schlechtere Stoffwechsellage identifiziert werden. Margeirsdottir und Koautoren zeigen dies ebenfalls, ohne jedoch den sozioökonomischen Status in ihre Analyse mit einzubeziehen (Margeirsdottir et al., 2007). Ein schlechter sozioökonomischer Status wiederum geht jedoch sowohl mit einer schlechteren Stoffwechsellage als auch mit einem höheren Medienkonsum einher (Christakis et al., 2004; DeVries et al., 2004; Hassan et al., 2006; Patriarca et al., 2009). Die hier vorliegende Arbeit zeigte somit erstmalig, dass sowohl der sozioökonomischer Status als auch der Medienkonsum mit der glykämischen Stoffwechsellage bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus

Typ 1 assoziiert ist. Vergleichbar mit anderen Studien konnten die hier untersuchten Faktoren Alter, Diabetesdauer, sozioökonomischer Status und Dauer des Medienkonsum 18% der Varianz des HbA1c erklären (Bott et al., 1994; DeVries et al., 2004; Lewin et al., 2006). Der erhöhte Medienkonsum trägt wahrscheinlich über verschiedene Mechanismen zu einer schlechteren Stoffwechsellage bei. So wird in verschiedenen Studien gezeigt, dass Jugendliche mit hohem Fernsehkonsum beim Fernsehen zusätzlich zu den Mahlzeiten essen (z.B. Süßigkeiten oder Knabbergebäck) und ungesünderes Essen zu sich nehmen im Vergleich zu Jugendlichen mit geringem Fernsehkonsum (Matheson et al., 2004; French et al., 2001). Vorstellbar ist, dass die Insulingabe zu den Süßigkeiten oder zum Knabbergebäck während des Fernsehens und des Computerspielens vergessen wird und dies somit zu höheren Blutzuckerwerten und einer schlechteren Stoffwechsellage führt. Weiterhin können Verhaltensweisen, die in der Familienstruktur (z.B. alleinerziehender Elternteil) begründet sind, oder psychiatrische Erkrankungen der Eltern (z.B. Depression eines Elternteils) zu einem höheren Medienkonsum führen (Hoyos Cillero und Jago, 2010; Hoyos Cillero und Jago, 2011). In Familien mit hohem Medienkonsum findet möglicherweise auch eine andere interfamiliäre Kommunikation statt. Mahlzeiten werden nicht gemeinsam eingenommen und die damit verbundene Kommunikation über die Diabetestherapie (z.B. Berechnung der Kohlenhydratmenge und der Insulindosis) findet nicht oder in geringerem Ausmaß statt. Somit wären nicht ein hoher Medienkonsum an sich, sondern die Familienstruktur, die interfamiliäre Kommunikation und die vorhandene oder mangelnde elterliche Unterstützung Ursachen für die beobachtete Assoziation zwischen hohem Medienkonsum und schlechter glykämischer Stoffwechsellage. Im Rahmen der Betreuung der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 kann daher die Frage nach Medienkonsum ein sinnvoller Bestandteil der Sozialanamnese im klinischen Alltag sein, da ein hoher Medienkonsum möglicherweise ein Indikator für mangelnde interfamiliäre Kommunikation ist und auf mangelnde elterliche Unterstützung der Kinder und Jugendlichen bei der Diabetestherapie hinweisen kann. Studien, welche die interfamiliäre Kommunikation, die Familienstruktur und die familiäre Unterstützung bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 untersuchen, könnten detaillierteren Aufschluss über psychosoziale Ursachen für eine schlechte Stoffwechsellage geben. Weiterhin könnten Interventionsstudien, beispielsweise mit dem Ziel der Verbesserung der Kommunikation innerhalb der Familie im Alltag, einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der familiären Kommunikation bei chronisch kranken Kindern und Jugendlichen leisten und bei Erfolg damit zur Verbesserung der Stoffwechsellage bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 führen.

Neben den psychosozialen Faktoren sind verschiedene psychische und psychiatrische Komorbiditäten, wie Essstörung und Depression, bei Kindern, Jugendlichen und jungen

Erwachsenen mit einer schlechten glykämischen Stoffwechsellage assoziiert (DeVries et al., 2004; Skinner und Cameron, 2010; Johnson et al., 2012; S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015). Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1 und Depression haben sowohl eine schlechtere Stoffwechsellage als auch häufiger akute Komplikationen wie schwere Hypoglykämie und diabetische Ketoazidose im Vergleich zu Patienten ohne Depression (Johnson et al., 2012; Plener et al., 2015). Daten zur Stoffwechsellage oder zu akuten Komplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 mit Psychosen gibt es bisher nur wenige und vorwiegend als Fallberichte. Auch da antipsychotische Medikamente (Neuroleptika) und insbesondere die neuen atypischen Antipsychotika (atypische Neuroleptika) erhebliche Nebenwirkungen und Auswirkungen auf Körpergewicht, Lipidstoffwechsel und Insulinresistenz haben können, wurden in der vorliegenden Arbeit (P5) die Häufigkeit akuter Komplikationen und die Stoffwechsellage bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 mit antipsychotischer Medikation untersucht (Allison et al., 1999; Meyer et al., 2004; Newcomer, 2005; Newcomer und Haupt, 2006; Nicol et al., 2008; Hammerman et al., 2008; Sikich et al., 2008; Panagiotopoulos et al., 2009; Andrade et al., 2011; Maglione et al., 2011). Neue atypische Neuroleptika werden im klinischen Alltag zunehmend und insbesondere auch nicht nur bei Psychosen, sondern auch bei einer Vielzahl anderer Erkrankungen (z.B. Autismus) verwendet (Cooper et al., 2004; Cooper et al., 2006; Olfson et al., 2006; Alfson et al., 2009; Crystal et al., 2009; Olfson et al., 2012; Birnbaum et al., 2013; Bobo et al., 2013; Olfson et al., 2014; Ronsley et al., 2013; Bachmann et al., 2014). Daten aus Deutschland zeigen, dass im Jahr 2012 0,32% der Kinder und Jugendlichen Neuroleptika erhielten, im Vergleich zu 0,23% im Jahr 2005 (Bachmann et al., 2014). Erstmals wurde in der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass bei einer Medikation mit Neuroleptika die glykämische Stoffwechsellage schlechter und auch akute Komplikationen häufiger waren. Bemerkenswerterweise war die Stoffwechsellage lediglich bei den Patienten, welche atypische Neuroleptika erhielten, schlechter. Die Ursachen hierfür sind vielfältig: Patienten mit Psychosen haben oftmals eine ungesündere Ernährung, haben häufiger einen höheren BMI und generell einen schlechteren Gesundheitszustand (Newcomer, 2005; Stahl et al., 2009). Zusätzlich führt die Einnahme von Neuroleptika und insbesondere von atypischen Neuroleptika zur weiteren Gewichtszunahme, zur Dyslipidämie und zur Insulinresistenz (Newcomer, 2005; Stahl et al., 2009). Experimentelle Daten zeigen beispielsweise, dass bestimmte atypische Neuroleptika zu einer Beeinträchtigung des Glukosetransports und somit zur Insulinresistenz führen (Newcomer, 2005). Diese Insulinresistenz kann bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 zur beobachteten Verschlechterung der Stoffwechsellage führen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollte in der klinischen Praxis Ärzte und Diabetologen dazu veranlassen, bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 mit antipsychotischer Therapie auf entsprechende

Verschlechterungen der Stoffwechsellage zu achten und Schulungen hinsichtlich der Vermeidung akuter Komplikationen anzubieten.

