

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Lehrstuhl für Biofunktionalität der Lebensmittel

Frühkindliche metabolische und immunologische Prägung bei Kindern mit  
erhöhtem Typ 1 Diabetesrisiko

Maren Pflüger

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät Wissenschaftszentrum Weihenstephan für  
Ernährung, Landnutzung und Umwelt der Technischen Universität München zur Erlangung  
des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. M. Schemann  
Prüfer der Disseration: 1. Univ.-Prof. Dr. D. Haller  
2. apl. Prof. Dr. A.-G. Ziegler

Die Dissertation wurde am 12.05.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät Wissenschaftszentrum Weihenstephan für Ernährung, Landnutzung  
um Umwelt am 11.09.2010 angenommen.



---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Grundlagen .....</b>	<b>4</b>
2.1 Typ 1 Diabetes .....	4
2.2 Epidemiologische Kennzahlen des Typ 1 Diabetes.....	5
2.3 Immunologische und metabolische Prägung .....	6
2.4 Pathogenese des Typ 1 Diabetes.....	8
2.4.1 Zytokine .....	9
2.4.2 Diagnostische Marker der Inselautoimmunität bzw. des Typ 1 Diabetes .....	11
2.4.3 Genetischer und familiärer Hintergrund .....	12
2.4.4 Umweltfaktoren .....	13
2.4.4.1 Ernährungsfaktoren und Typ 1 Diabetes .....	15
2.4.4.2 Infektionen/ Impfungen und Typ 1 Diabetes .....	20
2.4.4.3 Gewicht und Entwicklung des Typ 1 Diabetes.....	22
<b>3. Studienpopulation und Methodik.....</b>	<b>23</b>
3.1 Studienpopulation .....	23
BABYDIAB-Studie .....	23
BABYDIÄT-Studie .....	24
3.2 Datenerhebung .....	26
Körpergewicht und -größe der Kinder .....	26
Schwangerschaftsdauer.....	27
Ernährung der Kinder .....	27
Stillen .....	27
Frühkindliche Ernährung .....	28
Erkrankungen und Medikamenteneinnahme .....	28
Sonstige Angaben .....	29
3.3 Analytische Methoden .....	30
3.3.1 Messung der Inselautoantikörper.....	30
3.3.2 Bestimmung des HLA- Genotypen (HLA- DR/ DQ).....	32
3.3.3 Bestimmung der Zytokinkonzentrationen von IL-4, IL-6 und IL-10 .....	32
3.4 Statistik .....	34
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>37</b>

4.1 Risiko für Inselautoimmunität bei Kindern von Müttern und Vätern mit Typ 1 Diabetes .....	37
4.2 Prä-, peri- und postnatale Faktoren in Abhängigkeit der maternalen Diabetes-erkrankung und deren Einfluss auf die Entwicklung von Inselautoimmunität .....	38
4.3 Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut von Kindern von Müttern und Vätern mit Typ 1 Diabetes .....	46
<i>Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut von Kindern in Abhängigkeit des HbA<sub>1c</sub> - Wertes der diabetischen Mutter</i> .....	48
4.4 Ernährung im ersten Lebensjahr bei Kindern aus Familien mit Typ 1 Diabetes ..	49
4.4.1 Einfluss des maternalen Diabetes und weiterer Faktoren auf die frühkindliche Ernährung der Kinder .....	51
4.4.2 Einfluss des Stillens auf die Gewichtsentwicklung im Alter von 6 und 12 Monaten der Kinder aus Familien mit Typ 1 Diabetes .....	54
4.4.3 Einfluss des maternalen Diabetes auf das Auftreten von gastrointestinalen Erkrankungen und Antibiotikabehandlung bei Kindern aus Familien mit Typ 1 Diabetes .....	55
4.4.4 Einfluss der frühkindlichen Ernährung und Antibiotikagabe auf die Entwicklung von Inselautoimmunität .....	56
4.5 Einfluss des maternalen Diabetes und anderer Faktoren auf die Gewichtsentwicklung von Kindern aus Familien mit Typ 1 Diabetes.....	58
4.5.1 Prävalenz und Prädiktoren von Übergewicht bei Kindern von Eltern mit Typ 1 Diabetes im Alter von 2-8 Jahren.....	60
4.5.2 Einfluss des Stillens und anderer Faktoren auf die Gewichtsentwicklung bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes .....	67
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>70</b>
5.1 Risiko für Inselautoimmunität bei Kindern von Müttern und Vätern mit Typ 1 Diabetes.....	71
5.2 Ernährung im ersten Lebensjahr bei Kindern aus Familien mit Typ 1 Diabetes ..	76
5.3 Einfluss des maternalen Diabetes und anderer Faktoren auf die Gewichtsentwicklung von Kindern aus Familien mit Typ 1 Diabetes.....	81
5.3.1 Prävalenz und Prädiktoren von Übergewicht bei Kindern von Müttern und Vätern mit Typ 1 Diabetes im Alter von 2-8 Jahren .....	81
5.3.2 Einfluss des Stillens und anderer Faktoren auf die Gewichtsentwicklung bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes .....	84

---

<b>6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung</b> .....	<b>87</b>
<b>7. Literatur</b> .....	<b>90</b>
<b>8. Anhang</b> .....	<b>110</b>
Fragebögen zur Datenerfassung .....	A1
Publikationsliste.....	A19
Danksagung .....	A22
Lebenslauf.....	A23

## Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Prä-, peri- und postnatale Faktoren in Abhängigkeit der maternalen Diabeteserkrankung.....	40
<b>Tabelle 2:</b> Einfluss von mütterlichen diabetes-assoziierten Faktoren auf das Risiko für die Entwicklung von Inselautoantikörpern bei Kindern von Müttern und Vätern mit Typ 1 Diabetes .....	42
<b>Tabelle 3:</b> Ernährungsempfehlungen im ersten Lebensjahr bei Kindern aus Familien mit Typ 1 Diabetes .....	50
<b>Tabelle 4:</b> Alter bei Einführung von Kuhmilch und Supplementierung mit Vitamin D und Fluor in Abhängigkeit einer Typ 1 Diabeteserkrankung der Mutter, des Alters der Mutter und des Rauchverhaltens der Mutter während der Schwangerschaft....	52
<b>Tabelle 5:</b> Größe und BMI bei Kindern, die mindestens 6 Monate voll gestillt und Kindern, die weniger als 6 Monate voll gestillt wurden .....	54
<b>Tabelle 6:</b> Auftreten von Fieber, gastrointestinalen Infektionen und Antibiotikabehandlung bei Kindern, die mindestens 6 Monate voll gestillt und Kindern, die weniger als 6 Monate voll gestillt wurden .....	56
<b>Tabelle 7:</b> Auftreten von gastrointestinalen Erkrankungen, Fieber und Behandlung mit Antibiotika bei Kindern mit und ohne Inselautoantikörper .....	58
<b>Tabelle 8:</b> Charakteristik der Studienpopulation zur Analyse der Gewichtsentwicklung mit 2, 5 und 8 Jahren .....	59
<b>Tabelle 9:</b> Einfluss der Diabeteserkrankung der Mutter, der Stilldauer, des Geburtsgewichtsstatus und des Alters der Mutter, des Geschlechts, des Rauchverhaltens der Mutter während der Schwangerschaft und des HLA-Genotypen auf die Entwicklung von Übergewicht bei Kindern der BABYDIAB-Studie im Alter von 2, 5 und 8 Jahren (univariate Analyse).....	62
<b>Tabelle 10:</b> Einfluss der Diabeteserkrankung der Mutter, der Stilldauer, der Geburtsgröße und des Alters der Mutter auf die Entwicklung von Übergewicht bei Kindern der BABYDIAB-Studie im Alter von 2, 5 und 8 Jahren (multivariate Analyse) .....	65
<b>Tabelle 11:</b> Risiko für Übergewicht mit 2 Jahren und 5 Jahren bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes in Abhängigkeit der Stilldauer.....	69

---

<b>Abbildung 1:</b> Einfluss verschiedener Umweltfaktoren auf die Entstehung des Typ 1 Diabetes .....	14
<b>Abbildung 2:</b> ELISA-Assay von IL-4, IL-6 und IL-10 .....	33
<b>Abbildung 3:</b> Kumulatives Risiko für die Entwicklung von Inselautoantikörpern (Abbildung 3a) und Inselautoantikörperinzidenz (Anzahl/100/Jahr) im Alter von 9 Monaten, 2 Jahren, 5 Jahren und 8 Jahren (Abbildung 3b) bei Kindern von Müttern und Vätern mit Typ 1 Diabetes.....	38
<b>Abbildung 4:</b> Kumulatives Risiko für die Entwicklung von Inselautoantikörpern in Abhängigkeit des Geburtsgewichtes (dargestellt als Tertile) und des HbA <sub>1c</sub> der Mutter während des letzten Schwangerschaftstrimesters bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes.....	45
<b>Abbildung 5:</b> Vergleich der Konzentrationen von IL-4, IL-6 und IL-10 (pg/ml) bei Kindern von diabetischen und nicht-diabetischen Müttern (Mittelwert gekennzeichnet).....	47
<b>Abbildung 6:</b> Konzentrationen von IL-10 (pg/ml) im Nabelschnurblut von Kindern diabetischer Mütter unter Berücksichtigung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes der Mütter (Median gekennzeichnet).....	48
<b>Abbildung 7:</b> Zeitpunkt der Einführung von Säuglingsmilch, Gemüse und Obst bei Kindern aus Familien mit Typ 1 Diabetes.....	50
<b>Abbildung 8:</b> Alter bei Einführung von fester Beikost in Abhängigkeit einer Typ 1 Diabeteserkrankung der Mutter (a), vom Alter der Mutter bei Geburt (b) und vom Rauchverhalten der Mutter während der Schwangerschaft (c).....	53
<b>Abbildung 9:</b> Kumulative Häufigkeit der Antibiotikagabe innerhalb des ersten Lebensjahres bei Kindern in Abhängigkeit der einer Typ 1 Diabeteserkrankung der Mutter.....	55
<b>Abbildung 10:</b> Kumulatives Risiko für die Entwicklung von Inselautoantikörpern in Abhängigkeit des Alters bei Einführung von Obst und/oder Gemüse (10a) und Formulanahrung (10b).....	57
<b>Abbildung 11:</b> Prävalenz von Übergewicht bei 2, 5, 8 jährigen Kinder mit einem erstgradigen Verwandten mit Typ 1 Diabetes in Abhängigkeit von der Stilldauer (A- volle Stilldauer; B- gesamte Stilldauer). Vergleich der Prävalenz von Übergewicht bei Kindern die nicht gestillt wurden (weiße Balken), Kinder, die für kurze Zeit (d.h. ≤4 Monate voll (A) und ≤6 Monate gesamt (B)) gestillt wurden (graue Balken) und Kinder, die lange (>4 Monate voll (A) und >6 Monate gesamt(B)) gestillt wurden (schwarze Balken).....	61
<b>Abbildung 12:</b> Verteilung der Gesamtstilldauer bei Mütter mit Typ 1 Diabetes.....	68

**Abkürzungsverzeichnis**

AGA	Appropriate for gestational age
BB	Biobreeding
BMI	Body mass index
CRP	C-reaktives Protein
DIARY	Diabetes Incidence Registry
DAISY	Diabetes Autoimmunity Study in the Young
DHA	Docosahexaenoic acid
DNA	Deoxyribonucleic acid
DIPP	Diabetes Prediction and Prevention Study
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EPA	Eicosapentaenoic acid
FKE	Forschungsinstitut für Kindernernährung
GADA	Glutamat-Decarboxylase
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HR	Hazard ratio
IA-2	Thyrosinphosphatase-homologe Protein IA-2
IAA	Insulinautoantikörper
IFN- $\gamma$	Interferon-Gamma
IgG	Immunglobulin G
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IQR	Interquartile range
KI	Konfidenzintervall
LGA	Large for gestational age
NIP	The Nutritional Intervention to Prevent Type 1 Diabetes Pilot Study
NOD	Non-obese diabetic
OR	Odds ratio
RBA	Radioliganden-Bindungsassay
SD	Standard derivation
SGA	Small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswoche
TEDDY	The Environmental Determinants of Diabetes in the Young
TNF- $\alpha/\beta$	Tumor-Nekrosis-Faktor- $\alpha/\beta$
TRIGR	Trial to reduce diabetes in the genetically at risk
T1D	Typ 1 Diabetes
UNICEF	United Nations International Children's Emergency Fund
WHO	World Healthy Organization
ZnT8	Zinktransporter 8

## 1. Einleitung

Der Typ 1 Diabetes ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Die Inzidenz des Typ 1 Diabetes hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. In Deutschland erkranken jedes Jahr 0,5% der Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen neu und die Tendenz ist weltweit steigend (Eehalt et al., 2008). Welche Ursachen dem Typ 1 Diabetes zugrunde liegen, ist bisher noch nicht eindeutig geklärt. Eine genetische und familiäre Prädisposition wird mit dem Auftreten des Typ 1 Diabetes in Verbindung gebracht. So haben Personen mit einem erstgradigen Verwandten ein zehnfach erhöhtes Risiko an Typ 1 Diabetes zu erkranken. Dabei konnte in Untersuchungen gezeigt werden, dass Kinder von Vätern mit Typ 1 Diabetes ein höheres Risiko haben ebenfalls zu erkranken als Kinder von Müttern mit Typ 1 Diabetes (Warram et al., 1984; Achenbach et al., 2005; Harjutsalo et al., 2006). Die Gründe für das unterschiedliche Typ 1 Diabetesrisiko zwischen Kindern von Müttern und Vätern mit Typ 1 Diabetes sind nicht ausreichend erforscht. Insbesondere ist unklar, ob Kinder von Vätern mit Typ 1 Diabetes auch häufiger Inselautoimmunität entwickeln und deshalb ein höheres Diabetesrisiko haben, oder ob die bestehende Inselautoimmunität häufiger zu einem manifesten Diabetes führt. Wahrscheinlich ist, dass neben der genetischen Disposition Umweltfaktoren eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes spielen. Da die Inselautoimmunität bereits sehr früh im Leben auftreten kann, wird Faktoren, die während der Schwangerschaft, unter der Geburt und in den ersten Monaten nach Geburt auf den kindlichen Organismus einwirken, eine immer größere Bedeutung zugesprochen. Aus diesem Grund ist auch anzunehmen, dass Faktoren, die in dieser frühen Lebensphase auf den Organismus einwirken für das unterschiedliche Typ 1 Diabetesrisiko bei Kindern von Müttern und Vätern mit Typ 1 Diabetes verantwortlich sind.

