Redaktion

G. Hansen, Hannover

Komorbiditäten bei Typ-1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter

Elke Fröhlich-Reiterer

Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, Graz, Österreich

Zusammenfassung

Typ-1-Diabetes (T1D) ist eine der häufigsten Stoffwechselerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Komorbiditäten beim T1D können in physische und psychische unterteilt werden. Dieser Beitrag beschäftigt sich mit physischen/organspezifischen Komorbiditäten. Die Assoziation zwischen T1D und anderen Autoimmunerkrankungen ist gut bekannt. Die beiden häufigsten assoziierten Autoimmunerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit T1D sind die Autoimmunthyreoiditis und die Zöliakie. Da diese oft asymptomatisch sind, sollen regelmäßige Screeninguntersuchungen auf eine assoziierte Autoimmunthyreoiditis und Zöliakie durchgeführt werden. Weitere Komorbiditäten können die Haut, das Gewicht und Längenwachstum sowie die Knochen und Gelenke betreffen. Regelmäßige Messungen von Körperlänge und -gewicht (Perzentilen), Blutdruck (Perzentilen), die Beurteilung der Pubertätsentwicklung (Tanner-Stadien) sowie die regelmäßige Überprüfung der Haut, hier v. a. die Injektions-/Katheter- und Sensor-Stellen, sollen fixer Bestandteil der Langzeitbetreuung von Kindern und Jugendlichen mit T1D sein.

Schlüsselwörter

Autoimmunerkrankungen · Zöliakie · Schilddrüsenerkrankungen · Haut · Körpergröße · Typ-1-Diabetes

In diesem Beitrag

- **Autoimmunerkrankungen**
Autoimmunthyreoiditis · Zöliakie · Morbus Addison · Autoimmungastritis · Weitere assoziierte Autoimmunerkrankungen
- **Wachstum und Entwicklung**
- **Hautveränderungen**
Lipodystrophien · Hautirritationen infolge von „continuous glucose monitoring“ und Insulinpumpentherapie · Vitiligo · Necrobiosis lipoidica diabetorum
- **Eingeschränkte Beweglichkeit der Gelenke** („limited joint mobility“)
- **Knochen**
- **Zahngesundheit**

Komorbiditäten beim Typ-1-Diabetes (T1D) können physischer und psychischer Form sein. Psychische Komorbiditäten umfassen Essstörungen, Insulinmanipulation, Angststörungen und Depressionen. Der vorliegende Beitrag behandelt physische, organspezifische Komorbiditäten, die einerseits assoziierte Autoimmunerkrankungen umfassen und andererseits die Haut, das Gewicht und Längenwachstum sowie die Knochen und Gelenke betreffen können.

Autoimmunerkrankungen

Die Assoziation zwischen T1D und anderen Autoimmunerkrankungen ist gut bekannt [1]. Ein gemeinsamer genetischer Hintergrund, wahrscheinlich kombiniert mit bestimmten Trigger-Faktoren, dürfte verantwortlich sein. Die beiden häufigsten assoziierten Autoimmunerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit T1D sind die

Autoimmunthyreoiditis und die Zöliakie [2]. Selten können auch Antikörper gegen die Nebennieren oder Parietalzellen der Magenschleimhaut nachgewiesen werden [2].

Autoimmunthyreoiditis

Hypothyreote Form

Epidemiologie. Schilddrüsenerkrankungen stellen die häufigste assoziierte Autoimmunerkrankung bei Kindern und Jugendlichen mit T1D dar [2, 3]. Die Inzidenz der Autoimmunthyreoiditis liegt in der Normalbevölkerung zwischen 0,3–1,1/100 Patientenjahren und bei Kindern und Jugendlichen mit T1D bei 3–8%.

Bereits im ersten Jahr nach der Diabetesdiagnose sind bei bis zu 29% der Patienten Schilddrüsenantikörper nachweisbar (Antikörper [AK] gegen Thyreoperoxidase [TPO] und Thyreoglobulin [TG]; [2]); diese gehen einer latenten oder klinisch

QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Hier steht eine Anzeige.

manifesten Hypothyreose oft voraus. Mädchen sind häufiger betroffen als Jungen, besonders während der Pubertät. Zusätzlich besteht eine Assoziation mit dem Patientenalter und der Diabetesdauer [2, 3]. Die Prävalenz der Autoimmunthyreoiditis nimmt mit dem Alter zu; bei den meisten Patienten liegt eine Hypothyreose vor [2].