Zusammenfassend haben die vorliegenden Arbeiten (P4 und P5) den Einfluss psychosozialer Risikofaktoren und die Auswirkungen antipsychotischer Medikation auf die Stoffwechsellage bestätigt und nachgewiesen. Um die Stoffwechsellage und damit Morbidität und Mortalität bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 weiter zu verbessern, ist es im klinischen Alltag sinnvoll, Patientengruppen mit den beschriebenen psychosozialen Risikofaktoren zu identifizieren. So können in Zukunft Behandlungs- und Betreuungsstrategien für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 und deren Familien entwickelt werden, um die erhöhte Morbidität und Mortalität von Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 zu reduzieren.

#### 4. Zusammenfassung

In den letzten Jahren hat die Forschung in der Diabetologie versucht, die Pathomechanismen, die zu mikro- und makrovaskulären diabetischen Komplikationen bei Diabetes mellitus Typ 1 führen, zu beschreiben und zu identifizieren (Forbes und Cooper, 2013). Die durch Hyperglykämie entstandenen irreversiblen Advanced Glycation End Products (AGEs) spielen vermutlich eine wichtige Rolle bei der Vermittlung hyperglykämiebedingter, chronischer Komplikationen (Stitt et al., 2004; Ahmed, 2005; Giacco und Brownlee, 2012; Holt und Hanley, 2012; Forbes und Cooper, 2013; Russell und Cooper, 2015). Die hier vorliegende Arbeit untersuchte die Advanced Glycation End Products (AGEs) bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 und die Zusammenhänge zu klinischen und laborchemischen Parametern und der glykämischen Stoffwechsellage: Bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 mit kurzer Diabetesdauer und ohne diabetische Komplikationen wurden im Vergleich zu gesunden Kindern und Jugendlichen erhöhte Serumkonzentrationen der mittels Fluoreszenz-Spektroskopie gemessenen AGEs nachgewiesen. Die beobachteten Korrelationen zwischen den AGE-Konzentrationen im Serum und den Cholesterol- und Triglyzeridkonzentrationen bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 können ein Hinweis darauf sein, dass veränderte Lipidspiegel die Entstehung von AGEs bei Diabetes mellitus Typ 1 begünstigen. Weiterhin wurde das von Adipozyten sezernierte Hormon Adiponektin, welches als protektiv hinsichtlich der Entwicklung artherosklerotischer Veränderungen beschrieben wird, in der vorliegenden Arbeit untersucht (Kubota et al., 2002; Blüher und Mantzoros, 2015; Fasshauer und Blüher, 2015). Niedrige Adiponektinspiegel sind in vielen frühen Studien mit einem deutlich erhöhten Risiko, an kardiovaskulären Erkrankungen zu erkranken, assoziiert (Matsuda et al., 2002; Pischon et al., 2004; Matsuzawa et al., 2004; Fasshauer und Blüher, 2015). Wie bei Erwachsenen so zeigten sich auch bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 im Vergleich zu gesunden Kindern und Jugendlichen paradoxerweise jedoch erhöhte Adiponektinspiegel (Costacou et al., 2005; Frystyk et al., 2005; Hadjadi et al., 2005; Maahs et al., 2005; Saraheimo et al., 2005; Forsblom et al., 2011). Eine befriedigende Erklärung, warum die Adiponektinspiegel bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 höher liegen, gibt es bisher nicht. Schließlich wurde in der vorliegenden Arbeit der Verlauf einer unbehandelten Mikroalbuminurie bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 untersucht. Die Mikroalbuminurie ist nicht nur mit einem signifikant höherem Risiko, eine Nephropathie zu entwickeln, assoziiert, sondern die Mikroalbuminurie geht auch mit einer deutlich erhöhten Mortalität bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 einher (Chiarelli et al., 2002, Hovind et al., 2004; Bogdanovic et al., 2008;

Groop et al., 2009; Vergouwe et al., 2010; Orchard et al., 2010; Donaghue et al., 2014; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2015). Sowohl bei Erwachsenen als auch besonders bei Jugendlichen ist sehr häufig eine Regression der persistierenden Mikroalbuminurie im Verlauf zu beobachten (Chiarelli et al., 2002; Perkins et al., 2003; Steinke et al., 2005; Stone et al., 2006). Eine längere Diabetesdauer und ein Migrationshintergrund konnten als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung und Progression einer unbehandelten Mikroalbuminurie identifiziert werden.

Wichtiges Ziel der Forschung ist ferner, Faktoren für eine gute und schlechte glykämische Stoffwechsellage zu identifizieren, da die Stoffwechsellage ein bedeutender Prädiktor diabetischer mikro- und makrovaskulärer Komplikationen ist (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993; Brownlee, 2001; Nathan, 2005; White et al., 2008; Madonna und Caterina, 2011; Donaghue et al., 2014; Lind et al., 2014; S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015). Psychosoziale Faktoren und psychische und psychiatrische Komorbiditäten haben hier eine herausragende Bedeutung (Rosilio et al., 1998; Craig et al., 2002; DeVries et al., 2004; Hassan et al., 2006; Hanberger et al., 2008; Skinner und Cameron, 2010; Johnson et al., 2012; S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015). In den vorliegenden Arbeiten wurden Zusammenhänge zwischen sozioökonomischem Status, modernen Lebensgewohnheiten wie Medienkonsum und der glykämischen Stoffwechsellage, und der Einfluss antipsychotischer Begleitmedikation (Neuroleptika) auf die Häufigkeit akuter Komplikationen und die Stoffwechsellage untersucht: Neben einer längeren Diabetesdauer waren ein niedriger sozioökonomischer Status und ein hoher Medienkonsum signifikante Faktoren für eine schlechte Stoffwechsellage bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1. Erstmals konnte außerdem gezeigt werden, dass bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1, die mit Neuroleptika behandelt wurden, die glykämische Stoffwechsellage schlechter und die Rate an akuten Komplikationen höher im Vergleich zu denjenigen ohne Medikation war. Ärzte und Diabetologen, die Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1 mit diesen Risikofaktoren behandeln, sollten ihre Betreuung entsprechend gestalten, um die Stoffwechsellage zu verbessern und um akute und chronische Komplikationen präventiv vermeiden zu können.