Aufgrund dieser Erkenntnisse sollen im ersten Teil der vorliegenden Arbeit folgende Fragen beantwortet werden:

1. Unterscheidet sich die Häufigkeit von Inselautoimmunität zwischen Kindern von Müttern und Vätern mit Typ 1 Diabetes?

2. Unterscheidet sich das Alter bei erstmaligem Auftreten von Inselautoimmunität zwischen Kindern von Müttern und Vätern mit Typ 1 Diabetes?
3. Welche prä-, peri- und postnatalen Faktoren werden durch die Typ 1 Diabeteserkrankung der Mutter beeinflusst bzw. verändert und welchen Einfluss haben diese veränderten Umweltfaktoren auf die Entwicklung von Inselautoimmunität bei Kindern von Müttern und Vätern mit Typ 1 Diabetes?
4. Gibt es Unterschiede im Zytokinprofil zwischen Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes und Kindern von Vätern mit Typ 1 Diabetes (und einer nicht-diabetischen Mutter) und welche Bedeutung haben plazentar von der Mutter auf das Kind übertragene pro- und anti-inflammatorische Zytokine bei der Entwicklung der Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes bei den Kindern?
5. Werden Kinder aus Familien mit Typ 1 Diabetes und insbesondere Kinder von Müttern mit Typ 1 Diabetes entsprechend der internationalen Empfehlungen zur Säuglings- und Kinderernährung ernährt? Welchen Einfluss haben verschiedene Nahrungsfaktoren auf die Gesundheit und körperliche Entwicklung der Kinder? Welchen Einfluss hat die frühkindliche Ernährung auf die Entwicklung von Inselautoimmunität?

Die Diabeteserkrankung der Mutter beeinflusst jedoch nicht nur das Typ 1 Diabetesrisiko der Kinder, sondern möglicherweise auch das Risiko für die Entstehung von Übergewicht und Typ 2 Diabetes im späteren Leben (Silverman et al., 1991; Plagemann et al., 1997; Rodrigues et al., 1998; Weiss et al., 2000; Dabelea et al., 2007). Vermutlich führt der hohe Glukosespiegel im Blutkreislauf der Mutter beim Kind zu einer zusätzlichen Insulinausschüttung, die ein vermehrtes Wachstum des Kindes verursacht (Freinkel, 1980). Eine Reihe von Studien zeigte, dass Kinder von diabetischen Müttern bei der Geburt ein höheres Geburtsgewicht aufwiesen als Kinder gesunder Mütter (Hillier et al., 2007; Hummel et al., 2007b). Es ist jedoch nicht eindeutig geklärt, welche Faktoren für die Entstehung von Übergewicht verantwortlich sind.

---

Deshalb werden im zweiten Teil der Arbeit folgende Fragen geklärt:

1. Welchen Einfluss hat die maternale Typ 1 Diabeteserkrankung und andere damit assoziierte Faktoren auf die Größe und Gewicht der Kinder bis zum Alter von 8 Jahren?
2. Ist das Risiko für Übergewicht bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes vom Stillverhalten der diabetischen Mutter abhängig?

Alle Fragestellungen wurden anhand der prospektiven Geburtskohortenstudien BABYDIAB und BABYDIÄT bearbeitet. Bei beiden Studien werden Kinder mit einem erhöhten familiären und/ oder genetischen Diabetesrisiko von Geburt an in dreimonatlichen (BABYDIÄT) bzw. in dreijährlichen Abständen (BABYDIAB) nachuntersucht und Inselautoantikörper, Umweltfaktoren und demographische Daten analysiert. Mit Hilfe dieser beiden prospektiven Studien werden in dieser Arbeit neue Erkenntnisse zur Pathogenese des Typ 1 Diabetes vorgestellt.

## 2. Grundlagen

### 2.1 Typ 1 Diabetes

Der Typ 1 Diabetes ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen, die bis heute noch nicht heilbar ist (Rewers et al., 2004). Es handelt sich um eine organspezifische Autoimmunerkrankung. Das heißt, dass sich das eigene Immunsystem gegen die Bauchspeicheldrüse richtet und dort gezielt die insulinproduzierenden  $\beta$ -Zellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas zerstört, wodurch es zu einem absoluten Insulinmangel kommt. Aufgrund der daraus resultierenden chronischen Hyperglykämie kommt es zu Langzeitschädigungen, Dysfunktionen und Versagen verschiedener Organe wie Augen, Nieren, Nerven, Herz und Blutgefäßen (WHO, 1999). Um den Insulinmangel zu beheben, ist eine lebenslange exogene Insulintherapie bei den Betroffenen notwendig. Der Typ 1 Diabetes tritt in der Regel akut auf mit plötzlich auftretenden Symptomen und Beschwerden. In einigen Fällen steht am Anfang der Erkrankung das diabetische Koma, eine ketoazidotische Stoffwechsellage, die mit Bewusstseinsverlust einhergeht. Zu den häufigsten Symptomen zum Zeitpunkt der Diagnose des Typ 1 Diabetes zählen erhöhte Blutzuckerwerte, Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust und Müdigkeit. Seltener wird von Bewusstseinsstörungen, Sehstörungen und Krämpfen in den Beinen berichtet (Neu et al., 2001a). Der Typ 1 Diabetes kann sich in jedem Alter manifestieren, er tritt jedoch bevorzugt in jüngeren Lebensjahren auf (Ziegler et al., 1999; Kimpimaki et al., 2001). Deshalb wurde der Typ 1 Diabetes früher auch juveniler oder jugendlicher Diabetes genannt.

## 2.2 Epidemiologische Kennzahlen des Typ 1 Diabetes

Weltweit leiden laut Hochrechnungen von 2007 246 Millionen Menschen am Diabetes mellitus (IDF, 2007). Wie viele Menschen davon an einem Typ 1 Diabetes erkrankt sind, ist nicht bekannt. Im Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2010 der Deutschen Diabetes-Union sind die neuesten Diabeteszahlen für Deutschland zu finden. Danach sind unter Berücksichtigung der Dunkelziffer ca. 10% der deutschen Bevölkerung von der Krankheit betroffen. 90% der Diabeteserkrankungen in Deutschland sind dem Typ 2 Diabetes zuzuordnen, die restlichen 5-10% zählen zum Typ 1 Diabetes (Hauner, 2009). Derzeit liegt die Prävalenz in Deutschland an einem Typ 1 Diabetes zu erkranken bei 0,5% (Eehalt et al., 2008). Unter den Betroffenen sind ungefähr 10000-15000 bzw. 25000 Kinder und Jugendliche unter 15 bzw. 20 Jahren und die Tendenz ist steigend (Rosenbauer et al., 2002a). Fast die Hälfte aller Betroffenen entwickelt den Typ 1 Diabetes bereits vor dem 20. Lebensjahr. Die höchsten Inzidenzraten wurden in der Altersstufe 10-14 Jahre beobachtet (Dabelea et al., 2007). Deshalb ist der Typ 1 Diabetes neben Asthma eine der häufigsten chronischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen.

Es liegen bisher nur wenige epidemiologische Daten zum Typ 1 Diabetes vor, die eine Schätzung der Prävalenz- und Inzidenzrate des Typ 1 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland zulassen. Aus dem ehemaligen Diabetesregister Ostdeutschlands stammen sehr zuverlässige Daten. In diesem Diabetesregister wurden von 1960 bis 1989 alle Neuerkrankungen, alle registrierten und verstorbenen Diabetiker, aufgeschlüsselt nach Alter, Geschlecht und Behandlungsart, jährlich erfasst. So konnten Michaelis et al. 9581 Neuerkrankungen im Alter von 0-19 Jahre zwischen 1960 und 1989 identifizieren. Bei den 0-14 jährigen Kindern und Jugendlichen wurde in dem Zeitraum 1985-1989 eine 7,38% (95 % CI 6,97-7,82) Inzidenzrate festgestellt. (Michaelis et al., 1993b; Michaelis et al., 1993a). Die DIARY Group Baden-Württemberg lieferte von 1987 bis 1998 Daten zur Diabeteshäufigkeit bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen der großen europäischen EURODIAB-Studie. Die durchschnittliche Neuerkrankungsrate lag bei Kindern unter 15 Jahren deutlich höher, bei 12,9% (CI 95 % 12,37- 13,37) (Neu et al. 2002). Zum jetzigen Zeitpunkt liegt in Deutschland die Inzidenzrate bei 14/100000 pro Jahr. Die vorhandenen Daten deuten auf einen jährlichen Anstieg der Inzidenz von 3-5% hin (Tuomilehto et al., 1999; Green and Patterson, 2001; 2006b; Eehalt et al., 2006). Diese Zunahme der Krankheitsfälle wurde nicht nur in Deutschland beobachtet. Die Inzidenz des Typ 1 Diabetes ist in letzten Jahren weltweit angestiegen und variiert

zwischen geographischen Regionen und Ländern (Michaelis et al., 1993a; Karvonen et al., 2000; Green and Patterson, 2001; Lammi et al., 2008). Die höchsten Inzidenzraten sind in Sardinien und Finnland zu finden ( $>40,9/100000$  pro Jahr in Finnland und  $38,8/100000$  pro Jahr in Sardinien)(Casu et al., 2004; 2006b). Neben der Zunahme wurde in epidemiologischen Studien eine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit und jahreszeitliche Schwankungen im Auftreten des Typ 1 Diabetes beobachtet (1988; Neu et al., 2001b; Rosenbauer et al., 2002b; 2006b; Ostman et al., 2008).

### **2.3 Immunologische und metabolische Prägung**

Unter metabolischer Prägung bzw. „metabolic imprinting and programming“ versteht man die bleibende Prägung von Stoffwechselfvorgängen durch Einflüsse während sensibler Phasen der Entwicklung. Bereits 1974 prägte der Mediziner Günther Dörner den Begriff “fetale Programmierung” für den Einfluss von pränatalen endokrinen Faktoren auf die Hirnentwicklung und Funktionsweise von Organen und Organsystemen im Erwachsenenalter (Dorner, 1975). Weltweit beschäftigen sich immer mehr Forscher und Wissenschaftler mit diesem Thema, da die Befunde darauf hinweisen, dass der frühkindlichen Prägung eine zentrale Bedeutung für die Entwicklung von chronischen Erkrankungen im späteren Leben wie z.B. Übergewicht, Diabetes, Krebs und kardiovaskulären Erkrankungen zukommt. So spielen Einflüsse, die bereits pränatal, aber auch in den ersten Lebensjahren wirken eine entscheidende Rolle. Die Prägung des fetalen Immunsystems erfolgt bereits sehr früh. Es ist bewiesen, dass bereits im letzten Schwangerschaftstrimester z.B. Allergene und Antigene die Plazentaschranke passieren und ins fetale Immunsystem gelangen und dort die Prägung bewirken. Nach der Geburt setzt sich die Maturation des Immunsystems fort und wird durch verschiedenste Faktoren beeinflusst. Auch beim Typ 1 Diabetes wird vermutet, dass pränatale Faktoren das Krankheitsrisiko beeinflussen. Interessanterweise haben Kinder von diabetischen Müttern ein signifikant geringeres Risiko, ebenfalls an Typ 1 Diabetes zu erkranken als Kinder diabetischer Väter (Warram et al., 1984; Harjutsalo et al., 2006). Vermutlich schützen Faktoren, die mit der Diabeteserkrankung der Mutter assoziiert sind, wie das intrauterine Milieu einer diabetischen Schwangerschaft, vor der Entwicklung von Inselautoimmunität und der Progression zum Diabetes. In Untersuchungen wurde gezeigt, dass sich eine Reihe von Variablen zwischen einer diabetischen und nicht-diabetischen Schwangerschaft

unterscheiden. So ist die Sectiorate, die Zahl der Früh- und Fehlgeburten und die Anzahl der während der Schwangerschaft rauchenden Frauen höher bei Frauen mit Typ 1 Diabetes. Des Weiteren sind Kinder diabetischer Mütter bei Geburt schwerer als Kinder von gesunden Frauen und Frauen mit Typ 1 Diabetes übertragen eigene diabetesspezifische Antikörper transplazentar auf ihre Kinder (Johnstone et al., 2006; Hummel et al., 2007a; Lapolla et al., 2008). Daten aus der eigenen Arbeitsgruppe haben bereits gezeigt, dass die plazentare Übertragung von mütterlichen Inselautoantikörpern gegen Glutamatdecarboxylase (GADA) und/ oder das Thyrosinphosphatase-homologe Protein IA2 einen protektiven Effekt auf die Entwicklung von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes bei den Kindern hat (Koczwara et al., 2004).

Aber auch Faktoren, die in den ersten Lebensmonaten auf das Neugeborene einwirken, wie z.B. die frühkindliche Ernährung, scheinen das Risiko für die Entwicklung von Inselautoimmunität bei den Kindern zu beeinflussen. So lassen Ergebnisse einiger Untersuchungen vermuten, dass die zu frühe Einführung von Nahrungsmitteln, wie z.B. Gluten, Getreide oder Beeren und Wurzelgemüse das Risiko für die Entwicklung von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes im späteren Alter erhöht (Norris et al., 2003; Ziegler et al., 2003; Virtanen et al., 2006). Weitere Ernährungsfaktoren, die in diesem Zusammenhang diskutiert werden sind: Stillen, Kuhmilch, Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren (Virtanen et al., 1991; Hypponen et al., 2001; Ziegler et al., 2003; Sipetic et al., 2005; Norris et al., 2007).

Die genauen Mechanismen der frühkindlichen Ernährung und späteren Entwicklung von Inselautoimmunität sind jedoch bislang nicht geklärt und stehen im Mittelpunkt einiger prospektiven Studien, wie z.B. BABYDIÄT-Studie und TEDDY-Studie (Schmid et al., 2004a; 2007b).

## 2.4 Pathogenese des Typ 1 Diabetes

Die dem Typ 1 Diabetes zugrunde liegenden Pathomechanismen sind bisher nicht vollständig geklärt. Gesichert ist, dass für die Entstehung des Typ 1 Diabetes das Zusammenwirken von prädisponierenden Genen, eine gestörte Immunregulation und exogene Faktoren begünstigend wirken. Es lassen sich bis zur klinischen Manifestation des Typ 1 Diabetes drei Phasen unterscheiden: Phase der genetischen Prädisposition, prädiabetische Phase und Phase der klinischen Erkrankung (Achenbach et al., 2007).

Bei genetisch prädisponierten Personen kommt es durch bestimmte, bisher noch unbekannte Umweltfaktoren zur Entstehung und Progression einer Autoimmunreaktion gegen die insulinproduzierenden  $\beta$ -Zellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas, die durch eine Infiltration der Langerhans'schen Inseln mit T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen charakterisiert ist (Insulitis) (Hanninen et al., 1992; Liblau et al., 1995). Die Konsequenz daraus ist eine Zerstörung der  $\beta$ -Zellen, die zur Abnahme der  $\beta$ -Zellmasse führt. Bei einem Verlust von 80-90% der Ausgangsmasse kommt es zur klinischen Manifestation der Erkrankung und anschließend zum vollständigem Verlust der noch verbliebenen  $\beta$ -Zellrestfunktion (Achenbach et al., 2007).

