

Komplikationen bei Typ-1-Diabetes

Prävention und Behandlung im Kindes- und Jugendalter

Akute Stoffwechsellentgleisungen zeigen sich in Form der Hypoglykämie, der diabetischen Ketoazidose oder des hyperglykämischen hyperosmolaren Syndroms. Das Risiko für Folgeerkrankungen wächst exponentiell mit steigender langfristiger HbA_{1c}-Erhöhung. Dieser Beitrag bietet einen Überblick zur Prävention und Therapie von akuten Komplikationen bei Typ-1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter.

Von Eva Krähling und Martin Holder

Diabetes mellitus Typ 1 ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter (1). In Deutschland ist zirka 1 von 600 Kindern davon betroffen (2), das entspricht etwa auch dem Anteil der an Typ-1-Diabetes erkrankten Kinder und Jugendlichen in der Schweiz (3, 4). Mithilfe der in der Diabetestherapie heutzutage standardmässig angewandten Behandlungsformen der intensivierten konventionellen Insulintherapie beziehungsweise der Insulinpumpentherapie (CSII: continuous subcutaneous insulin infusion) ist eine flexible, auf den individuellen Tagesablauf der Kinder und Jugendlichen abgestimmte Therapie möglich. Allerdings können trotz intensiver Therapie sowohl akute Komplikationen als auch chronische Folgeerkrankungen auftreten.

Zu den akuten Stoffwechsellentgleisungen gehören schwere Hypoglykämien, anhaltende Hyperglykämien bis zur diabetischen Ketoazidose oder – bei schwerster Ausprägung – das diabetische Koma. Als Langzeitkomplikationen beziehungsweise Folgeerkrankungen treten die diabetische Mikroangiopathie (diabetische Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie) und die diabetische Makroangiopathie (Atherosklerose, koronare Herzkrankheit usw.) auf.

Bei Kindern und Jugendlichen führen meist die oben genannten Akutkomplikationen zur Konsultation des Pädiaters. Dieser Beitrag soll sich deshalb auf diese fokussieren. Aber auch die Folgeerkrankungen können bereits im Kindes- und Jugendalter beginnen, obwohl sich die Langzeitkomplikationen üblicherweise nicht vor dem Adoleszentenalter klinisch manifestieren (1). Auf eine detaillierte Darstellung der Folgeerkrankungen wird hier jedoch verzichtet.

Hypoglykämie

Das Ziel einer normnahen Blutzucker- beziehungsweise Glukoseeinstellung birgt das Risiko von Unterzuckerungen. Hypoglykämien sind die häufigsten Akutkomplikationen bei Diabetes (1). Die Hypoglykämie ist nicht einheitlich durch einen bestimmten Blutzuckerspiegel de-

finiert, da das Auftreten von Hypoglykämiesymptomen individuell sehr unterschiedlich sein kann (5, 6). Risikofaktoren für Hypoglykämien fasst die *Tabelle 1* zusammen. Entsprechend dem Expertenkonsens werden asymptomatische Hypoglykämien definiert als Blutzuckerwerte < 65 mg/dl (< 3,6 mmol/l) ohne Symptome einer neuroendokrinen Gegenregulation (7). Man unterscheidet zudem leichte von schweren Hypoglykämien.

Leichte Hypoglykämien sind solche, die vom Patienten beziehungsweise einer Betreuungsperson durch die Zufuhr schnell wirksamer Kohlenhydrate (je nach Blutzucker z. B. mit 0,5 bis etwa 2 Kohlenhydrateinheiten Traubenzucker oder Ähnlichem) behoben werden können.

Als schwere Hypoglykämien werden hingegen solche bezeichnet, die aufgrund der damit einhergehenden Be-