## 5. Literaturangaben

Ahmed N. Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 67: 3-21

Alleyn CR, Volkening LK, Wolfson J, Rodriguez-Ventura A, Wood JR, Laffel LM. Occurrence of microalbuminuria in young people with Type 1 diabetes: importance of age and diabetes duration. *Diabet Med.* 2010; 27: 532-537

Allison DB, Mentore LJ, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry.* 1999; 156: 1686-1696

Aman J, Skinner TC, de Beaufort CE, Swift PG, Aanstoot HJ, Cameron F; Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. Associations between physical activity, sedentary behavior, and glycemic control in a large cohort of adolescents with type 1 diabetes: the Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2009; 10: 234-239

Amin R, Widmer B, Prevost AT, Schwarze P, Cooper J, Edge J, Marcovecchio L, Neil A, Dalton RN, Dunger DB. Risk of microalbuminuria and progression to macroalbuminuria in a cohort with childhood onset type 1 diabetes: prospective observational study. *BMJ.* 2008; 336: 697-701

Andrade SE, Lo JC, Roblin D, Fouayzi H, Connor DF, Penfold RB, Chandra M, Reed G, Gurwitz JH. Antipsychotic medication use among children and risk of diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2011; 128: 1135-1141

Aronson D. Hyperglycemia and the pathobiology of diabetic complications. *Adv Cardiol.* 2008; 45: 1-16

Bächle C, Lange K, Stahl-Pehe A, Castillo K, Scheuing N, Holl RW, Giani G, Rosenbauer J. Symptoms of Eating Disorders and Depression in Emerging Adults with Early-Onset, Long-Duration Type 1 Diabetes and Their Association with Metabolic Control. *PLoS One.* 2015; 10: e0131027

Bachmann CJ, Lempp T, Glaeske G, Hoffmann F. Antipsychotic prescription in children and adolescents-an analysis of data from a German statutory health insurance company from 2005-2012. *Dtsch Arztebl Int.* 2014; 111: 25-34

Barnes MM, Curran-Everett D, Hamman RF, Maahs D, Mayer-Davis EJ, D'Agostino RB Jr, West N, Dabelea D. Determinants of adiponectin levels in young people with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2008; 25: 365-369

Baynes JW, Thorpe SR: Glycooxidation and lipoxidation in atherogenesis. *Free Radic Biol Med.* 2000; 28: 1708-1716

de Beaufort CE, Lange K, Swift PG, Aman J, Cameron F, Castano L, Dorchy H, Fisher LK, Hoey H, Kaprio E, Kocova M, Neu A, Njolstad PR, Phillip M, Schoenle E, Robert JJ, Urukami T, Vanelli M, Danne T, Barrett T, Chiarelli F, Aanstoot HJ, Mortensen HB; Hvidoere Study Group. Metabolic outcomes in young children with type 1 diabetes differ between treatment centers: the Hvidoere Study in Young Children 2009. *Pediatr Diabetes.* 2013; 14: 422-428

Benevento D, Bizzarri C, Pitocco D, Crinò A, Moretti C, Spera S, Tubili C, Costanza F, Maurizi A, Cipolloni L, Cappa M, Pozzilli P; IMDIAB Group. Computer use, free time activities and metabolic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 88: 32-34

Berg TJ, Clausen JT, Torjesen PA, Dahl-Jorgensen K, Bangstad H-J, Hannssen KF: The advanced glycation endproduct N $\epsilon$ -(carboxymethyl)lysine is increased in serum from children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1998; 21: 1997-2002

Berg TJ, Dahl-Jorgensen K, Torjesen PA, Hannssen KF: Increased serum levels of advanced glycation endproducts (AGEs) in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1006-1008

Birnbaum ML, Saito E, Gerhard T, Winterstein A, Olfson M, Kane JM, Correll CU. Pharmacoeconomics of antipsychotic use in youth with ADHD: trends and clinical implications. *Curr Psychiatry Rep*. 2013; 15: 382

Bobo WV, Cooper WO, Stein CM, Olfson M, Graham D, Daugherty J, Fuchs DC, Ray WA. Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70: 1067-1075

de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Sun W, Zinman B, Brunzell JD; for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med*. 2011; 171: 412-420

de Bock M, Gunn AJ, Holt JA, Derraik JG, Reed P, Cutfield W, Mouat F, Hofman P, Jefferies C. Impact of insulin pumps on glycaemic control in a pump-naïve paediatric regional population. *J Paediatr Child Health*. 2012; 48: 247-252

Bogdanović R. Diabetic nephropathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23: 507-525

Böttner A, Kratzsch J, Muller G, Kapellen TM, Blüher S, Keller E, Blüher M, Kiess W: Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 4053-4061

Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001; 414: 813-820

Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005; 54: 1615-1625

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter, Langfassung. 1.Auflage. Version 6. September 2010, zuletzt verändert: September 2015. Verfügbar unter: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-nierenerkrankungen-1aufl-vers6-lang.pdf/view>

Cameron FJ, Skinner TC, de Beaufort CE, Hoey H, Swift PG, Aanstoot H, Aman J, Martul P, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H, Kaprio EA, Kaufman F, Kocova M, Mortensen HB, Njølstad PR, Phillip M, Robertson KJ, Schoenle EJ, Urakami T, Vanelli M, Ackermann RW, Skovlund SE; Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. Are family factors universally related to metabolic outcomes in adolescents with Type 1 diabetes? *Diabet Med*. 2008; 25: 463-468

Carter PJ, Cutfield WS, Hofman PL, Gunn AJ, Wilson DA, Reed PW, Jefferies C. Ethnicity and social deprivation independently influence metabolic control in children with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008; 51: 1835-1842

Celi F, Bini V, Papi F, Santilli E, Castellani MS, Ferretti A, Mencacci M, Berioli MG, De Giorgi G, Falorni A: Circulating adipocytokines in non-diabetic and Type 1 diabetic children: relationship to insulin therapy, glycaemic control and pubertal development. *Diabet Med*. 2006; 23: 660-665

Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR: Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003; 26: 2442-2450

- Chiarelli F, de Martino M, Mezzetti A, Catino M, Morgese G, Cuccurullo F, Verrotti A: Advanced glycation end products in children and adolescents with diabetes: Relation to glycemic control and early microvascular complications. *J Pediatr.* 1999; 134: 486-491
- Chiarelli F, Catino M, Tumini S, Cipollone F, Mezzetti, Vanelli M, Verrotti A: Advanced glycation end products in adolescents and young adults with diabetic angiopathy. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14: 841-846
- Chiarelli F, Trotta D, Verrotti A, Mohn A. Treatment of hypertension and microalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2002; 3: 113-124
- Chillelli NC, Burlina S, Lapolla A. AGEs, rather than hyperglycemia, are responsible for microvascular complications in diabetes: a "glycooxidation-centric" point of view. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013; 23: 913-919
- Christakis DA, Ebel BE, Rivara FP, Zimmerman FJ. Television, video, and computer game usage in children under 11 years of age. *J Pediatr.* 2004; 145: 652-656
- Colhoun HM, Rubens MB, Underwood SR, Fuller JH: The effect of type 1 diabetes mellitus on the gender difference in coronary artery calcification. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 2160-2167
- Combs TP, Marlist EB. Adiponectin signaling in the liver. *Rev Endocr Metab Disord.* 2014; 15: 137-147
- Combs TP, Snell-Bergeon JK, Maahs DM, Bergman BC, Lamarche M, Iberkleid L, AbdelBaky O, Tisch R, Scherer PE, Marlist EB. Adiponectin-SOGA Dissociation in Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: E1065-1073
- Cooper WO, Hickson GB, Fuchs C, Arbogast PG, Ray WA. New users of antipsychotic medications among children enrolled in TennCare. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158: 753-759
- Cooper WO, Arbogast PG, Ding H, Hickson GB, Fuchs DC, Ray WA. Trends in prescribing of antipsychotic medications for US children. *Ambul Pediatr.* 2006; 6: 79-83
- Costacou T, Zgibor JC, Evans RW, Otvos J, Lopes-Virella MF, Tracy RP, Orchard TJ: The prospective association between adiponectin and coronary artery disease among individuals with type 1 diabetes. The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia.* 2005; 48: 41-48
- Craig ME, Handelsman P, Donaghue KC, Chan A, Blades B, Laina R, Bradford D, Middlehurst A, Ambler G, Verge CF, Crock P, Moore P, Silink M; NSW/ACT HbA(1c) Study Group. Predictors of glycaemic control and hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes from NSW and the ACT. *Med J Aust.* 2002; 177: 235-238
- Crystal S, Olsson M, Huang C, Pincus H, Gerhard T. Broadened use of atypical antipsychotics: safety, effectiveness, and policy challenges. *Health Aff (Millwood).* 2009; 28: 770-781
- Cutfield SW, Derraik JG, Reed PW, Hofman PL, Jefferies C, Cutfield WS. Early markers of glycaemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2011; 6: e25251
- Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, Lynggaard H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, Daneman D, Dorchy H, Garandeau P, Greene SA, Hoey H, Holl RW, Kaprio EA, Kocova M, Martul P, Matsuura N, Robertson KJ, Schoenle EJ, Søvik O, Swift PG, Tsou RM, Vanelli M, Aman J; Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidøre Study Group. *Diabetes Care.* 2001; 24: 1342-1347
- Danne T, Kordonour O, Lange K. Folgeerkrankungen und Prognose des Typ-1-Diabetes. In: *Diabetes bei Kindern und Jugendlichen.* Herausgeber: Danne T, Kordonour O, Lange K. Springer-Verlag, 2015, 7. Auflage, 341-374

- Delamater AM, de Wit M, McDarby V, Malik J, Acerini CL; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15 (Suppl 20): 232-244
- DeVries JH, Snoek FJ, Heine RJ. Persistent poor glycaemic control in adult Type 1 diabetes. A closer look at the problem. *Diabet Med*. 2004; 21: 1263-1268
- Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, Chan AK, Hing S, Cutler LR, Howard NJ, Silink M: Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care*. 2003; 26: 1224-1229
- Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML, Salem M, Raza J, Hofman PL, Craig ME; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15 Suppl 20: 257-269
- Dost A, Klinkert C, Kapellen T, Lemmer A, Naeke A, Grabert M, Kreuder J, Holl RW; DPV Science Initiative. Arterial hypertension determined by ambulatory blood pressure profiles: contribution to microalbuminuria risk in a multicenter investigation in 2,105 children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008; 31: 720-725
- Downie E, Craig ME, Hing S, Cusumano J, Chan AK, Donaghue KC. Continued reduction in the prevalence of retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: role of insulin therapy and glycemic control. *Diabetes Care*. 2011; 34: 2368-2373
- Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, Glaser NS, Hanas R, Hintz RL, Levitsky LL, Savage MO, Tasker RC, Wolfsdorf JI; ESPE; LWPEs. ESPE/LWPEs consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2004; 89: 188-94
- Ellis DA, Podolski CL, Frey M, Naar-King S, Wang B, Moltz K. The role of parental monitoring in adolescent health outcomes: impact on regimen adherence in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol*. 2007; 32: 907-917
- Fasshauer M, Paschke R, Stumvoll M: Adiponectin, obesity and cardiovascular disease. *Biochimie*. 2004; 86: 779-784
- Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2015; 36: 461-470
- Feener EP, Dzau VJ. Pathogenesis of Cardiovascular Disease in Diabetes. In: *Joslin's Diabetes mellitus*. Editors: Kahn CR, Weir CC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Joslin, Elliott Proctor, 2005, 14th edition; 867-884
- Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013; 93: 137-188
- Forsblom C, Thomas MC, Moran J, Saraheimo M, Thorn L, Wadén J, Gordin D, Frystyk J, Flyvbjerg A, Groop PH; FinnDiane Study Group. Serum adiponectin concentration is a positive predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 1 diabetes. *J Intern Med*. 2011; 270: 346-355
- French SA, Story M, Neumark-Sztainer D, Fulkerson JA, Hannan P. Fast food restaurant use among adolescents: associations with nutrient intake, food choices and behavioral and psychosocial variables. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25: 1823-1833
- Frey MA, Templin T, Ellis D, Gutai J, Podolski CL. Predicting metabolic control in the first 5 yr after diagnosis for youths with type 1 diabetes: the role of ethnicity and family structure. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8: 220-227
- Frystyk J, Tarnow L, Krarup Hansen T, Parving HH, Flyvbjerg A: Increased serum adiponectin levels in type 1 diabetic patients with microvascular complications. *Diabetologia*. 2005; 48: 1911-1918