Klinische Zeichen. Als klinische Zeichen können Struma, Gewichtszunahme, Müdigkeit, verzögertes Wachstum, verzögerte Pubertätsentwicklung, Kälteintoleranz und Lethargie vorliegen. Sehr häufig ist die Hypothyreose aber asymptomatisch und wird nur im Screening erkannt [2].

Diagnose. Die Diagnose wird mithilfe der Laboruntersuchung (freies Thyroxin [fT₄], freies Trijodthyronin [fT₃], TSH, TPO-AK und TgA-AK) und des typischen Bilds mit Vergrößerung der Schilddrüse, inhomogenen Parenchymveränderungen und Hypervaskularisierungszeichen in der Sonographie gestellt. Bei verminderter fT₄- und erhöhter TSH-Konzentration liegt eine manifeste Hypothyreose vor.

Therapie. Die Therapie besteht in der Substitution von L-Thyroxin.

» Eine unbehandelte Hypothyreose kann zur Verschlechterung des Lipidprofils führen

Da die Erkrankung meist asymptomatisch ist, empfehlen die ISPAD Consensus Guidelines 2018 ein Screening auf assoziierte Schilddrüsenerkrankung (■ Infobox 1; [2]). Bei diagnostizierter Autoimmunthyreoiditis sollten eine Laborkontrolle alle (3 bis) 6 Monate und auch regelmäßige sonographische Kontrollen der Schilddrüse durchgeführt werden. Eine unbehandelte Hypothyreose kann zur Verschlechterung des Lipidprofils im Sinne einer Konzentrationserhöhung von Cholesterin, Low-Density Lipoproteins (LDL) und Triglyceriden führen [2].

Hyperthyreote Form

Epidemiologie. Die Hyperthyreose kommt bei Kindern und Jugendlichen mit T1D deutlich seltener vor als die Hypothyreose, jedoch insgesamt häufiger als in der Normalbevölkerung. Die Prävalenz wird

mit 0,5–6 % angegeben [2, 4]. Die Ursache der Hyperthyreose liegt entweder in der hyperthyreoten Phase der Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis) oder in einem M. Basedow.

Klinische Zeichen. Gewichtsverlust bei normalem bis gesteigertem Appetit, Agitation, Tachykardie, Tremor, Hitzewallungen, Hyperaktivität und Konzentrationsstörungen, Struma und Exophthalmus.

Diagnose. Bei der Hyperthyreose besteht eine TSH-Suppression, und die fT₄-Konzentration ist erhöht. Es sind Schilddrüsen-AK (Anti-TPO bei Hashimoto-Thyreoiditis, Anti-TSH-Rezeptor bei Morbus Basedow) nachweisbar, und es sollte eine Schilddrüsen Sonographie (Ausschluss eines Adenoms) durchgeführt werden.

Therapie. Thiamazol oder Carbimazol. In der akuten Phase können β -Blocker (z.B. Propranolol) zur Therapie der Tachykardie notwendig sein [2].

Zöliakie

Epidemiologie. Die Zöliakie ist die zweithäufigste assoziierte Autoimmunerkrankung bei Kindern und Jugendlichen mit T1D. Die Prävalenz der Zöliakie bei Kindern mit T1D liegt zwischen 1 und 10 %, mit einer Inzidenz von ca. 8:1000 [2, 5, 6], und ist damit höher als in der Normalbevölkerung. In einem internationalen Vergleich von 3 Kontinenten, in den 52.721 Kinder und Jugendliche mit T1D einbezogen wurden, ergab sich eine durchschnittliche Prävalenz von 3,5 %, mit Prävalenzraten von 1,9 % in den USA, 3,2 % in Deutschland/Österreich bis zu 7,7 % in Australien [7].

» Das Risiko für eine Zöliakie ist invers mit dem Alter bei T1D-Manifestation assoziiert

Risikofaktoren. Das Risiko für eine Zöliakie ist invers mit dem Alter bei Manifestation assoziiert, mit dem höchsten Risiko bei den Kindern, die vor dem 5. Lebensjahr an Diabetes erkranken [2, 6–8]. Die meisten Fälle werden im ersten Jahr nach der Diabetesersterkrankung diagnostiziert, ge-

folgt von der 2- bis 5-Jahres-Periode, wobei besonders Kleinkinder ein erhöhtes Risiko aufweisen. Die Mehrheit der Fälle wird innerhalb der ersten 10 Jahre des Screenings identifiziert, aber es gibt vereinzelt auch Fälle, die erst im Erwachsenenalter erkannt werden [2].