Wesentliches für die Praxis

- Akute Stoffwechsellentgleisungen zeigen sich in Form der Hypoglykämie, der diabetischen Ketoazidose oder des hyperglykämischen hyperosmolaren Syndroms.
- Durch Nutzung der CGM- und FGM-Systeme ist eine normnahe, «straffere», sichere und vorwärtsgerichtete Therapieanpassung möglich.
- Regelmässige altersentsprechende Schulungen der Kinder- und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 und ihrer Eltern beziehungsweise Betreuungspersonen zu Themen wie Hypoglykämien, diabetische Ketoazidose usw. durch ein interdisziplinäres Diabetesteam sind essenziell.
- Die diabetische Ketoazidose ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, und die Patienten sollen umgehend in einer spezialisierten Einrichtung von einem mit Kindern erfahrenen Diabetesteam behandelt werden.
- Aufklärungskampagnen und Schulungen zur diabetischen Ketoazidose tragen dazu bei, die Inzidenz der diabetischen Azidose zu senken.
- Nach neuesten internationalen Leitlinien soll der HbA_{1c}-Wert < 7 Prozent (< 53 mmol/l) betragen und die Glukosewerte > 70 % der Zeit im Zielbereich liegen.
- Das Risiko für Folgeerkrankungen steigt exponentiell mit steigender langfristiger HbA_{1c}-Erhöhung.

Tabelle 1:

Risikofaktoren für Hypoglykämien

- Kleinkindesalter
- Infekte mit weniger Appetit, Übelkeit, Erbrechen, Gastroenteritis
- Abweichungen vom täglichen Therapieregime (z. B. aussergewöhnliche sportliche Aktivität) und Complianceprobleme (z. B. Weglassen einer Mahlzeit)
- niedriger HbA_{1c}-Wert
- rezidivierende Hypoglykämien
- Hypoglykämiewahrnehmungsstörung
- Schlaf (55% der schweren Hypoglykämien treten während des Schlafens auf)
- assoziierte Erkrankungen (Zöliakie, Hypothyreose, Morbus Addison)

nach (1, 7)

wusstseinseinschränkung beziehungsweise eines Bewusstseinsverlustes oder eines hypoglykämischen Krampfanfalls nur unter Einsatz von Fremdhilfe behoben werden können.

Hypoglykämien sind die häufigsten Akutkomplikationen bei Diabetes.

Zur Behandlung schwerer Hypoglykämien kommen kohlenhydrathaltige zähflüssige Gele (z. B. Jubin-Zuckerlösung), die bukkal appliziert werden können, das insulinantagonistische Glukagon (Dosis: > 25 kg Körpergewicht [KG]: 1 mg = 1 Durchstechflasche; < 25 kg KG: 0,5 mg = ½ Durchstechflasche) oder Glukose intravenös zur Anwendung. Seit Kurzem steht auch ein nasales Glukagon (Baqsimi®) als sogenanntes Notfall-spray zur Verfügung.

Bei anhaltenden schweren Hypoglykämien ist ein bleibendes neurokognitives Defizit nicht auszuschliessen (1). Jedoch scheint eine Beeinträchtigung der kognitiven Entwicklung eher mit einer schlechten Stoffwechseleinstellung als mit schweren Hypoglykämien assoziiert zu sein

Eine diabetische Ketoazidose kann lebensgefährlich sein.

(6). In jedem Fall sind schwere Hypoglykämien häufig mit einer starken psychischen Belastung der Betroffenen und ihrer Familien und mit einer möglichen Beeinträchtigung der sozialen Integration verbunden (8). Durch häufige Blutzucker- beziehungsweise Glukosemessungen können Hypoglykämien erkannt und rechtzeitig behandelt werden.

Kontinuierliche Glukosemessung

Neben der konventionellen blutigen/kapillären Blutzuckermessung stehen Systeme zur Messung des Gewebeszuckers zur Verfügung. Es existieren verschiedene Systeme zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM: continuous glucose monitoring) beziehungsweise zur Flash-Glukose-Messung (FGM).

Bei den sogenannten Real-time-CGM-Systemen (rt-CGM) wird mithilfe eines subkutan liegenden Sensors, der an einen Transmitter gekoppelt ist, kontinuierlich ein Sensorglukosewert auf einem Lesegerät oder der Insulinpumpe angezeigt. Bei den FGM-Systemen wird der Gewebeglukosewert jeweils beim aktiven Abscannen oder Ablesen von einem ebenfalls subkutan liegenden Sensor

mithilfe eines speziellen Lesegeräts (z. B. FreeStyle Libre®) oder einer speziellen Handy-App angezeigt.