- Fulton JE, Wang X, Yore MM, Carlson SA, Galuska DA, Caspersen CJ. Television viewing, computer use, and BMI among U.S. children and adolescents. *J Phys Act Health*. 2009; 6 Suppl 1: S28-35
- Gallego PH, Bulsara MK, Frazer F, Lafferty AR, Davis EA, Jones TW. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a population-based sample of children and adolescents with T1DM in Western Australia. *Pediatr Diabetes*. 2006; 7: 165-172
- Gallegos-Macias AR, Macias SR, Kaufman E, Skipper B, Kalishman N. Relationship between glycemic control, ethnicity and socioeconomic status in Hispanic and white non-Hispanic youths with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2003; 4: 19-23
- Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010; 107: 1058-1070
- Giacco F, Brownlee M. Mechanisms of hyperglycaemic damage in diabetes. In: *Atlas of Diabetes*. Skyler JS (Herausgeber). Springer Verlag, 2012, 4. Auflage; 217-231
- Groop PH, Thomas MC, Moran JL, Wadèn J, Thorn LM, Mäkinen VP, Rosengård-Bärlund M, Saraheimo M, Hietala K, Heikkilä O, Forsblom C; FinnDiane Study Group. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009; 58: 1651-1658
- Hadjadj S, Aubert R, Fumeron F, Pean F, Tichet J, Roussel R, Marre M; SURGENE Study Group; DESIR Study Group. Increased plasma adiponectin concentrations are associated with microangiopathy in type 1 diabetic subjects. *Diabetologia*. 2005; 48: 1088-1092
- Hammerman A, Dreiherr J, Klang SH, Munitz H, Cohen AD, Goldfracht M. Antipsychotics and diabetes: an age-related association. *Ann Pharmacother*. 2008; 42: 1316-1322
- Hanberger L, Samuelsson U, Lindblad B, Ludvigsson J; Swedish Childhood Diabetes Registry SWEDIABKIDS. A1C in children and adolescents with diabetes in relation to certain clinical parameters: the Swedish Childhood Diabetes Registry SWEDIABKIDS. *Diabetes Care*. 2008; 31: 927-929
- Hao G, Li W, Guo R, Yang JG, Wang Y, Tian Y, Liu MY, Peng YG, Wang ZW. Serum total adiponectin level and the risk of cardiovascular disease in general population: a meta-analysis of 17 prospective studies. *Atherosclerosis*. 2013; 228: 29-35
- Harrington J, Peña AS, Gent R, Hirte C, Couper J. Aortic intima media thickness is an early marker of atherosclerosis in children with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Pediatrics*. 2010; 156: 237-241
- Hassan K, Loar R, Anderson BJ, Heptulla RA. The role of socioeconomic status, depression, quality of life, and glycemic control in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2006; 149: 526-531
- Higashiura K, Ura N, Ohata J, Togashi N, Takagi S, Saitoh S, Murakami H, Takagawa Y, Shimamoto K. Correlations of adiponectin levels with insulin resistance and atherosclerosis in Japanese male populations. *Clin Endocrinol*. 2004; 61: 753-759
- Hoey H; Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. Psychosocial factors are associated with metabolic control in adolescents: research from the Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10 Suppl 13: 9-14
- Holt RIG, Hanley NA. Complications of diabetes. In: *Essential Endocrinology and Diabetes*. Wiley-Blackwell, 2012, 6. Auflage, 311-317
- Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, Binder C, Parving HH. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ*. 2004; 328: 1105-1109
- Hoyos Cillero I, Jago R. Systematic review of correlates of screen-viewing among young children. *Prev Med*. 2010; 51: 3-10

- Hoyos Cillero I, Jago R. Sociodemographic and home environment predictors of screen viewing among Spanish school children. *J Public Health (Oxf)*. 2011; 33: 392-402
- Hu E, Liang P, Spiegelman BM: AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*. 1996; 271: 10697-10703
- Ikedo K, Higashi T, Sano H, Jinnouchi Y, Yoshida M, Araki T, Ueda S, Horiuchi S. N (epsilon)-(carboxymethyl)lysine protein adduct is a major immunological epitope in proteins modified with advanced glycation endproducts of the maillard reaction. *Biochemistry*. 1996; 35: 8075-8083
- Jaser SS. Family interaction in pediatric diabetes. *Curr Diab Rep*. 2011;11: 480-485
- Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner TW, Neeser K, Pieber TR, Siebenhofer A. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2008; 51: 941-951
- Johnson B, Eiser C, Young V, Brierley S, Heller S. Prevalence of depression among young people with Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabet Med*. 2013; 30: 199-208
- Karter AJ, Ferrara A, Liu JY, Moffet HH, Ackerson LM, Selby JV. Ethnic disparities in diabetic complications in an insured population. *JAMA*. 2002; 287: 2519-2527
- Kemner C, Willemsen-Swinkels SH, de Jonge M, Tuynman-Qua H, van Engeland H. Open label study of olanzapine in children with pervasive developmental disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2002; 22: 455-460
- Kanhai DA, Kranendonk ME, Uiterwaal CS, van der Graaf Y, Kappelle LJ, Visseren FL. Adiponectin and incident coronary heart disease and stroke. A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev*. 2013; 14: 555-567
- Kleiser C, Mensink GB, Neuhauser H, Schenk L, Kurth BM. Food intake of young people with a migration background living in Germany. *Public Health Nutr*. 2010; 13: 324-330
- Körner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin - the classical, resistin – the controversial, adiponectin - the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005; 19: 525-546
- Krolewski AS, Warram JH. Epidemiology of Late Complications of Diabetes: A Basis for the Development and Evaluation of Preventive Programs. In: *Joslin's Diabetes mellitus*. Editors: Kahn CR, Weir CC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Joslin, Elliott Proctor, 2005, 14th edition; 795-808
- Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, Gohda T, Smiles A, Eckfeldt JH, Doria A, Warram JH. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes Care*. 2014; 37: 226-234
- Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, Eto K, Yamashita T, Kamon J, Satoh H, Yano W, Froguel P, Nagai R, Kimura S, Kadowaki T, Noda T. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*. 2002; 277: 25863-25866
- Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Akamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y: Association of hypoadiponectemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 85-89
- Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR, Smith AW, Hill RD, Bingley PJ, Patterson CC, Qiao Z, Keen H: The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1999; 16: 466-471

- Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC: Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003; 46: 760-765
- Lampert T, Sygusch R, Schlack R. Use of electronic media in adolescence. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2007; 50: 643-652
- Lange M, Kamtsiuris P, Lange C, Schaffrath Rosario A, Stolzenberg H, Lampert T. Sociodemographic characteristics in the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS) - operationalisation and public health significance, taking as an example the assessment of general state of health. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2007; 50: 578-589
- Lau DCW, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S: Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 288: H2031-2041
- Lewin AB, Heidgerken AD, Geffken GR, Williams LB, Storch EA, Gelfand KM, Silverstein JH. The relation between family factors and metabolic control: the role of diabetes adherence. *J Pediatr Psychol*. 2006; 31: 174-183
- Lin Y, Berg AH, Iyengar P, Lam TK, Giacca A, Combs TP, Rajala MW, Du X, Rollman B, Li W, Hawkins M, Barzilai N, Rhodes CJ, Fantus IG, Brownlee M, Scherer PE. The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species. *J Biol Chem*. 2005; 280: 4617-4626
- Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjörnsdóttir S, Pivodic A, Wedel H, Dahlqvist S, Clements M, Rosengren A. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1972-1982
- Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, Lindsay RS, Wild SH, Joss N, Leese G, Leslie P, McCrimmon RJ, Metcalfe W, McKnight JA, Morris AD, Pearson DW, Petrie JR, Philip S, Sattar NA, Traynor JP, Colhoun HM; Scottish Diabetes Research Network epidemiology group; Scottish Renal Registry. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. *JAMA*. 2015; 313: 37-44
- Ljubic S, Boras J, Jazbec A, Lovrencic MV, Vidjak V, Erzen DJ, Mileta D. Adiponectin has different mechanisms in type 1 and type 2 diabetes with C-peptide link. *Clin Invest Med*. 2009; 32: E271-279
- Lopes AA. End-stage renal disease due to diabetes in racial/ethnic minorities and disadvantaged populations. *Ethn Dis*. 2009; 19 S1: 47-51
- Madonna R., De Caterina R. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes--part I: pathways of vascular disease in diabetes. *Vascul Pharmacol*. 2011; 54: 68-74
- Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, Wadwa P, Snell-Bergeon JK, Dabelea D, Hokanson JE, Ehrlich J, Eckel RH, Rewers M. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation*. 2005; 111: 747-753
- Maahs DM, Hermann JM, DuBose SN, Miller KM, Heidtmann B, DiMeglio LA, Rami-Merhar B, Beck RW, Schober E, Tamborlane WV, Kapellen TM, Holl RW; DPV Initiative; T1D Exchange Clinic Network. Contrasting the clinical care and outcomes of 2,622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States T1D Exchange and German/Austrian DPV registries. *Diabetologia*. 2014; 57: 1578-1585
- Maglione M, Maher AR, Hu J, Wang Z, Shanman R, Shekelle PG, Roth B, Hilton L, Suttrop MJ, Ewing BA, Motala A, Perry T. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 (Sep. Report No.:11-EHC087-EF. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews)

- Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ: Advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *New Engl J Med.* 1991; 325: 836-842
- Margeisdottir HD, Larsen JR, Brunborg C, Sandvik L, Dahl-Jorgensen K. Strong association between time watching television and blood glucose control in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30: 1567-1570
- Marshall SJ, Biddle SJ, Gorely T, Cameron N, Murdey I. Relationships between media use, body fatness and physical activity in children and youth: a meta-analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28: 1238-1246
- Matheson DM, Killen JD, Wang Y, Varady A, Robinson TN. Children's food consumption during television viewing. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79: 1088-1094
- Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumada M, Okamoto Y, Nagaretani H, Nishizawa H, Kishida K, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Nagai R, Funahashi T, Matsuzawa Y: Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipovascular axis. *J Biol Chem.* 2002; 277: 37487-37491
- Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I: Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 29-33
- Matsuzawa Y: The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett* 2006 580 2917-2921
- Melendez-Ramirez LY, Richards RJ, Cefalu WT. Complications of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010; 39: 625-640
- Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophrenia Research.* 2004; 70: 1-14
- Miura J, Yamagishi Si, Uchigata Y, Takeuchi M, Yamamoto H, Makita Z, Iwamoto Y. Serum levels of non-carboxymethyllysine advanced glycation endproducts are correlated to severity of microvascular complications in patients with Type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2003; 17: 16-21
- Morales A, Wasserfall C, Brusko T, Carter C, Schatz D, Silverstein J, Ellis T, Atkinson M: Adiponectin and leptin concentrations may aid in discriminating disease forms in children and adolescents with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 2010-2014
- Münch G, Keis R, Wessels A, Riederer P, Bahner U, Heidland A, Lemke H, Niwa T, Schinzel R: Determination of advanced glycation end products in serum by fluorescence spectroscopy and competitive ELISA. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1997; 35: 669-677
- Nathan DM. Relationship between Metabolic Control and Long-Term Complications of Diabetes. In: *Joslin's Diabetes mellitus.* Kahn CR, Weir CC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ (Herausgeber). Joslin, Elliott Proctor, 2005, 14. Auflage; 809-821
- Neu A. Akute Komplikationen: Diabetische Ketoazidose. In: *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie.* Hiort O, Danne T, Wabitsch M (Herausgeber). Springer Verlag, 2010, 155-161
- Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs.* 2005; 19 Suppl 1: 1-93
- Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry.* 2006; 51: 480-491
- Nicol G, Newcomer J. Review: children and adolescents with schizophrenia spectrum disorders respond to antipsychotics, but are susceptible to adverse events. *Evid Based Ment Health.* 2008; 11: 81
- Nordly S, Mortensen HB, Andreasen AH, Hermann N, Jørgensen T. Factors associated with glycaemic outcome of childhood diabetes care in Denmark. *Diabet Med.* 2005; 22: 1566-1573