Klinische Zeichen. Bei Kindern mit T1D finden sich sehr häufig oligo- bzw. asymptomatische Verlaufsformen; dies bedeutet, dass die klassischen Zeichen der Zöliakie, wie Gedeihstörungen, Durchfälle oder Bauchschmerzen, oft/meist nicht vorliegen [2]. Besonders im Kindesalter kann eine undiagnostizierte und unbehandelte Zöliakie, auch ohne offensichtliche Symptome, zu Anämie, Wachstumsverzögerung und Störungen der späteren Pubertätsentwicklung führen.

Bei T1D-Patienten mit undiagnostizierter Zöliakie wurden vereinzelt vermehrte Hypoglykämien und ein sehr niedriger Insulinbedarf beschrieben [2]. Da die meisten Kinder mit T1D symptomfrei sind, wird in den ISPAD Consensus Guidelines 2018 ein Screening auf Zöliakie empfohlen (■ Infobox 1, [2]).

Diagnose. Zum Screening auf Zöliakie wird der Nachweis von IgA-Antikörpern (Tissue-Transglutaminase AK [tTG-AK] und/oder endomysiale AK [EMA]) empfohlen. Beide Tests haben eine Sensitivität und Spezifität > 90 % [2]. Ein IgA-Mangel muss ausgeschlossen werden, da die Interpretation der Befunde sonst verfälscht sein kann (falsch-negativ). Im Fall eines IgA-Mangels werden tTG-IgG oder/und EMA-IgG beurteilt [2].

Da die Mehrzahl der Patienten mit T1D die Merkmale DQ2 und/oder DQ8 im „human leucocyte antigen (HLA) system“ aufweist, wird durch die HLA-Testung nur ein kleiner Teil der Risikopatienten ausgeschlossen. Die HLA-Typisierung kann als Screeningmethode nicht empfohlen werden, da sie weder praktisch noch kosteneffektiv ist [2].

Bei positiven AK-Nachweis soll diese Bestimmung wiederholt werden. Wenn die Antikörper in zwei Testen positiv sind, sollte das Kind einem pädiatrischen Gastroenterologen zugewiesen werden.

Die aktuellen ESPGHAN Guidelines des Jahres 2020 empfehlen, dass bei Patienten

Hier steht eine Anzeige.

mit hochpositiven tTG-AK-Nachweis (> 10-Faches des oberen Normbereichs) auf eine Dünndarmbiopsie verzichtet werden kann [9]. In diesen neuen Guidelines wird aber nicht speziell auf die Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit T1D eingegangen. Derzeit wird diskutiert, ob bei symptomfreien Kindern mit T1D und positivem tTG-AK-Nachweis (unabhängig von der Höhe des AK-Titers) weiterhin die Duodenalbiopsie durchgeführt werden soll, um die Diagnose anhand der Marsh-Klassifikation [10] bestätigen zu können. Bei Kindern mit Symptomen und hochpositiven tTG-AK-Nachweis (> 10-Faches des oberen Normbereichs) und positiven EmA-Titer kann in Absprache mit den pädiatrischen Gastroenterologen und der Familie evtl. auf eine Biopsie verzichtet werden. Diese Frage muss noch in Expertengremien geklärt werden.

Therapie. Die Therapie besteht in der glutenfreien Diät (GFD). Kinder mit der Diagnose Zöliakie und ihre Familien sollen eine Schulung bezüglich der GFD und Unterstützung durch eine erfahrene Diätologin/einen erfahrenen Diätologen erhalten. Unter der GFD normalisiert sich der Zustand der Dünndarmmukosa, und die AK-Titer werden negativ. Ein weiteres Antikörperscreening ist somit als Verlaufsparemeter bezüglich Einhaltung der GFD sinnvoll. Nagl et al. konnten in einer Arbeit mit Teilnehmenden aus der Gruppe der Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV) zeigen, dass nur ein Drittel der Patienten mit T1D + Zöliakie konstant negative AK-Titer erreichte. Diejenigen mit konstant negativen AK-Nachweisen hatten eine bessere metabolische Kontrolle [11].

Auch bei symptomfreien Kindern, mit durch eine Biopsie gesicherter Zöliakie, ist eine glutenfreie Ernährung gerechtfertigt, um das Risiko für gastrointestinale Tumoren, Osteoporose und Eisenmangelanämie zu reduzieren [2]. Des Weiteren konnten Studien zeigen, dass eine langjährige Zöliakie mit einem erhöhten Risiko für eine Retinopathie assoziiert ist, und dass Patienten mit schlechter Compliance der GFD ein erhöhtes Risiko für eine Mikroalbuminurie aufweisen können [2, 12].