T-Lymphozyten spielen als Infiltrate eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Erkrankung. Eine Subpopulation der T-Lymphozyten, die CD4+-T-Zellen besitzen Effektorfunktion und führen zur Zerstörung der  $\beta$ -Zellen (Haskins and McDuffie, 1990). Die CD4+-T-Zellen können hinsichtlich ihrer Zytokinexpression in  $T_{H1}$ - und  $T_{H2}$ -Lymphozyten aufgeteilt werden, die gegenseitig antagonistisch wirken. Sie unterscheiden sich neben ihrer Zytokinproduktion in ihren Aufgaben.  $T_{H1}$ -Zellen produzieren pro-inflammatorische Zytokine wie z.B. Interleukin (IL)-2, Interferon-Gamma (IFN- $\gamma$ ), Tumor-Nekrosis-Faktor- $\beta$  (TNF- $\beta$ ) und  $T_{H2}$ -Zellen sezernieren unter anderem Interleukin (IL)-4, Interleukin (IL)-6 und Interleukin (IL)-10 (Mosmann et al., 1986; Abbas et al., 1996). Außerdem beeinflussen sie gegenseitig ihre Zytokinausschüttung. Zu den Aufgaben der  $T_{H1}$ -Zellen zählt die Aktivierung anderer T-Zellen und antigenpräsentierender Zellen wodurch eine zellvermittelte Immunantwort hervorgerufen wird. Die  $T_{H2}$ -Zellen lösen dagegen eine humorale Immunantwort aus, sie aktivieren B-Lymphozyten, die als Plasmazellen zur Freisetzung von Antikörpern führen (Sia, 2005). Eine Reihe von Studien lassen vermuten, dass aufgrund der unterschiedlichen und antagonistischen immunregulierenden Funktionen und

Zytokinproduktion, die  $T_{H1}$ -Zellen maßgeblich an der Entwicklung des Typ 1 Diabetes beteiligt sind und  $T_{H2}$ -Zellen möglicherweise einen protektiven Effekt auf die Entstehung des Typ 1 Diabetes haben (Rabinovitch and Suarez-Pinzon, 2007). Es wird angenommen, dass bei der Entwicklung der Inselautoimmunität bzw. des Typ 1 Diabetes das Gleichgewicht der  $T_{H1}$ - und  $T_{H2}$ -Lymphozyten verändert ist und die  $T_{H1}$ -Zellen dominieren (Castano and Eisenbarth, 1990; Liblau et al., 1995)

#### 2.4.1 Zytokine

Zytokine werden wie bereits erwähnt unter anderem von den  $T_{H1}$ - und  $T_{H2}$ -Lymphozyten produziert und wirken möglicherweise zytotoxisch auf die insulinproduzierenden  $\beta$ -Zellen (King, 2008). Bei Zytokinen handelt es sich um die wichtigsten Steuermoleküle des Immunsystems, sie dienen den Immunzellen als Botenstoffe und koordinieren die Kommunikation zwischen den Zellen des Immunsystem (Schooltink and Rose-John, 2002; King, 2008). Es sind heute mehr als 100 verschiedene Zytokine in ihrer Struktur bekannt (Oppenheim, 2001). Zytokine sind eine Gruppe von Proteinen bzw. Glykoproteinen, die aufgrund ihrer Funktionen in folgende Untergruppen eingeteilt werden: Interferone, Interleukine, Wachstumsfaktoren, Chemokine (Königshoff and Brandenburger, 2004; Klinke and Silbernagl, 2005). Sie können aber auch nach ihrer Wirkung während einer Immunantwort in anti- und proinflammatorische Zytokine eingeteilt werden. Die Interleukine sind hauptsächlich für die Regulation der Differenzierung und Proliferation immunkompetenter Zellen verantwortlich (Resch, 2003).

Im Folgenden werden die Funktionen von einigen wichtigen Interleukinen, die in der Diabetespathogenese diskutiert werden, genauer erläutert. Es sind bisher 30 verschiedene Interleukine in ihrer Struktur bekannt und es werden immer wieder neue Interleukine entdeckt (Schooltink and Rose-John, 2003).

##### Interleukin-1:

IL-1 ist ein pro-inflammatorisches Zytokin und wird von Makrophagen, B-Lymphozyten, Fibroblasten und Endothelzellen sezerniert. Die Aufgaben des Zytokins bestehen in der Stimulation der meisten Leukozytenarten, vor allem von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten, der Endothelaktivierung, dem Auslösen von Fieber und der Induktion von

Akut-Phase-Proteinen (z.B. CRP) in der Leber (Königshoff and Brandenburger, 2004; Klinke and Silbernagl, 2005).

#### Interleukin- 4:

IL-4 wird hauptsächlich von den T<sub>H2</sub>-Zellen und Mastzellen produziert. Es handelt sich um ein anti-inflammatorisches Zytokin. Es bewirkt in den T-Zellen eine Differenzierung in T<sub>H2</sub>-Zellen und hemmt die Aktivierung von T<sub>H1</sub>-Zellen, wodurch die Produktion der pro-inflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 und IL-8 vermindert wird (Schooltink and Rose-John, 2002). IL-4 ist darüber hinaus verantwortlich für die Aktivierung und Proliferation der B-Zellen und den Klassenwechsel von IgG auf IgE (Königshoff and Brandenburger, 2004).

#### Interleukin- 6

IL-6 wird neben den Immunzellen von verschiedenen Zelltypen wie Endothel- oder Epithelzellen und Fibroblasten gebildet (Blanco et al., 2008). Verschiedene Zytokine wie IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  und IL-3 bewirken ebenfalls die Produktion des Zytokins (Van Snick, 1990). IL-6 gehört zu den Zytokinen, die sowohl pro- als auch anti-inflammatorische Eigenschaften aufweisen (Blanco et al., 2008). So reguliert IL-6 die Akutphasenreaktion in der Leber und die Auslösung von Fieber und hemmt die Bildung der von den T<sub>H1</sub>-Zellen produzierten Zytokine IL-1 und TNF- $\alpha$ . Darüber hinaus bewirkt es die Produktion von anti-inflammatorischen Zytokinen der T<sub>H2</sub>-Zellen (Rincon et al., 1997) und regt die B-Zellen zur Proliferation von antikörperproduzierenden Zellen an (Klinke and Silbernagl, 2005; Blanco et al., 2008).

#### Interleukin- 10

IL-10 zählt wie IL-4 zu den anti-inflammatorischen Zytokinen und wird vor allem von T<sub>H2</sub>-Zellen, aber auch von B-Zellen und Makrophagen sezerniert. IL-10 inhibiert die Aktivität von T-Zellen, Monozyten und Makrophagen, reguliert Wachstum und Differenzierung von T- und B-Zellen, natürlichen Killer-Zellen und Mastzellen. Weitere anti-inflammatorische Wirkungen von IL-10 bestehen in der Hemmung der Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen wie TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-6 (Schooltink and Rose-John, 2002; Königshoff and Brandenburger, 2004; Klinke and Silbernagl, 2005).

Der Einfluss der einzelnen Zytokine auf die insulinproduzierenden  $\beta$ -Zellen ist bisher nicht eindeutig geklärt, da es sehr wenige Untersuchungen gibt, in denen das Zytokinprofil von Menschen betrachtet wurde, bei denen sich später ein Typ 1 Diabetes manifestiert hat oder bei einer Population mit einem erhöhten Typ 1 Diabetesrisiko (Bohmova et al., 2007; Eising et al., 2007; Nelson et al., 2007; Stechova et al., 2007). Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass die Gabe von  $T_{H2}$ -Zellen-produzierten Zytokinen IL-4 und IL-10 die Entstehung eines Typ 1 Diabetes in jungen prädiabetischen NOD-Mäusen (non-obese-diabetic) verhindert (Makino et al., 1980; Rapoport et al., 1993; Pennline et al., 1994; Mueller et al., 1996). Die Verabreichung von Zytokinen der  $T_{H1}$ -Zellen dagegen führte zur Entwicklung der Inselautoimmunität (Rabinovitch, 1994). Widersprüchliche Ergebnisse lieferten unter anderem Katz et al. und Wogensen et al. (Wogensen et al., 1994; Katz et al., 1995). Möglicherweise spielt ebenfalls die plazentare Übertragung von Zytokinen eine Rolle in der Pathogenese des Typ 1 Diabetes. Diese wirken eventuell modulatorisch auf das Immunsystem des Kindes und können dadurch die Entstehung bzw. Progression eines Autoimmunprozesses fördern oder verzögern. Beim Menschen deuten Untersuchungen daraufhin, dass im Nabelschnurblut von Kindern diabetischer Mütter im Gegensatz zu Kindern gesunder Mütter der Anteil der  $T_{H1}$ -Zellen und somit der  $T_{H1}$ -Zytokine deutlich erhöht sind (Holm et al., 2006). Es wird vermutet, dass eine frühe Aktivierung des fetalen Immunsystems zu einer frühen antigen-spezifischen immunologischen Toleranz führt, die möglicherweise vor der Entwicklung des Typ 1 Diabetes schützt.

#### 2.4.2 Diagnostische Marker der Inselautoimmunität bzw. des Typ 1 Diabetes

Eine Reihe von immunologischen und molekulargenetischen Tests ermöglichen eine frühe Diagnostik sowie eine Prädiktion des Typ 1 Diabetes bei Risikopersonen und auch der Allgemeinbevölkerung.

Die wichtigsten diagnostischen Marker sind die Inselautoantikörper. Hierbei handelt es sich um frühe Marker der Inselautoimmunität, die sich im peripheren Blut gegen die  $\beta$ -Zell-Antigene richten. In dem so genannten prädiabetischen Stadium sind diabetesspezifische Inselautoantikörper viele Jahre vor der Manifestation des Typ 1 Diabetes im kapillaren und venösen Blut nachweisbar. Die besten und wichtigsten diabetesspezifischen Inselautoantikörper sind gegen das Hormon (Pro)Insulin (IAA), gegen das Enzym Glutamat-Decarboxylase (GAD65), gegen Tyrosinphosphatase-

homologen Proteine IA-2 und IA-2 $\beta$  und gegen das Autoantigen Zink-Transporter 8 (ZnT8) gerichtet (Atkinson and Eisenbarth, 2001; Bingley et al., 2001; Wenzlau et al., 2007).

Aktivierete autoreaktive T-Lymphozyten spielen bisher keine große Rolle als diagnostische Marker des Typ 1 Diabetes. Sie sind zwar von Anfang an in dem Autoimmunprozess beteiligt, aber sie treten nur lokal im Rahmen der Insulitis auf, wodurch ein Nachweis im peripheren Blut mit den verfügbaren Methoden schwierig ist (Achenbach et al., 2007).

Bei dem HbA<sub>1c</sub>-Wert, ein Langzeitblutzuckerwert, handelt es sich um glykiertes Hämoglobin, wodurch die mittlere Blutglukosekonzentration der letzten 2-3 Monate ermittelt werden kann. Der Wert wird in Prozent angegeben und liegt bei Gesunden zwischen 4-6% (Weitgasser et al., 2006). Kurzfristige Anstiege des Blutzuckers werden nicht berücksichtigt, weshalb der HbA<sub>1c</sub> nicht als aussagekräftiger Marker zur Diagnose des Typ 1 Diabetes herangezogen wird.

Es wird aktuell diskutiert, ob erhöhte Konzentrationen von Zytokinen, z.B. IL-4, als diagnostische Marker herangezogen werden können, um die Entwicklung des Typ 1 Diabetes viele Jahre vor Ausbruch vorherzusagen (Eising et al., 2006). Außerdem wird vermutet, dass neben den oben erwähnten Betazell-Antigenen weitere Antigene im Autoimmunprozess des Typ 1 Diabetes von Bedeutung sind.

#### 2.4.3 Genetischer und familiärer Hintergrund

Genetische Faktoren spielen in der Pathogenese des Typ 1 Diabetes eine prädisponierende Rolle.

Das Risiko an einem Typ 1 Diabetes zu erkranken, liegt in Deutschland bei 0,5%. Das Risiko ist etwa 10fach höher, wenn bereits ein erstgradiger Verwandter (Mutter, Vater, Geschwisterkind) am Typ 1 Diabetes erkrankt ist. Untersuchungen deuten daraufhin, dass das Risiko zu erkranken von der Anzahl der Betroffenen in der Familie und dem Verwandtschaftsverhältnis abhängig ist. So haben Kinder von diabetischen Vätern ein eindeutig höheres Risiko als Kinder diabetischer Mütter (Warram et al., 1984; Ziegler et al., 1999). In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass Kinder mit einem an Typ 1 Diabetes erkrankten Geschwisterkind häufiger am Typ 1 Diabetes erkranken als Kinder mit einer diabetischen Mutter oder einem diabetischen Vater (Yu et al., 2002). In der BABYDIAB-

Studie konnte gezeigt werden, dass das Diabetesrisiko für Kinder signifikant steigt, wenn beide Elternteile oder ein Elternteil und ein Geschwisterkind erkrankt sind (Bonifacio et al., 2004).