Beide Systeme ermöglichen zudem durch Nutzung von Alarmen die Meldung der Über- oder Unterschreitung von definierten Blutzuckergrenzwerten. Auch können die Systeme durch die Anzeige von Trendpfeilen die Einschätzung der Änderungsgeschwindigkeit des Gewebeglukosewerts erleichtern. Insbesondere bei Kombination mit der Insulinpumpentherapie können so durch eine prädiaktive Abschaltung der Insulinzufuhr bei vorausberechneter Hypoglykämie Unterzuckerungen vermindert oder gar vermieden werden. Aber auch die Nutzung mit der intensivierten konventionellen Insulintherapie ist möglich und stellt eine wirksame Massnahme zum frühzeitigen Erkennen von Hypo- und auch Hyperglykämien dar (1). Durch die Kombination der rtCGM-Systeme mit Insulinpumpen (z. B. der MiniMed™ 670G von Medtronic) kann zudem eine Erhöhung der Insulinzufuhr bei Hyperglykämien erfolgen. Somit wird durch die dynamische Anpassung der Insulinzufuhr an die Glukosewerte ein sogenanntes Hybrid-Closed-Loop-System ermöglicht (2).

Hypoglykämieschulung

Regelmässige altersentsprechende Schulungen der Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes und ihrer Eltern beziehungsweise Betreuungspersonen durch ein interdisziplinäres Diabetesteam sind essenziell. So können durch die Kenntnis der Zusammenhänge von Insulinwirkung, Nahrungszusammensetzung, körperlicher Aktivität, Hypoglykämiesymptomen und der entsprechenden Sensibilisierung Hypoglykämien erkannt und präventiv behandelt werden.

Diabetische Ketoazidose

Die diabetische Ketoazidose ist definiert als:

- Hyperglykämie (BZ > 200 mg/dl bzw. > 11 mmol/l)
- venöser pH < 7,3
- Bikarbonat < 15 mmol/l
- Ketonämie oder Ketonurie.

Risikofaktoren für das Auftreten einer diabetischen Ketoazidose fasst *Tabelle 2* zusammen. Das Ausmass der Azidose korreliert mit den klinischen Zeichen einer zunehmenden Dehydratation und der vertieften normofrequenten Atmung (Kussmaulatmung). Weitere typische Symptome sind Polydipsie, Polyurie, Gewichtsabnahme, Erbrechen, Bauchschmerzen (Pseudoappendizitis diabetica) sowie Kopfschmerzen und Zeichen der zentralnervösen Dysfunktion bis zum Koma.

Die diabetische Ketoazidose ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, und die Betroffenen sollen umgehend in einer spezialisierten Einrichtung von einem mit

Tabelle 2:

Risikofaktoren für das Auftreten einer diabetischen Ketoazidose

- weibliches Geschlecht
- mangelnde Sprachkenntnisse (Migranten)
- Infekte
- unregelmässige Insulinsubstitution
- schlechte Stoffwechseleinstellung (HbA_{1c} > 9%)
- psychische Instabilität (Pubertät, psychische Erkrankung)

nach (1, 7)

Stuttgarter Ketoazidose-Präventionskampagne

Mit Flyern und Plakaten in Kinder- und Jugendarztpraxen sowie im Rahmen der Schuleingangsuntersuchung (ESU) und mit regelmässiger Öffentlichkeitsarbeit lief in Stuttgart von 2015 bis 2017 eine Aufklärungskampagne über die diabetestypischen Symptome

- ständiger Durst
- häufiges Wasserlassen
- stetige Müdigkeit
- Gewichtsverlust.

Die Diagnose eines Typ-1-Diabetes erfolgte im Olgahospital, der einzigen Kinderklinik in Stuttgart. Als Vergleichszeitraum wurden die Jahre 2011 bis 2013 gewählt, 2014 diente der Vorbereitung.

Die vom Gesundheitsamt durchgeführte ESU findet 15 bis 24 Monate vor der Einschulung statt. Das mittlere Alter der Kinder beträgt zum Zeitpunkt der Untersuchung 4,5 Jahre. Im Interventionszeitraum wurden im Rahmen der ESU insgesamt 17 174 Kinder und ihre Familien über die 4 Warnzeichen eines Diabetes aufgeklärt. Bei einem Kind mit diabetestypischen Symptomen bei der ESU wurde der Typ-1-Diabetes ohne diabetische Azidose diagnostiziert.

Der Anteil der Kinder und Jugendlichen mit einer diabetischen Azidose bei Manifestation eines Typ-1-Diabetes war im Zeitraum der Kampagne mit 19 von 118 (16,1%) vs. 36 von 127 (28%) ($p = 0,2$) niedriger als zuvor. In allen Altersgruppen zeigte sich, dass die Anzahl der Stoffwechsellagen bei Auftreten der Erkrankung im Trend abgenommen hat (11).