Morbus Addison

Epidemiologie. Bis zu 2 % der Patienten mit T1D haben nachweisbare antiadrenale AK [2]. Morbus Addison, die primäre Nebenniereninsuffizienz, kann bei T1D auch mit dem polyglandulären Autoimmunsyndrom assoziiert sein („autoimmune polyglandular syndrome“, APS I und II, [2]).

Klinische Zeichen. Häufige Hypoglykämien, unerklärliche Reduktion des Insulinbedarfes, vermehrte Hautpigmentierung, Mattigkeit, Hypotonie, Gewichtsverlust, Hyponatriämie, Hyperkaliämie.

Diagnose. Beweisend sind ein geringer Cortisolanstieg im ACTH-Stimulationstest, ein erhöhtes ACTH (adrenokortikotropes Hormon) und der Nachweis von Nebennierenrinden-AK (21-Hydroxylase-AK).

Therapie. Substitution von Glukokortikoiden, evtl. zusätzliche Substitution von Mineralokortikoiden [2].

Autoimmungastritis

Parietalzellantikörper (PCA) sind Marker einer Autoimmungastritis und gegen die H⁺/K⁺-ATPase der Magenbelegzellen gerichtet. Die chronische Zerstörung der Protonenpumpe führt durch verminderte Säureproduktion und verminderte Eisenresorption zur Eisenmangelanämie. Parietalzellantikörper inhibieren auch die Sekretion des „intrinsic factor“, was mit einem Vitamin-B₁₂-Mangel und mit einer perniziösen Anämie einhergehen kann [13].

Die Prävalenz der PCA bei Kindern und Jugendlichen mit T1D beträgt zwischen 5,3 und 7,5 % [13, 14]. Ärzte/Ärztinnen sollen bei Vorliegen eines unklaren Eisenmangels, einer perniziösen Anämie und/oder von gastrointestinalen Symptomen an das mögliche Vorliegen einer Autoimmungastritis denken. Ein generelles Screening wird nicht empfohlen [2].

Weitere assoziierte Autoimmunerkrankungen

Weitere assoziierte Autoimmunerkrankungen, die im Zusammenhang mit T1D beschrieben sind, sind die juveni-

le rheumatoide Arthritis, die Sarkoidose, das Sjögren-Syndrom und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED; [2, 15]).

Ärzte und Ärztinnen, die Kinder und Jugendliche mit T1D betreuen, sollen bei entsprechenden Symptomen auch an das Vorliegen dieser seltenen Autoimmunerkrankungen denken und entsprechende Abklärungen durchführen.

Wachstum und Entwicklung

Die Dokumentation von Gewicht und Länge mithilfe von Perzentilenkurven sowie der Pubertätsentwicklung anhand der Tanner-Stadien ist essenzieller Bestandteil in der Langzeitbetreuung von Kindern und Jugendlichen mit T1D.

Zum Zeitpunkt der Manifestation wurde ein beschleunigtes Längenwachstum beobachtet [16, 17]. Die Ursache ist unklar. Bei Patienten mit schlechter metabolischer Einstellung wurde in einigen Studien ein Abfall des Längenwachstums beobachtet [17], während Patienten mit einer besseren metabolischen Einstellung ein normales Wachstum aufwiesen. Kinder mit T1D haben erhöhte Spiegel des „human growth hormone“ (hGH) und erniedrigte Spiegel des „insulin-like growth factor 1“ (IGF-1). Der vermehrte Einsatz von physiologischen Therapien, wie Insulinpumpen- und Basisbolustherapie, hat physiologischere Insulinspiegel zur Folge. Dies hat zu einer Verbesserung der hGH-IGF-1-Achse und zu besseren Endlängen, unabhängig von der glykämischen Kontrolle, geführt [2].

» Frühzeitiges Handeln bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen mit T1D ist essenziell

In der Pubertät – v.a. bei Mädchen, die in der Pubertät an T1D erkranken und mit intensivierten Therapien behandelt werden – wird häufig eine vermehrte Gewichtszunahme beobachtet [2, 18]. Ursächlich könnte eine zu hohe Insulindosis sein, die in der Pubertät zwar meist notwendig ist, aber nach Beendigung der Pubertät wieder reduziert werden muss. Mädchen mit T1D weisen somit ein höheres Risiko für Übergewicht und für die Entwicklung von Essstörungen auf [2].

Hier steht eine Anzeige.