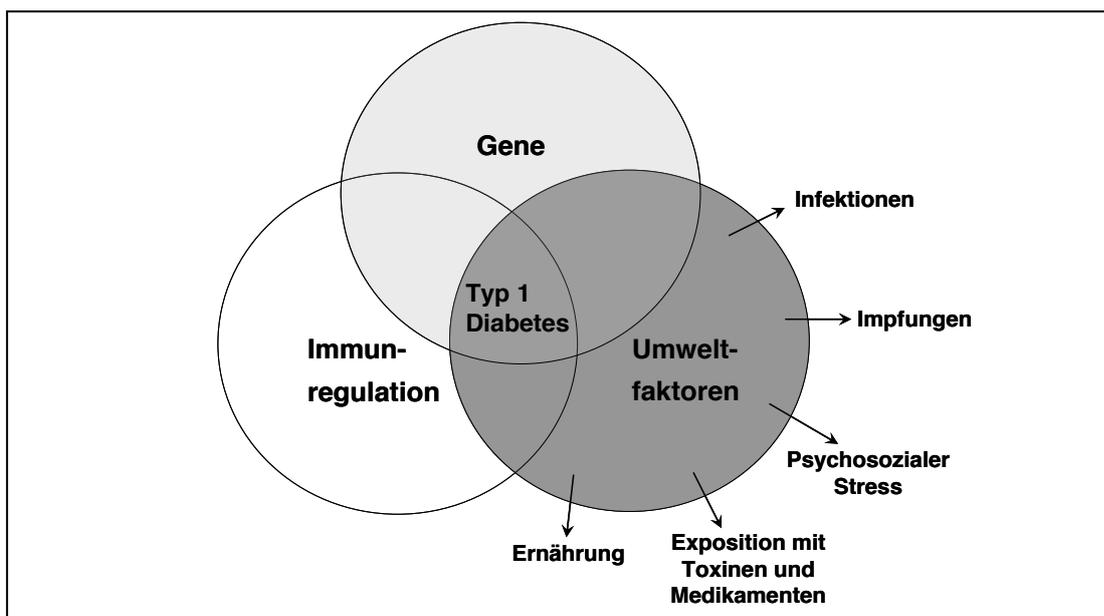
Neben der familiären Belastung wird die Entwicklung des Typ 1 Diabetes mit bestimmten Genen in Verbindung gebracht. Mittlerweile sind mehr als 20 verschiedene Gen-Loci bekannt, die mit dem Typ 1 Diabetes assoziiert sind. Das humane Leukozytenantigen (HLA) der Klasse II-Moleküle-HLA-DQ und -DR auf dem Chromosom 6p21.3 (IDDM1) ist am bedeutendsten und hat mit 45-50% den größten Einfluss auf die Diabetesentstehung. Neben dem IDDM1-Gen sind zum jetzigen Zeitpunkt der IDDM2 Locus auf Chromosom 11p15 (INS. Insulinpolymorphismus), IDDM12 Locus auf Chromosom 2q33 (CTLA-4 Gen- zytotoxisches T-Lymphozytenantigen), PTPN22 auf Chromosom 1p13, PTPN2 auf Chromosom 18p11, CD25 auf Chromosom 10p15, IFIH1 (MDA5) auf Chromosom 2q24, CD226 auf Chromosom 18q22 und Gene auf Chromosom 12q24, 16p13, 5p13, 20q13, 7q31 mit der Entwicklung des Typ 1 Diabetes assoziiert (Davies et al., 1994; Nistico et al., 1996; Pugliese et al., 1997; Wang et al., 2005; Todd et al., 2007).

50% der Erkrankten, die einen Typ 1 Diabetes in der Kindheit entwickeln, und 20-30% aller Erkrankten weisen den Genotyp HLA DRB1\*03-DQA1\*0501-DQB1\*02/DRB1\*04-DQA1\*0301-DQB1\*0302 (DR3/4) auf (Rewers et al., 1996; Walter et al., 2003). Dieser Genotyp wirkt sich neben dem Typ 1 Diabetes auch dispositionierend auf andere Autoimmunerkrankungen wie Zöliakie oder Morbus Addison aus. Ebenfalls mit einem erhöhten Diabetesrisiko assoziiert sind die folgenden HLA-Haplotypen: DRB1\*0301; DRB1\*0401; DQB1\*0201; DQB1\*0302; DQA1\*0501; DQA1\*0301 (Cerna, 2008). Es gibt aber auch Genotypen, die vor dem Ausbruch der Erkrankung schützen. Hierzu zählt der DRB1\*1601-DQA1\*01/DQB1\*0602 (Kockum et al., 1993; Eisenbarth, 2007).

#### 2.4.4 Umweltfaktoren

Da die genetische Veranlagung nicht in jedem Fall zur Entwicklung des Typ 1 Diabetes führt, wird vermutet, dass zusätzliche Auslöser bei der Krankheitsentstehung des Typ 1 Diabetes eine Rolle spielen. Dies beweisen auch Beobachtungsstudien bei monozygoten Zwillingen. Obwohl ein erhöhtes Auftreten bei eineigen Zwillingen beobachtet wurde, liegt die Konkordanz für die Entwicklung des Typ 1 Diabetes nur bei 40-65% (Barnett et

al., 1981; Castano and Eisenbarth, 1990; Hyttinen et al., 2003; Redondo et al., 2008). Die geographischen Unterschiede in den Inzidenzraten des Typ 1 Diabetes sind möglicherweise durch das Zusammenwirken von genetischen Faktoren, Lebensstil und Umweltfaktoren, die in den verschiedenen Regionen unterschiedlich stark ausgeprägt sind, zu erklären. Es werden vor allem Umweltfaktoren wie virale Infektionen und die frühkindliche Ernährung als exogene Trigger, aber auch als protektive Faktoren des Typ 1 Diabetes in den ersten Lebensjahren diskutiert (Abbildung 1). Prospektive Untersuchungen zur Entwicklung der Inselautoimmunität und des Typ 1 Diabetes lieferten entscheidende Hinweise, dass schon Umweltfaktoren in den ersten Lebensmonaten des Kindes die autoimmune Zerstörung der insulinproduzierenden  $\beta$ -Zellen verursachen, da Kinder, die vor der Pubertät einen Typ 1 Diabetes manifestieren, bereits innerhalb der ersten Lebensjahre erste Inselautoantikörper entwickeln (Ziegler et al., 1999; Barker et al., 2004; Hummel et al., 2004).



**Abbildung 1:** Einfluss verschiedener Umweltfaktoren auf die Entstehung des Typ 1 Diabetes

#### 2.4.4.1 Ernährungsfaktoren und Typ 1 Diabetes

Verschiedene tierexperimentelle und epidemiologische Studien weisen daraufhin, dass Ernährungsfaktoren wie z.B. Muttermilch, der Zeitpunkt des Zufütterns von Beikost und glutenhaltigen Produkten die Entstehung des Typ 1 Diabetes beeinflusst.

Nahrungsantigene sind als mögliche Auslöser der Inselautoimmunität aber auch als schützende Faktoren besonders interessant, da das noch nicht völlig ausgereifte darmassoziierte Immunsystem von Kindern mit verschiedenen Nahrungsfaktoren bereits in den ersten Lebensmonaten konfrontiert wird und die Permeabilität des Darms für Makromoleküle dann erhöht ist, wodurch eine Sensibilisierung gegen verschiedene Nahrungsantigene möglich ist. Beim Typ 1 Diabetes ist bekannt, dass die Darmpermeabilität der Betroffenen erhöht ist (Vaarala, 2002).

Im nachfolgenden Kapitel sollen Ergebnisse bisheriger Untersuchungen aufgezeigt werden, die den Einfluss verschiedener Ernährungsfaktoren, wie z.B. Stillen, Kuhmilch, Gluten, Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren auf die Entstehung von der Inselautoimmunität untersucht haben.

#### Muttermilch und Stillen

Die Muttermilch stellt die natürlichste Säuglingsnahrung dar und ist genau an den Nährstoffbedarf und das Wachstum jedes Neugeborenen angepasst. Die Muttermilch schützt den Säugling vor zahlreichen Infektionserkrankungen und wird auch positiv wirkend auf andere Erkrankungen eingeschätzt, da sie neben allen wichtigen Nährstoffen und Vitaminen auch Bestandteile wie Enzyme, Immunglobuline, Zytokine, Wachstumsfaktoren enthält, die die Entwicklung des Gastrointestinaltraktes und des noch unreifen Immunsystems unterstützen (Heinig and Dewey, 1996; Allen and Hector, 2005).

Laut wissenschaftlicher Empfehlungen der WHO sollen Säuglinge während der ersten sechs Monate ausschließlich (d.h. ohne Gabe von zusätzlicher Säuglingsmilchnahrung oder Flüssigkeit) gestillt werden. Anschließend kann nach Einführung der Beikost so lange weitergestillt werden, wie es Mutter und Kind möchten. Die WHO und UNICEF empfehlen sogar bis über das zweite Lebensjahr hinaus zu stillen (Dewey and Lutter, 2001; Kramer and Kakuma, 2002). Eigene Untersuchungen zum Stillverhalten haben gezeigt, dass Mütter mit Typ 1 Diabetes und Gestationsdiabetes ihre Kinder deutlich seltener und

kürzer stillen als gesunde Mütter (Hummel et al., 2008; Schoen et al., 2008). In einer dieser Auswertungen wurden Daten von 2000 Kindern ausgewertet. Kinder von Gestationsdiabetikerinnen wurden dabei nur in 73% der Fälle überhaupt gestillt, Kinder von Müttern mit Typ 1 Diabetes in 77% der Fälle, wohingegen 96% der Kinder gesunder Mütter gestillt wurden. Die mediane volle Stilldauer der Kindern der Gestationsdiabetikerinnen lag bei 9 Wochen, Mütter mit Typ 1 Diabetes stillten voll im Median 12 Wochen und gesunde Mütter stillten am längsten mit einer medianen vollen Stilldauer von 17 Wochen (Hummel et al., 2007c; Hummel et al., 2008). Gründe, die hierfür diskutiert werden, sind Schwierigkeiten bei der Stoffwechseleinstellung der Mutter während der Schwangerschaft und bei der Entbindung, wodurch es zu Komplikationen beim Kind kommen kann, die eine intensivmedizinische Betreuung erforderlich machen, sodass das Kind bereits nach der Geburt von der Mutter getrennt werden muss und somit ein erfolgreicher Beginn des Stillens nicht gewährleistet ist. Oftmals werden Frauen mit Diabetes per Sectio entbunden und die Schwangerschaften sind kürzer als bei gesunden Frauen, wodurch das Anlegen der Neugeborenen nicht sofort möglich ist.

Hinsichtlich der Typ 1 Diabetesentwicklung sind die Ergebnisse aus Untersuchungen, die den Einfluss des Stillens untersucht haben, kontrovers. Fall-Kontroll-Studien und prospektive Studien konnten bisher keinen Zusammenhang zwischen der Stilldauer und der Inselautoimmunität feststellen (Fort et al., 1986; Bodington et al., 1994; Couper et al., 1999; Hummel et al., 2000; Ziegler et al., 2003; Virtanen et al., 2006). Zum jetzigen Zeitpunkt lassen nur Ergebnisse einiger retrospektiver Studien vermuten, dass eine kurze Stilldauer mit einem erhöhten Diabetesrisiko assoziiert ist (Borch-Johnsen et al., 1984; Virtanen et al., 1991; Rosenbauer et al., 2007a). Das erhöhte Diabetesrisiko kann dadurch bedingt sein, dass Kinder, die kürzer gestillt werden, früher Beikost und Nahrungsfaktoren wie Gluten oder Kuhmilch bekommen, die in der Diskussion stehen diabetogene Eigenschaften zu haben. Bei gestillten Kinder werden unter anderem Immunglobuline von der Mutter übertragen, die zur Reifung des kindlichen Immunsystems führen und die  $\beta$ -Zellproliferation ist im Gegensatz zu nicht gestillten Kindern erhöht (Juto, 1985).

## Kuhmilch und Kuhmilchprodukte

Es wird ein möglicher Zusammenhang zwischen der frühen Exposition mit Kuhmilch und der Entwicklung der Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes diskutiert.

Untersuchungen bei NOD-Mäusen und BB-Ratten, den Tiermodellen des Typ 1 Diabetes, lassen Zusammenhänge zwischen der Gabe von Kuhmilch und der Diabetesentwicklung erkennen (Elliott et al., 1988; Scott, 1996; Karges et al., 1997). Ebenso wurde in einigen humanen epidemiologischen Studien bestätigt, dass die Gabe von Kuhmilch vor dem 3. Lebensmonat mit einem hohen Diabetesrisiko assoziiert ist (Gerstein, 1994; Verge et al., 1994; Sipetic et al., 2005). Eine Erklärung hierfür wäre, dass der Kuhmilch oder der auf Kuhmilch basierenden Säuglingsmilchnahrung bestimmte Bestandteile der Muttermilch wie Zytokine und Immunglobuline fehlen, die für die Reifung des Gastrointestinaltraktes und des Immunsystems notwendig sind (Kolb and Pozzilli, 1999). Der Zusammenhang zwischen der frühen Gabe von Kuhmilch und dem Typ 1 Diabetes, konnte jedoch in großen prospektiven Untersuchungen nicht bestätigt werden (Norris et al., 1996; Couper et al., 1999; Hummel et al., 2000). Derzeit wird in der groß angelegten TRIGR Studie („Trial to reduce diabetes in the genetically at risk“) bei Kindern mit einem erhöhten genetischen und familiären Typ 1 Diabetesrisiko geprüft, ob die Gabe von ausschließlich hoch hydrolysierten hypoallergenen oder herkömmlicher Säuglingsmilchnahrung auf Kuhmilchbasis die Entwicklung von Inselautoantikörpern unterschiedlich beeinflusst (Akerblom et al., 2005; 2007a).

## Gluten und getreidehaltige Produkte

Neben dem Kuhmilcheiweiß wird angenommen, dass Gluten diabetogene Eigenschaften aufweist (Ventura et al., 2000). Gluten ist das Speicherprotein im Weizen und in unterschiedlichen Konzentrationen auch in Hafer, Roggen, Dinkel, Gerste und weiteren Getreidesorten zu finden.

In mehreren tierexperimentellen Untersuchungen wurde eine Reduzierung der Diabetesinzidenz bei NOD-Mäusen beobachtet, die eine glutenfreie Diät erhielten bzw. eine Erhöhung der Inzidenz bei getreidehaltigen Diäten (Hoorfar et al., 1993; Funda et al., 1999; Schmid et al., 2004b). Im Rahmen der großen prospektiven Studien DAISY

(„Diabetes Autoimmunity Study in the Young“) in den USA und BABYDIAB in Deutschland wurde der Einfluss der erstmaligen Einführung von glutenhaltigen bzw. getreidehaltigen Lebensmitteln auf die Entwicklung der Inselautoimmunität bei Kindern mit genetischer Prädisposition für Typ 1 Diabetes untersucht. DAISY beobachtete 1183 Kinder mit einer genetischen oder familiären Prädisposition für den Typ 1 Diabetes von Geburt bis zum 4. Lebensjahr und im Rahmen der BABYDIAB-Studie wurden 1610 Kinder mit mindestens einem erstgradigen Verwandten mit Typ 1 Diabetes nachuntersucht. In beiden Studien zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für Inselautoimmunität bei Kindern, die Getreide bzw. Gluten bereits vor dem 3. bzw. 4. Lebensmonat erhielten. In der DAISY-Studie konnte weiterhin gezeigt werden, dass Kinder, die nach dem 6. Monat glutenhaltige Lebensmittel erhielten, ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung der Inselautoantikörper zeigten. Die BABYDIAB-Studie bestätigte dies nicht (Norris et al., 2003; Ziegler et al., 2003).