- O'Connell J, Yi R, Wilson C, Manson SM, Acton KJ. Racial disparities in health status: a comparison of the morbidity among American Indian and U.S. adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33: 1463-1470
- Odetti P, Pronzato MA, Noberasco G, Cosso L, Traverso N, Cottalasso D, Marinari UM: Relationships between glycation and oxidation related fluorescences in rat collagen during aging. An in vivo and in vitro study. 1994; 70: 61-67
- Olfson M, Blanco C, Liu L, Moreno C, Laje G. National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63: 679-685
- Olfson M, Blanco C, Liu SM, Wang S, Correll CU. National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2012; 69: 1247-1256
- Olfson M, Blanco C, Wang S, Laje G, Correll CU. National trends in the mental health care of children, adolescents, and adults by office-based physicians. *JAMA Psychiatry*. 2014; 71: 81-90
- Olsen BS, Sjolie AK, Hougaard P, Johannesen J, Marinelli K, Jacobsen BB, Mortensen HB; Danish Study Group of Diabetes in Childhood: The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004 18 160-164.
- Orchard TJ, Secrest AM, Miller RG, Costacou T. In the absence of renal disease, 20-year mortality risk in type 1 diabetes is comparable to that of the general population: a report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia*. 2010; 53: 2312-2319
- Palmer DL, Osborn P, King PS, Berg CA, Butler J, Butner J, Horton D, Wiebe DJ. The structure of parental involvement and relations to disease management for youth with type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol*. 2011; 36: 596-605
- Panagiotopoulos C, Ronsley R, Davidson J. Increased prevalence of obesity and glucose intolerance in youth treated with second-generation antipsychotic medications. *Can J Psychiatry*. 2009; 54: 743-749
- Patriarca A, Di Giuseppe G, Albano L, Marinelli P, Angelillo IF. Use of television, videogames, and computer among children and adolescents in Italy. *BMC Public Health*. 2009; 9: 139
- Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2285-2293
- Perrin NE, Torbjörnsdotter T, Jaremko GA, Berg UB. Risk markers of future microalbuminuria and hypertension based on clinical and morphological parameters in young type 1 diabetes patients. *Pediatr Diabetes*. 2010; 11: 305-313
- Peyroux J, Sternberg M. Advanced glycation endproducts (AGEs): Pharmacological inhibition in diabetes. *Pathol Biol (Paris)*. 2006; 54: 405-419
- Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB: Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004; 291: 1730-1737
- Rachmiel M, Buccino J, Daneman D. Exercise and type 1 diabetes mellitus in youth; review and recommendations. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007; 5: 656-665
- Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Busch P, Holl RW. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes Care*. 2007; 30: 2523-2528

Rask-Madsen C, He Z, King GL. Mechanisms of Diabetic Microvascular Complications. In: Joslin's Diabetes mellitus. Kahn CR, Weir CC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ (Herausgeber). Joslin, Elliott Proctor, 2005, 14. Auflage, 823-837

Raymond NT, Varadhan L, Reynold DR, Bush K, Sankaranarayanan S, Bellary S, Barnett AH, Kumar S, O'Hare JP; UK Asian Diabetes Study Retinopathy Study Group. Higher prevalence of retinopathy in diabetic patients of South Asian ethnicity compared with white Europeans in the community: a cross-sectional study. *Diabetes Care*. 2009; 32: 410-415

Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M, Hamman RF, Klingensmith G. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA*. 2002; 287: 2511-2518

Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL, Maahs DM; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15 Suppl 20: 102-114

Riihimaa PH, Knip M, Hirvelä H, Tapanainen P. Metabolic characteristics and urine albumin excretion rate in relation to pubertal maturation in Type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000; 16: 269-275

Rogus JJ, Poznik GD, Pezzolesi MG, Smiles AM, Dunn J, Walker W, Wanic K, Moczulski D, Canani L, Araki S, Makita Y, Warram JH, Krolewski AS. High-density single nucleotide polymorphism genome-wide linkage scan for susceptibility genes for diabetic nephropathy in type 1 diabetes: discordant sibpair approach. *Diabetes*. 2008; 57: 2519-2526

Ronsley R, Scott D, Warburton WP, Hamdi RD, Louie DC, Davidson J, Panagiotopoulos C. A population-based study of antipsychotic prescription trends in children and adolescents in British Columbia, from 1996 to 2011. *Can J Psychiatry*. 2013; 58: 361-369

Rosilio M, Cotton JB, Wieliczko MC, Gendrait B, Carel JC, Couvaras O, Ser N, Bougnères PF, Gillet P, Soskin S, Garandeau P, Stuckens C, Le Luyer B, Jos J, Bony-Trifunovic H, Bertrand AM, Leturcq F, Lafuma A. Factors associated with glycemic control. A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. The French Pediatric Diabetes Group. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1146-1153

Rossing P, Hougaard P, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: a 10-year prospective observational study. *Diabetes Care*. 2002; 25: 859-864

Russell ND, Cooper ME. 50 years forward: mechanisms of hyperglycaemia-driven diabetic complications. *Diabetologia*. 2015; 58: 1708-1714

S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus Typ 1 im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Registriernummer 057-016. Verfügbar unter: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/DM\\_im\\_Kinder-\\_und\\_Jugendalter\\_20151206.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/DM_im_Kinder-_und_Jugendalter_20151206.pdf)

Salardi S, Balsamo C, Zucchini S, Maltoni G, Scipione M, Rollo A, Gualandi S, Cicognani A. High rate of regression from micro-macroalbuminuria to normoalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes treated or not with enalapril: the influence of HDL cholesterol. *Diabetes Care*. 2011; 34: 424-429

Saraheimo M, Forsblom C, Fagerudd J, Teppo AM, Pettersson-Fernholm K, Frystyk J, Flyvbjerg A, Groop PH; FinnDiane study group: Serum adiponectin is increased in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1410-1414

Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM, Danesh J, Whincup PH. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation*. 2006; 114: 623-629

Schalkwijk CG, Chaturvedi N, Schram MT, Fuller JH, Stehouwer CD; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Adiponectin is inversely associated with renal function in type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 129-135

Schleicher E. Pathobiochemie der Makroangiopathie, Mikroangiopathie und Neuropathie. In: *Diabetologie kompakt*. Schatz H, Pfeiffer AFH (Herausgeber). Springer Verlag, 2014, 5. Auflage, 240-244

Schwab KO, Doerfer J, Hecker W, Grulich-Henn J, Wiemann D, Kordonouri O, Beyer P, Holl RW; DPV Initiative of the German Working Group for Pediatric Diabetology. Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabetes Care.* 2006; 29: 218-225

Schwedler SB, Metzger T, Schinzel R, Wanner C: Advanced glycation end products and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62: 301-310

Sebekova K, Podracka L, Blazicek P, Syrova D, Heidland A, Schinzel R: Plasma levels of advanced glycation end products in children with renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2001; 16: 1105-1112

Secrest A.M., Becker DJ, Kelsey SF, LaPorte RE, Orchard TJ. All-cause mortality trends in a large population-based cohort with long-standing childhood-onset type 1 diabetes: the Allegheny County type 1 diabetes registry. *Diabetes Care.* 2010; 33: 2573-2579 (2010a)

Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, Laporte RE, Orchard TJ. Cause-specific mortality trends in a large population-based cohort with long-standing childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes.* 2010; 59: 3216-3222 (2010b)

Shimada K, Miyazaki T, Daida H: Adiponectin and atherosclerosis disease. *Clin Chim Acta.* 2004; 344: 1-12

Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Fidling RL, Vitiello B, Ritz L, Ambler D, Puglia M, Maloney AE, Michael A, De Jong S, Slifka K, Noyes N, Hlastala S, Pierson L, McNamara NK, Delporto-Bedoya D, Anderson R, Hamer RM, Lieberman JA. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry.* 2008; 165: 1420-1431

Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L: Advanced glycation endproducts: a review. *Diabetologia.* 2001; 44: 129-146

Singh GK, Hiatt RA. Trends and disparities in socioeconomic and behavioural characteristics, life expectancy, and cause-specific mortality of native-born and foreign-born populations in the United States, 1979-2003. *Int J Epidemiol.* 2006; 35: 903-919

Singh GK, Kogan MD, Yu SM. Disparities in obesity and overweight prevalence among US immigrant children and adolescents by generational status. *J Community Health.* 2009; 34: 271-281

Skrivarhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G: Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia.* 2006; 49: 298-305

Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Toeller M, Ferriss B, Reboldi P, Michel G, Manes C, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study Group: Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care.* 2004; 27: 530-537

Stahl AM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand.* 2009; 119: 171-179

Steinke JM, Sinaiko AR, Kramer MS, Suissa S, Chavers BM, Mauer M; International Diabetic Nephropathy Study Group. The early natural history of nephropathy in Type 1 Diabetes: III.

Predictors of 5-year urinary albumin excretion rate patterns in initially normoalbuminuric patients. *Diabetes*. 2005; 54: 2164-2171

Stitt AW, Jenkins AJ, Cooper ME. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002; 11: 1205-1223

Stitt AW, Frizzell N, Thorpe SR. Advanced glycation and advanced lipoxidation: possible role in initiation and progression of diabetic retinopathy. *Curr Pharm Des*. 2004; 10: 3349-3360

Stone ML, Craig ME, Chan AK, Lee JW, Verge CF, Donaghue KC. Natural history and risk factors for microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care*. 2006; 29: 2072-2077

Svensson M, Eriksson JW, Dahlquist G: Early glycemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study in northern Sweden. *Diabetes Care*. 2004; 27: 955-962

Svensson M, Nystrom L, Schon S, Dahlquist G: Age at onset of childhood-onset type 1 diabetes and the development of end-stage renal disease: a nationwide population-based study. *Diabetes Care*. 2006; 29: 538-542

Swift PG, Skinner TC, de Beaufort CE, Cameron FJ, Aman J, Aanstoot HJ, Castaño L, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H, Hoey H, Kaprio EA, Kaufman F, Kocova M, Mortensen HB, Njølstad PR, Phillip M, Robertson KJ, Schoenle EJ, Urakami T, Vanelli M, Ackermann RW, Skovlund SE; Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. Target setting in intensive insulin management is associated with metabolic control: the Hvidoere childhood diabetes study group centre differences study 2005. *Pediatr Diabetes*. 2010; 11: 271-278

Takeuchi M, Makita Z, Yanagisawa K, Kameda Y, Koike T: Detection of noncarboxymethyllysine and carboxymethyllysine advanced glycation end products (AGE) in serum of diabetic patient. *Molecular Medicine*. 1999; 5: 393-405

Tamayo T, Rathmann W. Epidemiologie des Diabetes in Deutschland. In: *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2015*, Herausgeber: DiabetesDE - Deutsche Diabetes Hilfe. Kirchheim + Co GmbH Verlag, 2015, 1. Auflage, 8-16

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329: 977-986

The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2002; 287: 2563-2569

Valerio G, Spagnuolo MI, Lombardi F, Spadaro R, Siano M, Franzese A. Physical activity and sports participation in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007; 17: 376-382

Vergouwe Y, Soedamah-Muthu SS, Zgibor J, Chaturvedi N, Forsblom C, Snell-Bergeon JK, Maahs DM, Groop PH, Rewers M, Orchard TJ, Fuller JH, Moons KG. Progression to microalbuminuria in type 1 diabetes: development and validation of a prediction rule. *Diabetologia*. 2010; 53: 254-262

Vlassara H, Palace MR: Diabetes and advanced glycation endproducts. *J Int Med*. 2002; 251: 87-101

Vistoli G, De Maddis D, Cipak A, Zarkovic N, Carini M, Aldini G. Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. *Free Radic Res*. 2013;47 Suppl 1: 3-27

Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA: Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 1930-1935

- White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, Hubbard LD, Lachin JM, Nathan DM. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126: 1707-1715
- Will B, Zeeb H, Baune BT. Overweight and obesity at school entry among migrant and German children: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2005; 5: 45
- William J, Hogan D, Battle D. Predicting the development of diabetic nephropathy and its progression. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2005; 12: 202-211
- Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V, Lee WW, Mungai LN, Rosenbloom AL, Sperling MA, Hanas R; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 (Suppl 20): 154-179
- Wu Z, Cheng Y, Aung LH, Li B. Association between adiponectin concentrations and cardiovascular disease in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8: e78485
- Wu ZJ, Cheng YJ, Gu WJ, Aung LH. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2014; 63: 1157-1166
- Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, Wilson LM, Haberl EB, Brick J, Bass EB, Golden SH. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012; 157: 336-347
- Young V, Eiser C, Johnson B, Brierley S, Epton T, Elliott J, Heller S. Eating problems in adolescents with type 1 diabetes: a systematic review with meta-analysis. *Diabet Med*. 2013; 30: 189-198
- Zhang H, Mo X, Hao Y, Huang J, Lu X, Cao J, Gu D. Adiponectin levels and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Med Sci*. 2013; 345: 455-461
- Zinman B, Genuth S, Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study: 30th anniversary presentations. *Diabetes Care*. 2014; 37: 8

## **Danksagung**

Ich danke Frau Prof. Dr. A. Grüters-Kieslich, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie, für ihre Unterstützung, die zur Verfügung gestellten Rahmenbedingungen und die Möglichkeit der Habilitation.

Mein Dank gilt allen Vorgesetzten, Kollegen und Kolleginnen, die mich bei der Durchführung der Studien und Untersuchungen unterstützt haben. Bei Herrn G. Gelbrich und Frau A. Ernert bedanke ich mich für die statistische Beratung. Weiterhin danke ich ausdrücklich allen Kindern, Jugendlichen, jungen Erwachsenen und ihren Familien für ihre Teilnahme an den durchgeführten Studien.

In besonderem Maße bedanke ich mich bei meiner Familie und meinem Freundeskreis für die Unterstützung und Motivation während der letzten Jahre.

## Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité - Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

28.2.2016