Bei Kindern und Jugendlichen mit T1D und Übergewicht besteht eine erhöhte Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren (Hypertonie, Dyslipidämie). Eine Studie, die Daten aus vielen internationalen Diabetesregistern verglichen hat, konnte zeigen, dass bei Kindern und Jugendlichen mit T1D eine höhere Rate an Übergewicht und Adipositas, im Vergleich zum gesunden Vergleichskollektiv, vorliegt [19]. Deshalb sind das Monitoring des Gewichts sowie frühzeitige therapeutische Maßnahmen bei Übergewicht und Adipositas essenzielle Bestandteile in der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit T1D.

Bei übergewichtigen Mädchen besteht außerdem ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines polyzystischen Ovarsyndroms (PCOS). Eine zusätzliche Therapie mit Metformin bei Mädchen mit T1D und PCOS konnte die Serumandrogenspiegel gegenüber einer Placebogruppe deutlich reduzieren [2].

Hautveränderungen

Lipodystrophien

Lipohypertrophie. Lipohypertrophien im Bereich der Stichstellen treten häufig auf, da gerade Kinder dazu neigen, immer dieselben Stichstellen zu verwenden. Das Auftreten von Lipohypertrophien ist mit einem höheren HbA_{1c}-Wert, vielen Injektionen und einer längeren Diabetesdauer assoziiert, nicht jedoch mit der Länge der benutzten Nadel. Seltenes Wechseln und Rotieren zwischen bzw. innerhalb der Injektions- und Katheterstellen sowie mehrfaches Wiederverwenden der Nadel sind Risikofaktoren für die Entstehung einer Lipohypertrophie. Die Insulinresorption an diesen Stellen ist vermindert und meist verzögert [2]. Die Therapie der Lipohypertrophie besteht im Meiden der betroffenen Stelle für 2 bis 3 Monate.

» Regelmäßiges Überprüfen der Haut von Kindern und Jugendlichen mit T1D gehört zur Langzeitbetreuung

Lipoatrophie. Die Lipoatrophie ist eine Form der lokalisierten Lipodystrophie und eine bekannte Komplikation der Insulin-

therapie. Sie ist durch den Verlust des subkutanen Fetts charakterisiert. Seit der Einführung des Humaninsulins werden Lipoatrophien an den Stellen der Insulinapplikation seltener beobachtet (< 1–2 % der Patienten mit T1D), haben aber mit den Insulinpumpentherapien wieder geringfügig zugenommen [2].

Der Mechanismus, der zur Lipoatrophie führt, ist noch nicht vollständig bekannt, aber es scheint eine Immunpathogenese zu sein. Risikofaktoren für die Entstehung einer Lipoatrophie sind, wie auch bei der Lipodystrophie, das Nichtrotieren der Katheteranlagestelle bei Insulinpumpentherapie oder das mehrfache Wiederverwenden der Nadel bei der Pen-Therapie [2]. Die Therapien sind limitiert. Empfehlungen sind das Wechseln der Injektions- bzw. Katheterstellen und die Verwendung von Insulinanaloga. Unter der Therapie mit Steroiden (oral oder per injectionem) kam es in Fallberichten zu Rückgängen der Lipoatrophie [2].

Hautirritationen infolge von „continuous glucose monitoring“ und Insulinpumpentherapie

Das „continuous glucose monitoring“ (CGM) und die Verwendung der Katheter bei Insulinpumpentherapie können zusätzliche Risiken für Hautirritationen darstellen. Dies hat besonders bei Kleinkindern eine große Bedeutung, da sie eine kleinere Hautfläche zur Verfügung haben. Eine mangelhafte Desinfektion beim Kathetersetzen und längere Liegedauer des Katheters bergen ein Risiko für Infektionen und Abszesse. Dem kann durch gründliches Desinfizieren und regelmäßiges Wechseln des Katheters (mindestens alle 3 Tage) vorgebeugt werden.

Bei Verwendung von CGM kann es zu Hautirritationen (Ekzeme oder auch Kontaktallergien auf Sensor und/oder Pflaster und/oder Klebstoffe) kommen. Patienten sollen deshalb instruiert werden, die Sensorstellen zu rotieren.

Bei allergischen Reaktionen können transparente Pflaster oder Hautschutzfilmsprays zum Einsatz kommen. Ekzeme können laut den Guidelines der ISPAD mit Hautpflegemitteln und topischen Steroiden therapiert werden [2].