Aufbauend auf den Ergebnissen der BABYDIAB-Studie, wird seit 2001 in der Interventionsstudie BABYDIÄT geprüft, ob durch eine Vermeidung von glutenhaltigem Getreide und daraus hergestellten Produkten innerhalb des ersten Lebensjahres bei Kindern mit genetischem und familiärem Typ 1 Diabetesrisiko die Entstehung der Inselautoimmunität und des Typ 1 Diabetes verzögert oder sogar verhindert werden kann. Die 150 teilnehmenden Kinder werden entweder 6 Monate (gemäß den deutschen Ernährungsempfehlungen) oder im gesamten ersten Lebensjahr glutenfrei ernährt und bis zum 3. Lebensjahr engmaschig nachuntersucht. Die ersten Ergebnisse dieser Studie sind 2010 zu erwarten, da dann alle Kinder das dritte Lebensjahr vollendet haben (Schmid et al., 2004a).

### Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren

Es gibt auch Ernährungsfaktoren, die vor der Entwicklung der Inselautoimmunität schützen. Die aktive Form des Vitamin D (1,25-Dihydroxycholecalciferol, Calcitriol, Vitamin D3) und die in Fischöl enthaltenen Omega-3-Fettsäuren werden als protektive Faktoren für den Typ 1 Diabetes diskutiert.

Der genaue immunmodulierende Wirkmechanismus von Vitamin D ist bisher nicht genau geklärt. Es konnte bisher nur in einer großen prospektiven finnischen Studie ein direkter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Vitamin D und der späteren Entstehung des

Typ 1 Diabetes festgestellt werden. In dieser Studie wurden ca. 10000 Kleinkinder zwischen 1966 und 1997 untersucht. Eine Versorgung mit Vitamin D von 2000 IU pro Tag senkte das Diabetesrisiko um 80% (Hypponen et al., 2001).

Fischöl ist eine gute Quelle für Vitamin D. Daneben ist Fischöl auch reich an langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren, die möglicherweise das Immunsystem und die Entstehung der Inselautoimmunität und des Typ 1 Diabetes beeinflussen. Immunregulierende Eigenschaften werden vor allem bei den essentiellen Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und die Docosahexaensäure (DHA) diskutiert, indem sie die Eicosanoidsynthese, die Zytokinproduktion und die Lymphozytenfunktion beeinflussen (Elmadfa and Leitzmann, 1998). Im Rahmen der prospektiven DAISY-Studie war die Gabe von Omega-3-Fettsäuren bei Säuglingen mit einem erhöhten genetischen oder familiären Typ 1 Diabetesrisiko im ersten Lebensjahr mit einem geringeren Typ 1 Diabetesrisiko assoziiert (Norris et al., 2007). Stene et. al. haben in einer Fall-Kontroll-Studie den Einfluss von Fischölsupplementen während der Schwangerschaft auf die Entwicklung des Typ 1 Diabetes untersucht und festgestellt, dass eine Aufnahme von Fischöl während der Schwangerschaft das Risiko des Typ 1 Diabetes bei den Kindern deutlich mindert (Stene et al., 2000; Stene and Joner, 2003). Es ist aber nicht klar, ob die in Fischöl enthaltenen Omega-3-Fettsäuren oder das auch darin vorkommende Vitamin D für das geringere Auftreten des Typ 1 Diabetes verantwortlich ist. Gegenwärtig wird in den USA eine Studie namens NIP („The Nutritional Intervention to Prevent Type 1 Diabetes Pilot Study“) durchgeführt, die prüft, ob durch eine zusätzliche Gabe der Omega-3-Fettsäure DHA während der Schwangerschaft und frühen Kindheit die Entwicklung der Inselautoimmunität bei Kindern mit erhöhtem genetischen und familiären Typ 1 Diabetesrisiko beeinflusst wird (TrailNet, 2008).

#### Andere Ernährungsfaktoren

Im Rahmen der DIPP-Studie (Diabetes Prediction and Prevention Study) wurde festgestellt, dass auch andere Lebensmittel einen Einfluss auf die Entwicklung der Inselautoimmunität haben. In der finnischen Beobachtungsstudie wurde die frühe Einführung vor dem 4. Lebensmonat von Früchten, Beeren und Wurzelgemüse bei Kindern mit genetischer Prädisposition mit einem erhöhten Typ 1 Diabetesrisiko in

Verbindung gebracht (Virtanen et al., 2006). Die Autoren vermuten, dass in Lebensmitteln enthaltene natürliche Bestandteile, Giftstoffe oder die hohe Energieaufnahme durch Früchte und Beeren oxidativen Stress in den  $\beta$ -Zellen auslösen kann, wodurch die Inselautoimmunität induziert wird.

Folgende Ernährungsfaktoren werden ebenfalls als mögliche Einflussfaktoren für Inselautoimmunität diskutiert: Nitrat und Nitrit, Kaffee, Tee, Nicotinamide, Vitamin C und E und Zink (Siemiatycki et al., 1989; Dahlquist et al., 1990; Dahlquist, 1991; Elliott and Chase, 1991; Virtanen et al., 1994b; Virtanen et al., 1994a; Haglund et al., 1996; Lampeter et al., 1998; Knekt et al., 1999; Moltchanova et al., 2004).

#### 2.4.4.2 Infektionen/ Impfungen und Typ 1 Diabetes

Es wird angenommen, dass Impfungen und Infektionen eine Rolle in der Pathogenese des Typ 1 Diabetes spielen.

Folgende Viren sind bei Menschen möglicherweise mit dem Typ 1 Diabetes assoziiert: Enteroviren (Coxsackie A, B, Echovirus), Rötelviren, Rotarviren, Retroviren, Cytomegaloviren, Mumpsviren, Epstein-Barr-Viren, Varizellen-Zostar-Viren (Hyoty and Taylor, 2002; Honeyman, 2005; Lammi et al., 2005). Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen bei Ratten und Mäusen zeigten, dass verschiedene Mechanismen für die diabetogene Wirkung der Viren verantwortlich sein können. So werden z.B. eine direkte Zerstörung der  $\beta$ -Zellen durch Viren, eine Infektion der  $\beta$ -Zellen oder molekulare Mimikry als mögliche Mechanismen diskutiert.

Coxsackie B-Viren sind den Inselzellen in ihrer Struktur ähnlich und die molekulare Mimikry basiert auf einer partiellen Sequenzhomologie zwischen dem Coxsackievirus-B4 Protein P2C und dem Inselautoantikörper GAD65, weswegen vermutet wird, dass Enteroviren die Entstehung des Typ 1 Diabetes negativ beeinflussen. Doch die Ergebnisse bisheriger Untersuchungen sind widersprüchlich (Tuvemo et al., 1989; Lonrot et al., 2000; Fuchtenbusch et al., 2001; Robles and Eisenbarth, 2001; Hyoty and Taylor, 2002; Dotta et al., 2007; Jaidane and Hober, 2008). Gesichert dagegen ist die negative Assoziation zwischen kongenitalen Rötelinfektionen und dem Typ 1 Diabetes (Menser et al., 1978; Rubinstein et al., 1982; Ginsberg-Fellner et al., 1984). Neben einigen Untersuchungen konnte in der australischen BABYDIAB-Studie bei Kindern mit

erstgradigen Verwandten mit Typ 1 Diabetes ein Zusammenhang zwischen Rotaviren und der Entwicklung von Inselautoantikörpern gefunden werden (Ebringer and Wilson, 2000; Honeyman et al., 2000). Es sind aber in Zukunft weitere Untersuchungen notwendig, um die genauen Mechanismen und Einflüsse der Viren auf die Inselautoimmunität zu klären. Es läuft seit 2004 die internationale TEDDY-Studie („The Environmental Determinants of Diabetes in the Young“), die das Ziel verfolgt, Viren und Infektionen zu identifizieren, die den Immunprozess und die Progression des Typ 1 Diabetes beeinflussen (2007b). Zu erwähnen ist außerdem die Hygiene-Hypothese. Demnach führen Infektionen im frühen Lebensalter zur Entwicklung und Modulation des Immunsystems, wodurch das Risiko für Autoimmunerkrankungen wie dem Typ 1 Diabetes gesenkt wird. Da die Kinder heutzutage in sauberem und keimreduziertem Milieu mit modernen Sanitäreinrichtungen und Impfprogrammen aufwachsen, ist der Kontakt mit Bakterien und Viren geringer. Vorliegende Ergebnisse können diesen Zusammenhang aber nicht bestätigen (Gibbon et al., 1997; Gale, 2002; Cardwell et al., 2008).

Neben Viren werden Impfungen als Ursache für die steigende Inzidenz des Typ 1 Diabetes in den ersten Lebensjahren vermutet. Doch bisherige Studien konnten keinen kausalen Zusammenhang zwischen den Impfungen Röteln, Mumps, Masern, Hepatitis B, Varizellen, Poliomyelitis, Haemophilus Influenza, Diphtherie, Tetanus oder Pertussis im Kindesalter und einer erhöhten Diabeteshäufigkeit aufzeigen (Blom et al., 1991; Jefferson and Demicheli, 1998; Karvonen et al., 1999; Hummel et al., 2000; DeStefano et al., 2001; Hviid et al., 2004). In einer kürzlich veröffentlichten Studie aus Nordrhein-Westfalen wurde der Zusammenhang zwischen der Inzidenz des Typ 1 Diabetes im Alter von 0-14 Jahren und der Impfquote untersucht. Auch hier konnte kein Zusammenhang zwischen den Impfquoten der üblichen kindlichen Impfungen Poliomyelitis, Diphtherie, Tetanus, Masern, Mumps, Röteln, Pertussis und Tuberkulose und dem vermehrten Auftreten des Typ 1 Diabetes festgestellt werden (Rosenbauer et al., 2007b). Es wurde sogar berichtet, dass bestimmte Impfungen wie z.B. BCG-Impfung oder Hepatitis B vor der Entwicklung des Typ 1 Diabetes schützen sollen (Classen and Classen, 1996).

#### 2.4.4.3 Gewicht und Entwicklung des Typ 1 Diabetes

Aktuell wird diskutiert, ob ein Zusammenhang zwischen dem Wachstum im frühen Alter und der Entwicklung des Typ 1 Diabetes besteht und dadurch die steigende Inzidenz des Typ 1 Diabetes zu erklären ist.

Nach der Accelerator-Hypothese kann auch beim Typ 1 Diabetes ein erhöhtes Körpergewicht und Übergewicht die Ursache für immer früheres Auftreten der Erkrankung sein. Bekannt ist, dass Übergewicht neben genetischer Disposition, ungesunder Ernährung, mangelnder körperlicher Aktivität und höherem Lebensalter die Ursache des Typ 2 Diabetes ist (2006a). Es wird in der Hypothese sogar davon ausgegangen, dass der Typ 1 und der Typ 2 Diabetes dieselbe Erkrankung darstellen (Wilkin, 2001, 2007). Einem aktuellen Bericht von Lammi et al. zufolge nimmt nicht nur die Häufigkeit des Typ 1 Diabetes, sondern auch des Typ 2 Diabetes bei Kindern zu. Es wurde in der finnischen Population bei der Altersgruppe von 15-19-jährigen Personen von einer durchschnittlichen Zunahme des Typ 1 Diabetes von 15,9% und beim Typ 2 Diabetes von 7,9% pro Jahr berichtet (Lammi et al., 2007). In den letzten Jahren wurde der Typ 2 Diabetes immer häufiger bei stark übergewichtigen und familiär vorbelasteten Kindern und Jugendlichen diagnostiziert (Fagot-Campagna et al., 2000; Wabitsch et al., 2004; Haines et al., 2007). Einige Fall-Kontroll-Studien lieferten Ergebnisse, die den vermuteten Zusammenhang zwischen einem hohen Körpergewicht und dem erhöhten Risiko für den Typ 1 Diabetes bestätigen (Johansson et al., 1994; 2002; Pundziute-Lycka et al., 2004; Knerr et al., 2005; Dabelea et al., 2006; Knip et al., 2008). Andere Studien dagegen konnten diesen Zusammenhang nicht aufzeigen (Porter and Barrett, 2004; O'Connell et al., 2007). Veröffentlichungen der großen prospektiven Verlaufsstudien DAISY, BABYDIAB und DIPP, in denen Kinder mit erhöhtem genetischen und familiären Diabetesrisiko für viele Jahre nachuntersucht wurden, lieferten bisher keine Ergebnisse, die die inverse Assoziation zwischen hohem Körpergewicht und der Entwicklung der Inselautoimmunität stützen. In der australischen BABYDIAB-Studie konnte im Gegensatz zu den anderen großen Kohortenstudien gezeigt werden, dass eine Gewichtszunahme im frühen Alter bei Kindern mit einem erstgradigen Verwandten mit Typ 1 Diabetes das Risiko für die Entwicklung von Inselautoimmunität erhöht (Couper et al., 2009).

### 3. Studienpopulation und Methodik

#### 3.1 Studienpopulation

Die in dieser Arbeit bearbeiteten Fragestellungen wurden an der BABYDIAB- und BABYDIÄT-Studienpopulation untersucht. Nachfolgend werden diese beiden Studien beschrieben.

##### BABYDIAB-Studie

Bei der BABYDIAB-Studie handelt es sich um eine deutschlandweite groß angelegte prospektive Verlaufsstudie, die seit 1989 am Institut für Diabetesforschung in München unter Leitung von Frau Prof. Dr. Ziegler durchgeführt wird. Es werden Nachkommen von Müttern und/ oder Vätern mit Typ 1 Diabetes von Geburt an über einen Zeitraum von inzwischen 20 Lebensjahren beobachtet. Ziele der BABYDIAB-Studie sind die Identifizierung des Zeitpunktes der Entstehung von Inselautoimmunität, Charakterisierung der Entstehungsphase von Inselautoimmunität und Evaluierung des Zusammenhangs zwischen Inselautoimmunität und genetischen Risikomarkern sowie Umweltfaktoren. Im Rahmen der Studie wurden bei den teilnehmenden Kindern im Alter von 2 Jahren genetische Risikomarker (HLA-DR/DQ) bestimmt und bei Geburt, im Alter von 9 Monaten, 2, 5, 8, 11, 14, 17 und 20 Lebensjahren Inselautoantikörper gegen Insulin, GAD, IA-2A und ZnT8 gemessen. Informationen zur Ernährung und weiteren Umweltfaktoren wurden mit Hilfe von Fragebögen zu jeder Untersuchung, die von den Eltern ausgefüllt wurden, erhoben. Die Endpunkte der BABYDIAB-Studie sind die Entwicklung von Inselautoimmunität und die Entwicklung eines manifesten Typ 1 Diabetes bei den Kindern. Es wurden zwischen 1989 und 2000 1709 Kinder von Eltern mit einem Typ 1 Diabetes deutschlandweit rekrutiert. 1650 Kinder (810 Mädchen und 840 Jungen) wurden in die Studie eingeschlossen und haben mindestens an der Nachuntersuchung mit 9 Monaten teilgenommen. Bei allen Kindern werden aus jeder vorhandenen Blutprobe die oben genannten Inselautoantikörper bestimmt. Falls Inselautoantikörper auftreten sind die Untersuchungen halbjährlich bis jährlich geplant. Von den an der Studie teilnehmenden Kindern haben 1021 eine Mutter mit Typ 1 Diabetes, 603 einen Vater mit Typ 1 Diabetes und 26 haben zwei Elternteile mit Typ 1 Diabetes. Die teilnehmenden Kinder sind zum jetzigen Zeitpunkt im Median 9,0 Jahre (0,5-19,5 Jahre) nachbeobachtet. Die mittlere

Drop-out-Rate in der BABYDIAB-Studie liegt im Alter von 2 Jahren bei 7,5% und im Alter von 5 Jahren bei 14,6%. Bei 1462 Kindern wurde der HLA-Risikogenotyp bestimmt. 135 Kinder entwickelten mindestens einen Inselautoantikörper und 47 haben bisher einen Typ 1 Diabetes entwickelt.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und kann jederzeit von den Familien beendet werden. Es liegen von allen Familien Einverständniserklärungen vor. Die Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer (Nr. 95357) hat die Studie genehmigt und zugelassen.