Kindern erfahrenen Diabetesteam behandelt werden. Folgende Therapieziele sollen bei einer diabetischen Ketoazidose gemäss einem vorliegenden schriftlichen Behandlungsplan angestrebt werden:

- Kreislaufstabilisierung mit initialem Volumenbolus mit isotoner Lösung
- langsamer bilanzierter Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich
- langsame Normalisierung des Blutzuckers
- Ausgleich von Azidose und Ketose
- Vermeidung von Therapiekomplikationen (Hirnödem, Hypokaliämie, ausgeprägte Hypophosphatämie)
- Diagnose und Therapie auslösender Faktoren.

Die Mortalitätsrate bei diabetischer Ketoazidose ist zwar insgesamt gesunken, bei Vorliegen eines Hirnödems beträgt sie aber immer noch 21 bis 24 Prozent (9).

Diabetische Ketoazidose: Prävention

Aufklärungskampagnen und Patientenschulungen zur diabetischen Ketoazidose tragen dazu bei, ihre Inzidenz durch eine frühere Diagnosestellung zu senken (10). Das konnte zum Beispiel im Rahmen der Stuttgarter Ketoazidose-Präventionskampagne gezeigt werden (11) (siehe *Kasten*). Insbesondere hinsichtlich der steigenden jährlichen Inzidenzrate des Typ-1-Diabetes um 3 bis 4 Prozent (12) und weil der Inzidenzanstieg vor allem jüngere Altersgruppen (< 5 Jahren) (13) betrifft, die ein erhöhtes Risiko für eine diabetische Ketoazidose haben, ist eine frühzeitige Diagnosestellung essenziell.

Hyperglykämisches hyperosmolares Syndrom

Das hyperglykämische hyperosmolare Syndrom (HHS) ist in Deutschland im Kindes- und Jugendalter sehr selten. Meist tritt es im Rahmen eines zuvor nicht bekannten Diabetes mellitus Typ 2 bei stark übergewichtigen Kindern und Jugendlichen auf. Häufiger betroffen sind afroamerikanische Kinder. Das HHS ist folgendermassen definiert:

- Hyperglykämie > 600 mg/dl (> 3,3 mmol/l)
- arterieller pH > 7,3; venöser pH > 7,25
- Serumbikarbonat > 15 mmol/l

- geringe Ketonurie, fehlende oder milde Ketonämie (Serumhydroxybutyrat 1 +/- 0,2 mmol/l)
- Stupor oder Koma.

Es handelt sich also um einen hyperglykämischen hyperosmolaren Zustand ohne diabetische Ketoazidose. Das vorrangige Therapieziel ist die Flüssigkeitssubstitution, die analog zum Vorgehen bei der diabetischen Ketoazidose erfolgt. Beim Ausgleich der Hyperglykämie ist eine erhöhte Insulinempfindlichkeit zu beachten, die eine sehr vorsichtige Insulinsubstitution erfordert. Die Mortalitätsrate des HHS liegt mit zirka 73 Prozent deutlich über derjenigen der diabetischen Ketoazidose (14).

Stoffwechselkontrolle bei Diabetes

Eine möglichst normnahe glykämische Stoffwechseleinstellung hat zum Ziel, sowohl Akutkomplikationen als auch das Risiko für das Auftreten und die Progression von mikro- und makrovaskulären Erkrankungen zu reduzieren. Der HbA_{1c}-Wert beschreibt das durchschnittliche Blutglukoseniveau der letzten 6 bis 8 Wochen. Dieser Parameter ist zurzeit der einzige Messwert, für den als prädiktiven Faktor im Hinblick auf das Auftreten von Langzeitkomplikationen gesicherte Daten vorliegen (15). Die Qualität der Stoffwechseleinstellung wird wie folgt eingeteilt (16):

- optimale/gute Stoffwechseleinstellung: HbA_{1c} < 7,5 Prozent
- mässige/befriedigende Stoffwechseleinstellung: HbA_{1c} 7,5 bis 9 Prozent
- schlechte Stoffwechseleinstellung: HbA_{1c} > 9 Prozent.