Vitiligo

Diese erworbene Pigmentierungsstörung ist durch den Verlust von Melanozyten charakterisiert. Das resultierende klinische Bild sind depigmentierte weiße Flecken oder die Leukodermie. Die Vitiligo tritt bei rund 1–7 % der Kinder und Jugendlichen mit T1D auf, im Vergleich von 0,2–1 % in der Normalbevölkerung. Bis dato gibt es keine effektive Therapie. Patienten sollen darauf hingewiesen werden, dass sie die Sonne meiden und Sonnencremes verwenden sollen. Da Patienten mit Vitiligo häufig einen Vitamin-D-Mangel aufweisen, soll der Spiegel gemessen werden und, falls notwendig, eine Supplementation erfolgen [2].

Necrobiosis lipoidica diabetorum

Unabhängig von der Qualität der Stoffwechseleinstellung treten diese Hautveränderungen bei Jugendlichen mit einer Prävalenz von 0,06–1,6 %, auf. Es handelt sich um eine atrophische Dermatitis, meist im Bereich der beidseitigen Schienbeine. Sie ist charakterisiert durch kleine runde, rötliche Papeln, die sich zu größeren scharf begrenzten Plaques entwickeln; zentral erscheinen sie gelblich; teilweise kommt es zu Ulzerationen. Die Ätiologie ist unklar, eine Mikroangiopathie könnte eine ursächliche Rolle spielen. Die Therapie ist herausfordernd und inkludiert initial topische Steroide, bei Nichtansprechen evtl. intraläsionale oder systemische Steroide, jedoch mit variablen Erfolgen. Manche Autoren berichten über positive Effekte bei einer Verbesserung der Stoffwechselkontrolle [2].

Eingeschränkte Beweglichkeit der Gelenke („limited joint mobility“)

Für diese nichtschmerzhafte Bewegungseinschränkung der Gelenke („limited joint mobility“, LJM) wurde früher der Begriff Cheiroarthropathie verwendet. Sie ist mit der Diabetesdauer und der Stoffwechselkontrolle assoziiert. Es handelt sich um eine Veränderung des Weichteilmantels der Gelenke, die mit den Metakarpophalangeal- und proximalen Interphalangealgelenken des kleinen Fingers beginnt und sich auch auf die anderen Fingergelenke

Hier steht eine Anzeige.

Infobox 1

Screeningempfehlungen laut Consensus Guidelines 2018 der International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes [2]

- Regelmäßige Messungen von Körperlänge und -gewicht (Perzentilen), Blutdruck (Perzentilen) und Beurteilung der Pubertätsentwicklung (Tanner-Stadien)
- Screening auf zusätzliche Schilddrüsenfunktionsstörungen
 - Bei T1D-Erstmanifestation: basales thyreostimulierendes Hormon (TSH), freies Thyroxin (fT₄), freies Trijodthyronin (fT₃) und Thyreoperoxidaseantikörper (TPO-AK)
 - Danach alle 2 Jahre bei symptomfreien Patienten ohne Struma
 - Bei Symptomen häufiger
 - Bei V. a. Hyperthyreose Bestimmung von TRAK (Gruppe von Autoantikörpern gegen schilddrüsenpezifische Proteine)
- Screening auf Zöliakie
 - Bei T1D-Erstmanifestation: Immunglobulin (IgA), Tissue-Transglutaminase (tTG)-IgA und Endomysiumantikörper (EmA)
 - Ein Screening auf IgA-Mangel sollte bei Erstmanifestation des T1D durchgeführt werden. Bei bestätigtem IgA-Mangel sollte das Screening mit IgG-spezifischen Tests (tTG-IgG und/oder Endomysium IgG Antikörper) durchgeführt werden
 - Danach nach 2 und 5 Jahren
 - Bei klinischen Symptomen oder erstgradigen Verwandten mit Zöliakie häufiger
 - Bei 2-mal positiven AK: Weiterleitung an einen pädiatrischen Gastroenterologen
- Regelmäßige Überprüfung der Haut, hier v. a. der Injektions-, Katheter- und Sensorstellen
- Ein Screening auf Vitamin-D-Mangel sollte, speziell in Risikogruppen, erwogen werden (zusätzliche Zöliakie, Hypothyreose, dunkle Haut, [2])
- Bestehen entsprechende klinische Zeichen, sollten ÄrztInnen an das mögliche Vorliegen eines Morbus Addison, einer Autoimmungastritis, einer rheumatoiden Arthritis oder einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) denken und eine weitere Abklärung durchführen.

ausbreitet. Die Patienten können die Hände in den Fingergelenken nicht strecken („prayer sign“). Die LJM wird nur mehr bei 4% der Jugendlichen mit T1D beobachtet. Der 4-fache Rückgang der Prävalenz zwischen den 1970er- und 1990er-Jahren ist wahrscheinlich auf die Verbesserung der metabolischen Einstellung zurückzuführen [2].