#### BABYDIÄT-Studie

Seit 2000 wird das Nachfolgeprojekt von BABYDIAB, die BABYDIÄT-Studie, am Institut für Diabetesforschung durchgeführt. BABYDIÄT ist eine prospektive Studie zur Primärprävention des Typ 1 Diabetes und untersucht Neugeborene von Müttern, Vätern und Geschwisterkindern mit Typ 1 Diabetes und den HLA-Risikogenotypen:

DRB1\*03-DQA1\*0501-DQB1\*0201/DRB1\*04-DQA1\*0301-DQB1\*0302;

DRB1\*04-DQA1\*0301-BQB1\*0302/DRB1\*04-DQA1\*0301-DQB1\*0302 oder

DRB1\*03-DQA1\*0501-DQB1\*0201/DRB1\*03-DQA1\*0501-DQB1\*0201.

In der Studie wird der Einfluss einer diätetischen Intervention (glutenfreie Ernährung innerhalb der ersten 6 oder 12 Monate) auf die Entstehung von Inselautoimmunität und Zöliakie-assoziiierter Autoimmunität und auf die Entwicklung eines manifesten Typ 1 Diabetes untersucht. Ein weiteres Ziel der Studie ist die Identifizierung von pathogenetischen Faktoren, die den Autoimmunprozess beeinflussen. Die Kinder durften für eine Teilnahme nicht älter als 3 Monate sein und mussten einen der oben gelisteten Genotypen aufweisen. Der Endpunkt der Studie ist die Entwicklung von Inselautoimmunität bzw. die klinische Manifestation des Typ 1 Diabetes.

Die Rekrutierung der BABYDIÄT-Studie erfolgte in ganz Deutschland, begann 2000 und endete 2006. Bei insgesamt 1168 Kindern mit einem oder mehreren erstgradigen Verwandten wurden die genetischen HLA-Genotypen bei Geburt oder während der ersten drei Lebensmonate bestimmt. 169 (14,5%) Kinder erfüllten die Einschlusskriterien und 150 (88,7%) Familien entschieden sich für eine Teilnahme an der Studie. Von diesen Kindern (83 Mädchen, 67 Jungen) haben 61 eine Mutter mit Typ 1 Diabetes, 48 einen Vater mit Typ 1 Diabetes, 19 ein Geschwisterkind mit Typ 1 Diabetes und 22 Kinder haben zwei erstgradig Verwandte mit Typ 1 Diabetes. Bei den teilnehmenden Kindern

werden alle 3 Monate bis zum 3. Lebensjahr in dreimonatlichen Abständen Blut-, Stuhl- und Urinproben gesammelt, um Inselautoantikörper (IAA, GAD, IA2A), Antikörpersubklassen, Epitope, T-Zellreaktivität gegen diabetespezifische Antigene, Impfantigene, Nahrungsmittelantigene sowie virale (Coxsackie-Viren, Rotaviren) oder bakterielle Erreger als mögliche Auslöser der Autoimmunreaktion zu bestimmen. Zusätzlich werden von den Eltern 3-Tagesernährungsprotokolle geschrieben, die zur statistischen Auswertung des Lebensmittelverzehr und der Energie- und Nährstoffzufuhr dienen. Daten über neu eingeführte Nahrungsmittel, Stillgewohnheiten, Säuglingsmilchnahrungen, auftretende Erkrankungen und verabreichte Medikamente werden täglich anhand von Wochenprotokollen erfasst und im Alter von 3, 12 und 24 Monaten werden demographische Faktoren und familiengeschichtliche Daten abgefragt. Die mediane Nachbeobachtungszeit liegt zum Zeitpunkt dieser Auswertung bei 2,3 Jahren (0,3-6,3 Jahre). Einige Familien (7%) beendeten die Teilnahme an der Studie vorzeitig. Insgesamt sind bei 101 Kindern die engmaschigen Nachuntersuchungen bis zum 3. Lebensjahr zum Zeitpunkt dieser Auswertungen abgeschlossen. Bei Kindern, die einen HLA-Genotyp aufweisen, der nicht mit einem hohen Typ 1 Diabetesrisiko assoziiert ist, werden im Alter von 2, 5, 8 und 11 Jahren und anschließend alle 3 Jahre die diabetes-assoziierten Inselautoantikörper bestimmt und Informationen zu Körpergröße und -gewicht der Kinder erfasst.

Die Genehmigung der BABYDIÄT-Studie erfolgte durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität (Nr. 329/ 00).

### 3.2 Datenerhebung

#### Körpergewicht und -größe der Kinder

Im Rahmen der BABYDIAB-Studie wurden Daten zur Körpergröße und Körpergewicht der Kinder bei Geburt, im Alter von 9 Monaten, 2 Jahren und anschließend alle 3 Jahre mit Hilfe von Fragebögen erfasst oder aus Untersuchungsheften der Vorsorgeuntersuchungen U1 bis U9 der Kinder entnommen. In der BABYDIÄT-Studie wurden die Informationen zur Größe und Gewicht der Kinder jährlich anhand von Fragebögen ermittelt und aus Untersuchungsheften der Vorsorgeuntersuchungen entnommen. Diese anthropometrischen Messungen wurden von den jeweils behandelnden Kinderärzten oder geschultem Personal zum Zeitpunkt der Geburt oder im Rahmen der regelmäßigen klinischen Untersuchungen durchgeführt.

Das Geburtsgewicht wurde für das Geschlecht des Kindes und für die Schwangerschaftsdauer korrigiert und als Perzentile der Referenzpopulation, ermittelt durch das Deutsche Geburtsregister, angegeben (Voigt et al., 1996). Kinder mit Geburtsgewichtspersentilen  $<10$  galten als „small for gestational age“ (SGA) und Kinder mit Geburtsgewichtspersentilen  $>90$  wurden als „large for gestational age“ (LGA) klassifiziert. „Appropriate for gestational age“ (AGA) waren alle Kinder mit einer Geburtsgewichtspersentile  $\geq 10$  und  $\leq 90$ , die in der Auswertung als Referenzgruppe genommen wurden. In dieser Auswertung wurde das Geburtsgewicht auch als Z-Score angegeben. Die Berechnung des Z-Scores ist eine gängige statistische Methode und gibt eine einheitenlose Zahl zwischen -2 und 2 an. Diese Zahl stellt den Abstand der Messgröße vom Mittelwert aller Messwerte in Standardabweichungen dar.

Mit Hilfe der Körpergröße und des Körpergewichts wurde der BMI berechnet und dargestellt als Perzentile, die alters- und geschlechtsspezifisch nach der deutschen Referenzpopulation nach Kromeyer-Hauschild korrigiert wurde (Kromeyer-Hauschild et al. 2001). Kinder wurden als übergewichtig klassifiziert, wenn der BMI höher lag als der BMI von 90% der Kinder der Referenzgruppe ( $\text{BMI} \geq 90.$  Perzentile).

## Schwangerschaftsdauer

Informationen zur Schwangerschaftsdauer stammen aus den Untersuchungsheften der Kinder. Die Schwangerschaftsdauer in Wochen (SSW) wurde ab dem ersten Tag der letzten Menstruation berechnet. Kinder, die vor der Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche geboren sind, wurden als Frühgeburten klassifiziert.

## Ernährung der Kinder

### Stillen

Daten zur Stilldauer wurden bei den Kindern der BABYDIAB-Studie aus Fragebögen entnommen, die die Eltern im Alter der Kinder von 9 Monaten und 2 Jahren ausfüllten.

Von Familien, die mit ihren Kindern an der BABYDIÄT teilnehmen, wurde ein Geburtsfragebogen ausgefüllt, der Fragen zur vollen und gesamten Stilldauer enthielt. Falls die Kinder nicht gestillt wurden, wurde der genaue Zeitpunkt der Einführung anderer Lebensmittel außer der Muttermilch erfasst. Im Alter der Kinder von 3 Monaten wurde in einem Interview die Ernährung der Kinder und Änderungen des Stillverhaltens abgefragt. Ab dem dritten Lebensmonat wurden die Eltern gebeten die Gabe von Muttermilch bzw. Änderungen im Stillverhalten in Wochenprotokolle anzugeben.

Das Stillen wurde nach den WHO-Kriterien als Vollstillen definiert, wenn die Kinder Muttermilch mit oder ohne zusätzliche Gabe von Wasser oder Getränken auf Wasserbasis, Vitamine und Medikamente, aber keine Formulanahrung, Milch oder Beikost erhielten (2006c). Als gesamte Stilldauer galt der Zeitraum in dem die Kinder Muttermilch bekamen unabhängig davon, ob schon Beikost eingeführt wurde. Um den Einfluss des Stillens auf das Übergewicht zu untersuchen, wurde die Gruppe der nie gestillten Kinder für alle Berechnungen als Referenz genommen.

Das Vollstillen wurde in folgende Kategorien eingeteilt: weniger als 4 Monate voll gestillt,  $\geq$  als 4 Monate voll gestillt und gar nicht gestillt.

Diese Kategorien wurden gewählt, weil die nationale Stillkommission zu dem Zeitpunkt als die Kinder in die Studie eingeschlossen wurden, empfohlen hat, 4-6 Monate voll zu stillen. Die neuesten Stillempfehlungen zur ausschließlichen Stilldauer der Nationalen Stillkommission und der WHO lauten Neugeborene 6 Monate voll zu stillen.

Für die gesamte Stilldauer wurden ebenfalls Kategorien gebildet: weniger als 1 Monat (4 Wochen), 1-3 Monate (4-11 Wochen), 3-6 Monate (12-25 Wochen) und 6 Monate (26 Wochen) und länger.

#### Frühkindliche Ernährung

Mittels eines Fragebogens bei Geburt der Kinder wurde bereits nach der Gabe von Formulanahrungen und zusätzlichen Getränken gefragt. Weitere Informationen zur Ernährung der Kinder wurden während eines Interviews im Alter von 3 Monaten erfasst. Das Augenmerk richtete sich hierbei auf die Zufütterung mit Säuglingsmilchnahrung, Kuhmilch, Fisch, glutenfreiem- und glutenhaltigem Getreide, Vitamine- und Mineralstoffpräparate. Ab dem dritten Lebensmonat bis zum Alter von 18 Monaten dokumentierten die Eltern mittels Wochenprotokollen die Gabe weiterer Nahrungsmittel, Vitamine und Mineralstoffe. Es wurden nicht die Mengen angegeben, sondern nur die Tage an dem das Kind diese Nahrungsmittel bekommen hat. So konnte der genaue Zeitpunkt folgender Nahrungsmittel, Vitamine und Mineralstoffe bestimmt werden: industrielle Säuglingsmilch, industrielle Breimahlzeiten, glutenfreies- und glutenhaltiges Getreide, Kartoffeln, Gemüse, Obst, Fleisch oder Wurst, Fisch, Hühnerfleisch, Sojaprodukte, Kuhmilchprodukte, Süßigkeiten, Fluor- und Vitamin D-Tabletten und Jodid.

Alle drei Monate bis zum 12. Lebensmonat und anschließend halbjährlich bis zum 3. Lebensjahr wurde der Verzehr der Nahrungsmittel tagebuchähnlich in einem 3-Tagesernährungsprotokoll dokumentiert. Die Eltern der Kinder notierten in drei aufeinanderfolgenden Tagen alle verzehrten Lebensmittel, Getränke, Vitamin- und Mineralstoffpräparate und Medikamente. Der Ort und der Zeitpunkt der Mahlzeit wurde angegeben und die Mengen der Lebensmittel genau gewogen und gemessen, um den Lebensmittelverzehr und die Energie- und Nährstoffzufuhr auszuwerten.

#### Erkrankungen und Medikamenteneinnahme

Informationen zu Erkrankungen und damit zusammenhängende Medikamentengabe in den ersten 3 Lebensmonaten der Kinder wurden im 3-Monatsinterview abgefragt. So wurde direkt nach Fieber, Durchfall, Erbrechen, Verstopfung, Mittelohrentzündung, Asthma und Neurodermitis gefragt. Weiterhin wurde die Krankheitsdauer, damit verbundener Arztbesuch und Medikamentengabe ermittelt. Ab dem 3. Lebensmonat bis zum 3. Lebensjahr protokollierten die Eltern mit Hilfe von Wochenprotokollen die Erkrankungen

und verabreichten Medikamente. Sie wurden gebeten täglich diese Wochenprotolle zu führen. Falls Erkrankungen auftraten wurde die genaue Diagnose, die Anzahl der Krankheitstage, ob zusätzlich Fieber auftrat, ein Arztbesuch stattfand und den Namen des verabreichten Medikaments bzw. Wirkstoffs notiert. Weiterhin sollten die Familien die Gabe von Vitaminen, Mineralstoffen und Zusätzen wie Fischölkapseln notieren.

Fieber wurde definiert als eine Körpertemperatur über 38 °C.

Jährlich wird mit Fragebögen nach dem bisherigen Auftreten von Typ 1 Diabetes, Typ 2 Diabetes, Zöliakie, Schilddrüsenerkrankungen, Morbus Addison, Perniciöse, Vitiligo, juvenile Arthritis, Multiple Sklerose, Neurodermitis, Asthma, Mittelohrentzündung, Windpocken, Mumps, Masern und Röteln gefragt.