Nach neuesten internationalen Leitlinien soll der HbA_{1c}-Wert < 7 Prozent (< 53 mmol/l) betragen (17). Er sollte bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mindestens alle 3 Monate gemessen werden. Das Risiko für Folgeerkrankungen wächst exponentiell mit steigender langfristiger HbA_{1c}-Erhöhung. Ausserdem scheint eher eine schlechte Stoffwechseleinstellung als schwere Hypoglykämien mit einer Beeinträchtigung der kognitiven Entwicklung assoziiert zu sein (6).

Allerdings erlaubt der HbA_{1c}-Wert keine Beurteilung der Glukosevariabilität, also der Frequenz und der Schwere von Hypo- und Hyperglykämien. Hierzu eignet sich die sogenannte Zeit im Zielbereich (time in range [TIR]), die als Blutzucker zwischen 70 und 180 mg/dl (3,9–10 mmol/l) definiert ist. Die TIR als Indikator für die Dauer der normo-, hypo- und hyperglykämischen Phasen gewinnt – insbesondere seit Einführung der rtCGM-Systeme – zunehmend an Bedeutung. Ziel ist eine TIR von > 70 Prozent der Glukosewerte (2, 18).

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Eva Krähling
Klinikum Stuttgart, Olgahospital
Abteilung für Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie, Pädiatrie 2
Kriegsbergstrasse 62, D-70174 Stuttgart
E-Mail: e.kraehling@klinikum-stuttgart.de

Interessenlage: Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag besteht.

Dieser Artikel erschien zuerst in der Zeitschrift *Kinderärztliche Praxis* 5/2020. Die Übernahme erfolgte mit freundlicher Genehmigung durch Autoren und Kirchheim-Verlag. Angaben zur Typ-1-Diabetes-Prävalenz in der Schweiz wurden durch die Redaktion der *PÄDIATRIE* ergänzt.

Literatur:

1. Neu A et al.: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter, AWMF-Registernummer 057–016. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2016;11:35–117.
2. Biester T et al.: Neues in der Therapie des Typ-1-Diabetes-mellitus im Kindes- und Jugendalter, *Monatsschr Kinderheilkd*. 2020;1:53–64.
3. Hess M et al.: Transition in der Diabetologie. *Pädiatrie*. 2019;5+6:19–21.
4. Schweizer Bundesamt für Statistik; Bevölkerungsstatistik, abgerufen am 26. Januar 2021.
5. Clarke W et al.: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2008;9:165–174.
6. Schoenle EJ et al.: Impaired intellectual development in children with Type 1 diabetes: association with HbA(1c), age at diagnosis and sex. *Diabetologia*. 2002;45:108–114.
7. Bartus B, Holder M: *Das Kinder-Diabetes-Buch. Glücklich groß werden mit Diabetes Typ 1*. Trias-Verlag, Stuttgart, 2014.
8. Nordfeldt S, Ludvigsson J: Fear and other disturbances of severe hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18(1):83–91.
9. Wolfsdorf JL et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:155–177.
10. Neu A, Datz N: Diabetische Ketoazidose bei Kindern und Jugendlichen. In: Hiort O, Danne T, Wabitsch M (Hrsg): *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*. Springer Berlin. 2019;177–182.
11. Holder M, Ehehalt S: Prävention der diabetischen Ketoazidose — Welche Maßnahmen stehen aktuell zur Verfügung? *Kinder- und Jugendmedizin*. 2020;20:31–36.
12. Ehehalt S et al.: Continuous rise in incidence of childhood Type 1 diabetes in Germany. *Diabet Med*. 2008;25(6):755–757.
13. Neu A et al.: Incidence of childhood type 1 diabetes in Germany: a nationwide survey over a period of ten years. *Pediatric Diabetes*. 2013;14:119.
14. Cochran JB et al.: Pediatric hyperglycemic hyperosmolar syndrome: diagnostic difficulties and high mortality rate. *Am J Emerg Med*. 2006;24(3):297–301.
15. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr*. 1994;125(2):177–188.
16. Holder M, von Sengbusch S: Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen: Stoffwechselkontrolle und Folgeerkrankungen. In: Hiort O, Danne T, Wabitsch M (Hrsg): *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*. Springer Berlin. 2020;183–195.
17. DiMeglio LA et al.: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:105–114.
18. Battelino T et al.: Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593–1603.