Knochen

Der T1D ist mit einer Osteoporose und einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert, obwohl es nur wenige Daten für junge Patienten mit T1D gibt. Ein abnormes Knochenwachstum (Knochendichte und -qualität) bei Patienten mit T1D dürfte multifaktoriell sein. Komorbiditäten, wie Zöliakie oder Hypothyreose, können die Knochengesundheit zusätzlich negativ beeinflussen, wobei das Ausmaß im Kindes- und Jugendalter noch unklar ist.

» Komorbiditäten bei T1D können die Knochengesundheit zusätzlich beeinträchtigen

Deshalb sollten Osteodensitometrien bei Risikopatienten (zusätzliche Zöliakie, Hypothyreose, dunkle Haut) mit langer Diabetesdauer im späten Jugendalter in Betracht gezogen werden. Ein Screening auf Vitamin D-Insuffizienz sollte speziell in Risikogruppen durchgeführt werden und bei Bestätigung eines Vitamin D-Mangels sollte laut Guidelines substituiert werden [2].

Zahngesundheit

Kinder und Jugendliche mit T1D haben, v. a. bei schlechter Stoffwechseleinstellung, ein erhöhtes Risiko für Zahnprobleme wie Gingivitis, Karies und orale Infektionen. Ursachen sind ein reduzierter Speichelfluss durch hohe Blutzuckerwerte und der vermehrte Bedarf an Süßigkeiten zur Therapie der Hypoglykämie. Deshalb sollte der regelmäßige Zahnarztbesuch Teil der Präventionsmaßnahmen sein, und Kinder, Jugendliche und deren Eltern sind diesbezüglich aufzuklären [2].

Fazit für die Praxis

- Beim Typ-1-Diabetes (T1D) treten sowohl physische als auch psychische Komorbiditäten auf.
- Die beiden häufigsten assoziierten Autoimmunerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit T1D sind die Autoimmunthyreoiditis und die Zöliakie, die oft asymptomatisch sind. Daher sollten regelmäßige Screeninguntersuchungen durchgeführt werden.
- Regelmäßige Messungen von Körperlänge und -gewicht und die Beurteilung der Pubertätsentwicklung sind empfohlen.

Einerseits können schlechtes Wachstum und eine verzögerte Pubertätsentwicklung bei schlechter Stoffwechselkontrolle auftreten oder auch ein Hinweis auf eine begleitende Hypothyreose oder Zöliakie sein. Andererseits kann es unter der Insulintherapie zu einer vermehrten Gewichtszunahme kommen.

- Der Blutdruck soll regelmäßig kontrolliert werden, um kardiovaskuläre Komplikationen frühzeitig zu detektieren und zu therapieren.
- Die Haut sollte regelmäßige v. a. im Bereich der Injektions- bzw. Katheter- und Sensorstellen untersucht werden.