#### Sonstige Angaben

Angaben zum Alter der Mutter bei Geburt des Kindes, Geburtsmodus, Apgar-Wert nach 5 oder nach 10 Minuten wurden aus den Untersuchungsheften der Kinder entnommen. Mittels des Geburtsfragebogens und Fragebögen, die zu jeder Nachuntersuchung von den Eltern ausgefüllt wurden, wurden demographische Informationen, familiengeschichtliche Daten, Bildungsstand der Eltern, Informationen zum diabetischen Familienmitglied, Informationen zum Rauch-und Ernährungsverhalten der Mutter während der Schwangerschaft und zum HbA<sub>1c</sub> der diabetischen Mutter während des dritten Trimesters gesammelt.

Der HbA<sub>1c</sub>-Wert im dritten Trimester wurde im Rahmen von medizinischen Kontrolluntersuchungen, die aber nicht im Rahmen unserer Studien stattgefunden haben, bestimmt. Unter Berücksichtigung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes wurden die Mütter mit Typ 1 Diabetes in 3 Gruppen eingeteilt: HbA<sub>1c</sub> > 7%, HbA<sub>1c</sub> < 5,7% und HbA<sub>1c</sub> 5,7- 7%.

### 3.3 Analytische Methoden

#### 3.3.1 Messung der Inselautoantikörper

In jeder vorliegenden Blutprobe der Kinder wurden Inselautoantikörper gegen Insulin (IAA), Glutamatdecarboxylase (GADA) und Tyrosinphosphatase (IA2) gemessen.

#### Inselautoantikörper GAD und IA-2

Die Inselautoantikörper gegen GAD und IA2 werden mit einem quantitativen Radioliganden-Bindungsassay (RBA) bestimmt. Die Klonierung humaner cDNA für GAD erfolgt im Vektor pEX9 (Dr.A. Lernmark, Karolinska Hospital, Stockholm Schweden) und IA2 im Vektor pGEM-4Z (Dr. M.R. Christie, King's College, London, UK). Die cDNA für GAD und IA2 (1-2µg/µl) werden in vitro mittels des Kits „TNT SP6 Quick Coupled Transcription/Translation System“ (Promega, Madison, USA) in Anwesenheit von <sup>35</sup>S-Methionin (Easy Tag Methionine L-[<sup>35</sup>S], Perkin Elmer, Waltham, USA) während einer 1,5-stündigen Inkubationszeit bei 30°C transkribiert und translatiert. Anschließend wird die Probe in 90µl TBST-Puffer (50mM Tris, 150 mM NaCl, 1% Tween 20, pH 7,4) gelöst und das freie <sup>35</sup>S-Methionin gelchromatographisch (NAP 5 Columns, Sephadex G-25 DNA Grade, Amersham) abgetrennt. Im Doppelansatz werden pro Well einer 96-Deepwellplatte (Beckma Coukter, Fullerton, USA) 2µl des zu testenden Serums mit 25µl TBST-Puffer-Antigen-Gemisch (25000cpm des <sup>35</sup>S-markierten Antigens pro Well) aufgetragen und über Nacht bei 4°C auf Eis inkubiert. Anschließend werden pro Well 1,5 mg Protein-A-Sepharose (GE Healthcare, Chalfont, UK), suspendiert in 50µl TBST, zugegeben, um die Immunpräzipitate zu isolieren. Die ungebundene Radioaktivität wird nach einer einstündigen Inkubation bei 4°C auf dem Orbitalschüttler durch fünfmaliges Waschen mit 1000µl eiskaltem TBST-Puffer entfernt. Nach jedem Waschschrift wird die Protein-A-Sepharose mit den darin gebundenen Immunkomplexen bei 4°C und 14000rpm vom Überstand getrennt. Die Pellets werden mit 100µl TBST resuspendiert und in eine 96-Well-Mikoplatte (Opiplate, Perkin Elmer, Waltham, USA) überführt. Anschließend wird jedem Well 150µl Szintillationsflüssigkeit (Microscint 40; Packard, Merdiden, CT) beigefügt. Nach einer weiteren Inkubation von einer halben Stunde auf dem Orbitalschüttler bei Raumtemperatur werden die cpm der gebundenen Radioaktivität in einem Szintillationscounter (Top Count Microplate Scintillation Counter, Packard, Palo, Alto, USA) bestimmt.

Die Inselautoantikörpertiter der Proben werden anhand einer Standardkurve ermittelt, die mit Hilfe eines Negativserums und einer Verdünnungsreihe eines Positivserums erstellt wird.

#### Inselautoantikörper IAA

Die Bestimmung des IAA erfolgt mit einem Radioliganden-Kompetitionsassay unter Verwendung von  $^{125}\text{I}$ -A14-markiertem und unmarkiertem Insulin (Sanofi Aventis, Paris, Frankreich). In Rundbodenröhrchen (Pesk, Andling, Deutschland) werden 5 $\mu\text{l}$  des zu testenden Serums in 4 Replikaten mit jeweils 1,5 $\mu\text{l}$   $^{125}\text{I}$ -markiertem Insulin (1800-25000cpm), welches mit 25 $\mu\text{l}$  TBT-Puffer (50mM Tris, 1% Tween 20, pH 8) versetzt wird, aufgetragen. Jeweils zwei Replikate werden zusätzlich mit 25 $\mu\text{l}$  unmarkiertem Insulin (8U/ml) und zwei mit 25 $\mu\text{l}$  TBT-Puffer versetzt. Der Ansatz wird für 72 Stunden bei 4°C auf dem Orbitalschüttler inkubiert. Anschließend wird pro Röhrchen 1,5mg Protein A-Sepharose und 2 $\mu\text{l}$  Protein G-Sepharose (GE Healthcare, Cahlfont, UK), die in 50 $\mu\text{l}$  TBT-Puffer suspendiert werden, zugegeben und eine Stunde bei 4°C auf dem Orbitalschüttler inkubiert, um die Antigen-Antikörper-Komplexe zu präzipitieren. Die ungebundene Radioaktivität wird durch sechsmaliges Waschen mit jeweils 1,8ml eiskaltem TBT-Puffer entfernt. Nach jedem Waschschrift wird die Sepharose mit den daran gebundenen Immunkomplexen bei 4°C und 1400rpm vom Überstand getrennt. Die Pellets verbleiben in 500 $\mu\text{l}$  TBT-Puffer. Anschließend wird die Radioaktivität der Sepharose-Pellets für neun Minuten mit einem Gammazähler (Cobra II, Canberra Packard, Meriden, USA) gemessen. Für die Berechnung der Insulin-Autoantikörpertiter wird die Differenz zwischen uninhibierten und mit insulininhibierten Messwerten ermittelt. Die Ergebnisse der getesteten Seren werden mit den aktuellen Messwerten einer Standardkurve ins Verhältnis gesetzt.

Die Grenzen für Positivität wurden anhand der 99. Perzentile von Kontrollpersonen festgelegt. Die Grenzwerte für IAA liegen bei 1,5 U/ml, für GADA bei 8,5 U/ml (25 WHO U/ml) und 2,5 U/ml (4 WHO U/ml) für IA2A. Die Assays hatten bei Verwendung dieser Grenzwerte beim dritten „Diabetes Autoantibodies Standardization Program Proficiency Workshop“ Sensitivitäten und Spezifitäten von 70% und 99% (IAA), 86% und 93% (GADA), 72% und 100% (IA2A) und 84% und 100% für multiple Inselautoantikörper (Torn et al., 2008). Der Inter-Assay-Variationskoeffizient bei den Proben mit niedrigen Antikörper-Titern war 11% für IAA, 18% für GADA und 16% für IA2A. Kinder wurden

als antikörperpositiv bezeichnet, wenn in mindestens 2 aufeinanderfolgenden Proben nach der Geburt ein oder mehr Antikörper gemessen werden. Falls Kinder antikörperpositiv getestet wurden, erfolgte anschließend eine regelmäßige jährliche Untersuchung der Antikörper.

### 3.3.2 Bestimmung des HLA- Genotypen (HLA- DR/ DQ)

Die HLA-DRB1-, HLA-DQA1- und HLA-DQB1-Allele wurden im Labor für Gewebetypisierung der Ludwig-Maximilian-Universität München aus Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)-amplifizierter DNA mittels nicht-radioaktiven sequenzspezifischen Oligonukleotid-Sonden bestimmt (Walter et al., 2003).

Bei 1462 Kindern der BABYDIAB-Studie wurde der HLA-Genotyp bestimmt. Von den restlichen Kindern war die Menge der vorhandenen Proben zur Typisierung des HLA-Genotypen nicht ausreichend. In der BABYDIÄT-Studie wurden bei allen Kindern die HLA-Genotypen bestimmt. Es liegen von 1162 Kindern der HLA-Genotyp vor.

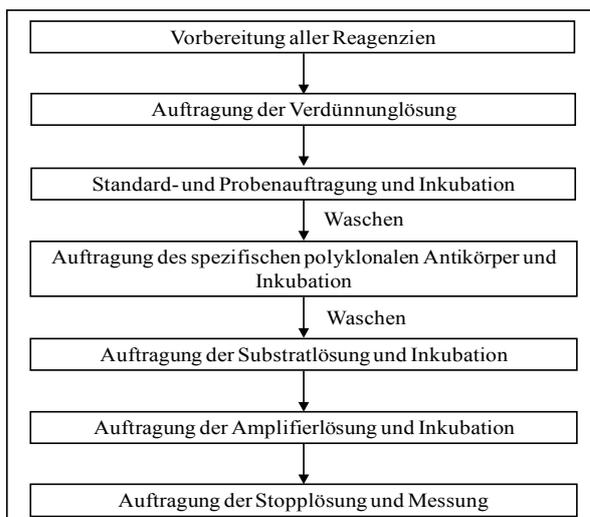
### 3.3.3 Bestimmung der Zytokinkonzentrationen von IL-4, IL-6 und IL-10

Die Konzentrationen der Zytokine IL-4, IL-6 und IL-10 wurden in allen Proben mit einem hochsensitiven ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) der Firma R&D Systems Inc., USA gemessen. Für jedes hier gemessene Interleukin wurde ein eigener ELISA-Kit verwendet, die sich in ihrer Anwendung aber nur gering unterscheiden. Das Prinzip des Assays ist die so genannte „sandwich enzyme immunoassay technique“.

Bevor der Test beginnen kann sind die Reagenzien, Proben und Mikrotiterplatten auf Raumtemperatur zu bringen und die lyophilisierten Reagenzien zu lösen. Zu Beginn der Messung wird eine Standardverdünnungsreihe erstellt. Der mitgelieferte Zytokinstandard in Pulverform und bekannter Konzentration wird in 5 Stufen mit 500µl Kalibrator-Verdünnungslösung verdünnt, um eine sechsstufige Verdünnungsreihe zu erhalten. So entsteht für IL-4 eine Standardreihe mit folgenden Konzentrationen 8pg/ml, 4pg/ml, 2pg/ml, 1pg/ml, 0,5pg/ml und 0,25pg/ml, für IL-6 5pg/ml, 2,5pg/ml, 1,25pg/ml, 0,625pg/ml, 0,312pg/ml und 0,156 pg/ml und für IL-10 25pg/ml, 12,5pg/ml, 6,25pg/ml, 3,12pg/ml, 1,56pg/ml und 0,78pg/ml. Die zu messenden Proben werden ebenfalls mit der

mitgelieferten Verdünnungslösung verdünnt. Bei IL-4 und IL-10 erfolgt eine Verdünnung von 1:2 und bei IL-6 1:4.

In vorbeschichtete 96-Well-Mikrotiterplatten mit monoklonalen Antikörpern (Maus) gegen humane IL-4, IL-10 und IL-6 werden jeweils 50µl Verdünnungslösung RD 1 -6, RD1-10 und 100µl Verdünnungslösung RD1 -75 aufgetragen. Es folgt die Zugabe von 200µl der Standardverdünnungsreihe und der zu messenden Proben in Duplikaten bei IL-4 und IL-10, bei IL-6 werden jeweils 100µl aufgetragen. Nach bestimmter Inkubationszeit (2 Stunden auf dem Orbital-Schüttler bei IL- 6, IL-10 und 3 Stunden bei Raumtemperatur bei IL-4) binden die vorhandenen Interleukine an die monoklonalen Antikörper der Mikrotiterplatte. Im nachfolgenden Waschvorgang werden die ungebundenen Stoffe entfernt. Spezifische enzymgebundene Antikörper (200µl) werden im nächsten Schritt zugegeben. Es entstehen nach entsprechender Inkubationszeit Antikörper-Interleukin-Komplexe (2 Stunden auf dem Orbital-Schüttler bei IL-6, IL-10 und 2 Stunden bei Raumtemperatur bei IL-4). Anschließend wird die Platte einem erneuten Waschschrift unterzogen und die ungebundenen Substanzen werden entfernt. Es folgt die Zugabe von 50µl Substratlösung und nach 60 minütiger Inkubationszeit die Zugabe von 50 µl Amplifizierlösung, wodurch sich eine Farbänderung bei vorhandenen Zytokinen ergibt. Nach Abstoppen (2N Schwefelsäure) der Reaktion wird die Intensität der Farbänderung mit einem Mikroplattenphotometer bei 490nm gemessen. Ergebnisse der Messung sind die optische Dichte und mit Hilfe der Standardkurve werden die Konzentrationen der Zytokine in pg/ml berechnet. Die Intensität der Farbe ist proportional zur Konzentration der vorhandenen Zytokin-Komplexe.



**Abbildung 2:** ELISA-Assay von IL-4, IL-6 und IL-10

### 3.4 Statistik

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit der SPSS Software 16,0/17,0 für Windows (SPSS Inc. 1989-2008). Für alle Analysen liegt das Signifikanzniveau  $\alpha$  bei 5% d.h. ein p-Wert  $<0,05$  wurde in allen Analysen als statistisch signifikant angesehen.

Überlebenszeitanalysen (Lifetable-Analysen und Cox-Regressionsanalysen) wurden genutzt, um das Risiko für die Inselautoimmunität zu berechnen und die Entwicklung von Inselautoantikörpern zwischen den teilnehmenden Kindern zu vergleichen. Die Kategorisierung der Kovariaten erfolgte dichotom (ja/ nein) oder nach Tertilen der gesamten Kohorte, mit Ausnahme des HbA<sub>1c</sub>. Bei den antikörperpositiven Kindern wurde das Alter der ersten positiven Probe mit ein oder mehreren Antikörpern als Zielereignis genommen. Bei den Kindern, die keine Antikörper entwickelten, wurde das Datum der letzten verfügbaren Probe genommen. Der nicht-parametrische Log-Rank-Test wurde für Gruppenvergleiche zur Überlebenszeitanalyse angewendet. Mit Hilfe der Cox-Regressions-Analyse wurde der Einfluss der Diabeteserkrankung der Mutter auf das Risiko der Inselautoimmunität genauer analysiert.