Korrespondenzadresse**PD Dr. Elke Fröhlich-Reiterer**

Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz
Auenbruggerplatz 34/2, A-8036 Graz, Österreich
elke.froehlich-reiterer@medunigraz.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. E. Fröhlich-Reiterer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von der Autorin keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Eisenbarth GS, Gottlieb PA (2004) Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 350(20):2068–2079
2. Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, Holl RW, Kordonouri O, Knip M, Simmons K, Craig M (2018) Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 19(Suppl 27):275–286
3. Kordonouri O et al (2005) Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child* 90(4):411–414
4. Dost A, Rohrer TR, Fröhlich-Reiterer E, Bollow E, Karges B, Böckmann A, Hamann J, Holl RW (2015) DPV initiative and the German competence network diabetes mellitus, hyperthyroidism in 276 children and adolescents with type 1 diabetes from Germany and Austria. *Horm Res Paediatr* 84(3):190–198
5. Crone J et al (2003) Prevalence of celiac disease and follow-up of EMA in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 37(1):67–71
6. Fröhlich-Reiterer EE, Kaspers S, Hofer S et al (2011) Anthropometry, metabolic control and follow-up in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and biopsy proven celiac disease: longitudinal data from a German/Austrian multicenter survey. *J Pediatr* 158(4):589–593
7. Craig ME, Prinz N, Boyle CT, Campbell FM, Jones TW, Hofer SE, Simmons JH, Holman N, Tham E, Fröhlich-Reiterer E, DuBose S, Thornton H, King B, Maahs DM, Holl RW, Warner JT (2017) Australasian Diabetes Data Network (ADDN); T1D Exchange Clinic Network (T1DX); National Paediatric Diabetes Audit (NPDA) and the Royal College of Paediatrics and Child Health; Prospective Diabetes Follow-up Registry (DPV) initiative. Prevalence of celiac disease in 52,721 youth with type 1 diabetes: international comparison across three continents. *Diabetes Care* 40(8):1034–1040
8. Cerutti F et al (2004) Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. *Diabetes Care* 27(6):1294–1298
9. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Troncone R, Auricchio R, Castillejo G, Christensen R, Dolinsek J, Gillett P, Hróbjartsson A, Koltai T, Maki M, Nielsen SM, Popp A, Størdal K, Werkstetter K, Wessels M (2020) European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing Coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 70:141–157
10. Marsh MN, Crowe PT (1995) Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol* 9(2):273–293
11. Nagl K, Bollow E, Liptay S, Rosenbauer J, Koletzko S, Pappa A, Näge A, Fröhlich-Reiterer E, Döring C, Wolf J, Salfeld P, Prinz N (2019) Lower HbA1c in patients with type 1 diabetes and celiac disease who reached celiac-specific antibody-negativity-A multicenter DPV analysis. *Pediatr Diabetes* 20(8):1100–1109
12. Rohrer TR, Wolf J, Liptay S, Zimmer KP, Fröhlich-Reiterer E, Scheuing N, Marg W, Stern M, Kapellen TM, Hauffa BP, Wölfler J, Holl RW, DPV Initiative and the German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus (2015) Microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes and celiac disease: a multicenter longitudinal analysis of 56,514

Comorbidities of type 1 diabetes in childhood and adolescence

Type 1 diabetes (T1D) is one of the most common metabolic diseases in childhood. Comorbidities of T1D can be subdivided into physical and psychological comorbidities. This article deals with physical/organ-specific comorbidities. The association between T1D and other autoimmune diseases is well known. The most frequently associated autoimmune diseases in children and adolescents are autoimmune thyroiditis and celiac disease. As these are often asymptomatic, a regular screening for associated autoimmune thyroiditis and celiac disease should be carried out. Other comorbidities can affect the skin, anthropometric parameters, and bones. Regular monitoring of weight and height (using growth standards), pubertal development (Tanner stages), blood pressure (percentiles) and examination of skin (e.g. injection sites/catheter sites and sensor sites) are essential in the continuous care of children and adolescents with T1D.

Keywords

Autoimmune diseases · Celiac disease · Thyroid diseases · Skin · Body size · Type 1 diabetes

- patients from the German-Austrian DPV database. *Diabetes Care* 38(5):801–807
13. De Block CE et al (2001) Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 126(2):236–241
 14. Fröhlich-Reiterer E, Huber J, Katz H, Suppan E, Obermayer-Pietsch B, Deutschmann AA, Demel U, Acham-Roschitz B, Weinhandl G, Ambros-Rudolph C, Hauer A, Borkenstein MH (2011) Do children and adolescents with type 1 diabetes mellitus have a higher frequency of parietal cell antibodies compared to healthy controls? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52(5):558–562
 15. Jasser-Nitsche H, Bechtold-Dalla Pozza S, Binder E, Bollow E, Heidtmann B, Lee-Barkley YH, Raile K, de Sousa G, Schramm U, Holl RW (2021) Comorbidity of inflammatory bowel disease in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 110(4):1353–1358
 16. Donaghue KC et al (2003) Secular trends in growth in diabetes: are we winning? *Arch Dis Child* 88(2):151–154
 17. Holl RW et al (1998) Age at onset and long-term metabolic control affect height in type-1 diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 157(12):972–977
 18. Fröhlich-Reiterer EE, Rosenbauer J, Bechtold-Dalla Pozza S, Hofer SE, Schober E, Holl RW, DPV-Wiss Study Group and German BMBF Competence Networks Diabetes mellitus and Obesity. (2014) Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicenter survey. *Arch Dis Child* 99(8):738–743
 19. DuBose SN, Hermann JM, Tamborlane WV, Beck RW, Dost A, DiMeglio LA, Schwab KO, Holl RW, Hofer SE, Maahs DM (2015) Type 1 Diabetes Exchange Clinic Network and Diabetes Prospective Follow-up Registry. Obesity in Youth with Type 1 Diabetes in Germany, Austria, and the United States. *J Pediatr* 167(3):627–632