Die Inzidenz der Inselautoimmunität wurde bestimmt, indem das ansteigende Risiko bei 9 Monaten, 2, 5 und 8 Jahren erfasst wurde. Definiert wurde die Inzidenz der Inselautoimmunität als neue antikörperpositive Fälle pro 100 pro Jahr. Um Unterschiede in der Inzidenz der Inselautoimmunität zwischen Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes und Vätern mit Typ 1 Diabetes festzustellen, wurde der Fisher's Exact Test angewendet. Der Mann-Whitney-U-Test diente zur Bestimmung von Unterschieden in der Gestationsdauer, Geburtsgewicht, Apgar-Werte, Alter der Mutter bei Geburt und der Gewichtszunahme der Kinder mit 9 Monaten zwischen Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes und Vätern mit Typ 1 Diabetes. Weiterhin wurden mit dem Chi-Quadrat-Test folgende Merkmale zwischen den Gruppen verglichen: Anzahl der frühgeborenen Kinder ( $\leq 37$  SSW), Stilldauer, Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft, Geschlecht des Kindes, HLA DR4-Status, Geburtsfolge. Zusammenhänge zwischen dem mütterlichen HbA<sub>1c</sub> und dem Geburtsgewicht des Kindes und der Geburtsgewichtssperzentile wurden mit der Pearson Korrelation bestimmt.

Um Unterschiede der Zytokinkonzentrationen zwischen den Kindern von nicht-diabetischen und diabetischen Müttern aufzudecken, wurde der nicht-parametrische Mann-

Whitney-U-Test für eine nicht normalverteilte Kohorte (Kolmogorov-Smirnov-Test mit Lilliefors Korrektur) angewendet. Auswertungen der Zytokinkonzentrationen von Kindern mit diabetischen Müttern unter Berücksichtigung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes erfolgten mit dem Mann-Whitney-U-Test. Der Einfluss verschiedener Faktoren wie Alter der Mutter, Gestationsdauer, Geburtsgewicht, HLA-Genotyp, Geburtsmodus und Apgar-Wert auf die unterschiedlichen Zytokinkonzentrationen wurde mit der univariaten Varianzanalyse bestimmt.

Die Überlebenszeitanalyse (Lifetable-Analyse) wurde angewendet, um die frühkindliche Ernährung bei 150 Kindern zu untersuchen. Es wurde die Stilldauer, der Zeitpunkt der Einführung von fester Nahrung, Kuhmilch und Säuglingsmilchnahrung in der gesamten Studienpopulation analysiert. Unterschiede in der Stilldauer und Einführung der Lebensmittel zwischen Kindern mit einer Mutter mit Typ 1 Diabetes und ohne Typ 1 Diabetes wurden ebenfalls mit der Lifetable-Analyse und mit den Mann-Whitney-U-Test berechnet. Weiterhin wurde der Einfluss der frühkindlichen Ernährung auf die Progression der Inselautoimmunität mit der Lifetable-Analyse bestimmt. Mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse wurde der Einfluss verschiedener Faktoren ermittelt. Zu diesen Faktoren zählt: das diabetische Familienmitglied, Geschlecht, Alter der Mutter bei Geburt des Kindes, Geburtsgewicht und Geburtsgröße des Kindes, Dauer der Intervention, Schwangerschaftsdauer, Rauchverhalten der Mutter während der Schwangerschaft. Die Faktoren wurden nominal kategorisiert (Geschlecht, diabetisches Familienmitglied, Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft, Schwangerschaftsdauer, Dauer der Intervention) und in Quartile (Alter der Mutter bei Geburt des Kindes, Geburtsgewicht) eingeteilt.

Mit Hilfe von univariaten deskriptiven Analysen wurden die Häufigkeiten für die einzelnen Merkmalsausprägungen (Geschlecht, Geburtsmodus, Apgar-Wert usw.) bei den untersuchten Studienpopulationen berechnet. Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) oder als Mediane mit interquartilem Range (25.-75. Perzentile) angegeben.

Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen wurden entweder mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson oder dem Mann-Whitney-U-Test berechnet.

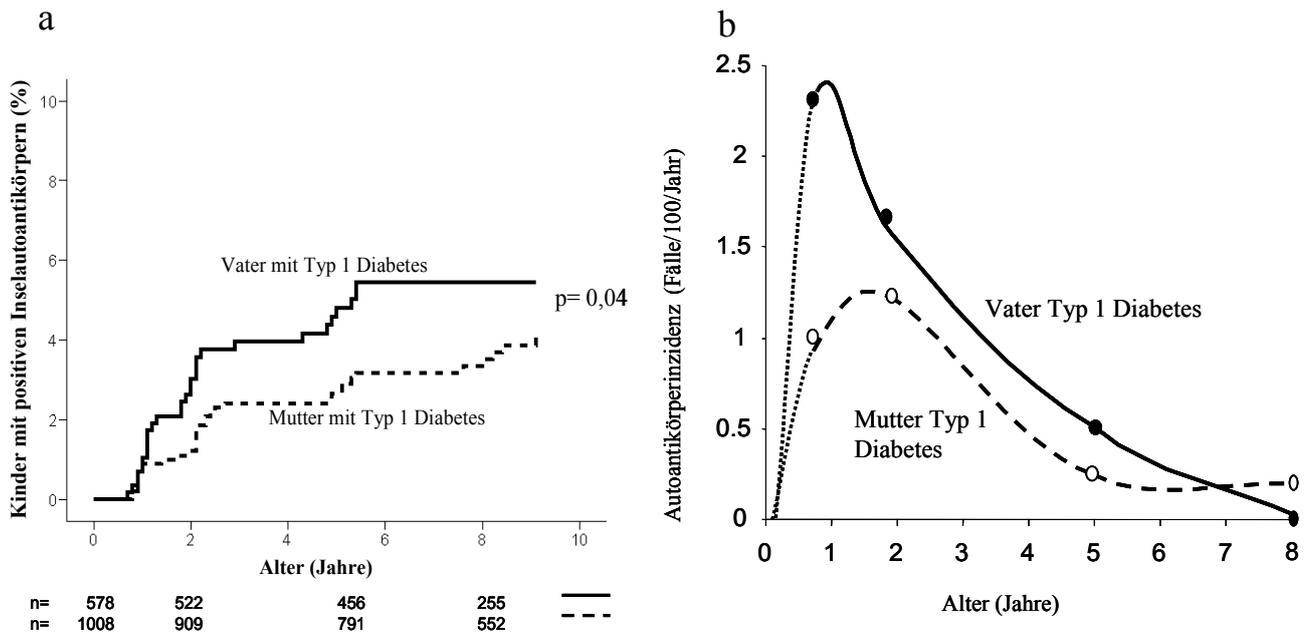
Um den Einfluss einzelner Faktoren auf das Risiko für Übergewicht zu untersuchen, wurden unadjustierte Odds Ratios (OR) und entsprechende 95%-Konfidenzintervalle (KI)

mit der univariaten logistischen Regression berechnet. Faktoren, die bei der univariaten Regression signifikant ( $p < 0,05$ ) mit Übergewicht assoziiert waren, wurden in einer multivariaten Analyse mit dem multiplen logistischen Regressionsmodell berücksichtigt. Die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse wurden als ORs und 95% KI angegeben.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Risiko für Inselautoimmunität bei Kindern von Müttern und Vätern mit Typ 1 Diabetes

63 Kinder der BABYDIAB-Studie entwickelten mindestens einen der drei Inselautoantikörper (IAA, GADA, IA-2A). Das Risiko für Inselautoimmunität war bei Kindern mit einer an Typ 1 Diabetes erkrankten Mutter signifikant geringer als bei Kindern mit einem an Typ 1 Diabetes erkrankten Vater. Die kumulative Häufigkeit der Kinder mit Inselautoantikörper lag im Alter von 5 Jahren bei 3,2% (95% KI 2-4,4 %), wenn die Mutter an Typ 1 Diabetes erkrankt war im Vergleich zu 5,5 % (95% KI 3,5-7,5%,  $p=0,04$ ), wenn der Vater an Typ 1 Diabetes erkrankt war (Abbildung 3a). Die Inselautoantikörperinzidenz in Abhängigkeit des Alters der Kinder (Neuaufreten von Inselautoantikörpern pro 100/Jahr) war bei Kindern von Vätern mit Typ 1 Diabetes durchgehend durch alle Altersgruppen höher als bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes. Sowohl bei Kindern von Müttern als auch von Vätern mit Typ 1 Diabetes fand die Serokonversion zur Inselautoantikörperpositivität am häufigsten bis zum Alter von 2 Jahren statt. Dabei zeigte sich bei Kindern von Vätern mit Typ 1 Diabetes ein Peak in der Inselautoantikörperinzidenz bereits im Alter von einem Jahr. Bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes war dieser Peak etwas verzögert und trat im Alter von 1,5 Jahren der Kinder auf. Allerdings war innerhalb der ersten zwei Jahre der größte Unterschied in der Inselautoantikörperinzidenz zwischen Kindern von Müttern und Vätern mit Typ 1 Diabetes im Alter von 9 Monaten (Abbildung 3b).



**Abbildung 3:** Kumulatives Risiko für die Entwicklung von Inselautoantikörpern (Abbildung 3a) und Inselautoantikörperinzidenz (Anzahl/100/Jahr) im Alter von 9 Monaten, 2 Jahren, 5 Jahren und 8 Jahren (Abbildung 3b) bei Kindern von Müttern und Vätern mit Typ 1 Diabetes.

#### 4.2 Prä-, peri- und postnatale Faktoren in Abhängigkeit der maternalen Diabeteserkrankung und deren Einfluss auf die Entwicklung von Inselautoimmunität

Aufgrund des beobachteten Inzidenzunterschiedes der Inselautoantikörperentwicklung zwischen Kindern diabetischer Mütter und diabetischer Väter wurde zunächst untersucht, ob Faktoren, die in der Schwangerschaft, bei Geburt und in den ersten 9 Lebensmonaten relevant sind, durch die maternale Diabeteserkrankung beeinflusst werden.

Zwischen diabetischen und nicht-diabetischen Müttern konnten deutliche Unterschiede in der Schwangerschaft und zum Zeitpunkt der Geburt festgestellt werden. So wiesen Frauen mit Typ 1 Diabetes eine geringere Schwangerschaftsdauer auf (Median 39 vs. 40 Wochen,  $p < 0,0001$ ), der Anteil der frühgeborenen Kinder war höher (13,3 vs. 4,9%,  $p = 0,0001$ ), das Geburtsgewicht der Kinder war höher (Median 3500 vs. 3410g,  $p = 0,001$ ), der Anteil der Geburten per Kaiserschnitt war höher (47,7 vs. 19,3 %,  $p < 0,0001$ ), das Alter der Frauen bei Geburt war niedriger (29,6 vs. 30,4 Jahre,  $p = 0,002$ ), der Apgar-Wert bei den Kindern war häufiger unter 10 (30 vs. 8,3%,  $p = 0,0001$ ) und der

---

Anteil der gestillten Kinder war geringer (76,7 vs. 87%,  $p < 0,0001$ ) als bei nicht-diabetischen Frauen. Folgende Faktoren unterschieden sich nicht zwischen diabetischen und gesunden Frauen: Rauchen während der Schwangerschaft, Gewichtszunahme bei den Kindern im ersten Lebensjahr, Geschlecht des Kindes, Anzahl der Geburten, der HLA DR 4 und INS VNTR Genotyp beim Kind (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Prä-, peri- und postnatale Faktoren in Abhängigkeit der maternalen Diabeteserkrankung

	Mutter mit T1D		Vater mit T1D		p- Wert
	n		n		
Geschlecht (weiblich:männlich)	1008	492:516	578	281:297	0,8
Geburtsgewicht, g (Median und IQR)	915	3500(3130-3920)	562	3410(3137-3752)	0,001
DR4 positiv (%)	880	51,4	520	49,6	0,5
Insulin VNTR (%)	762		424		0,3
AA		64		62	
AB		32,7		33	
BB		3,3		4,7	
Schwangerschaftsdauer (in Wochen, Median, IQR)	904	39 (38-40)	556	40 (39-41)	<0,0001
Frühgeburtlichkeit (%)	904	13,3	556	4,9	0,0001
Kaiserschnitt (%)	861	47,7	507	19,3	<0,0001
Apgar-Wert, 5 Minuten <10 (%)	522	53	373	27,3	<0,0001
Apgar-Wert, 10 Minuten <10 (%)	521	30	372	8,3	0,0001
Anteil der gestillten Kinder (%)	933	76,6	524	87	<0,0001
Alter der Mutter bei Geburt (in Jahren) (Median und IQR)	1006	29,6 (26,9-32,2)	561	30,4 (27,7-32,9)	0,002
Rauchen in der Schwangerschaft (%)	1005	12,6	577	10,1	0,08
HbA <sub>1c</sub> der Mutter bei Geburt, % (Median und IQR)	567	5,8 (5,2 – 6,2)	Nicht bestimmt		

---

Das Risiko für die Entwicklung von Inselautoantikörpern wurde signifikant durch das Geburtsgewicht beeinflusst ( $p=0,032$ ). So hatten Kinder mit einem Geburtsgewicht im mittleren Tertil (3250-3700g) ein höheres Risiko als Kinder mit einem Geburtsgewicht im ersten Tertil ( $<3250\text{g}$ ) (für mütterliche Typ 1 Diabetes adjustierte HR 0,43 (95%KI 0,23- 0,81),  $p= 0,009$ ) und dritten Tertil ( $>3700\text{g}$ ) (für mütterliche Typ 1 Diabetes adjustierte HR 0,42 (95% KI 0,22-0,79),  $p=0,007$ ). Weder die Frühgeburtlichkeit, Entbindungsart, Apgar-Wert, Alter der Mutter bei Geburt, noch das Stillen und Gewichtszunahme innerhalb des ersten Lebensjahres hatte einen signifikanten Einfluss auf das Inselautoantikörperisiko bei den untersuchten Kindern (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Einfluss von mütterlichen diabetes-assoziierten Faktoren auf das Risiko für die Entwicklung von Inselautoantikörpern bei Kindern von Müttern und Vätern mit Typ 1 Diabetes

	<b>Inselautoantikörper Anzahl der Positiven (gesamt)</b>	<b>adjustierte HR * (95% KI)</b>
<b>Frühgeburtlichkeit</b>		p=0,87
Nein	55 (1313)	1 (Referenz)
Ja	6 (147)	1,07 (0,46–2,52)
<b>Geburtsgewicht</b>		p=0,032
1. Tertil (<3250 g)	14 (485)	0,43 (0,23–0,81), p=0,009
2. Tertil (3250–3700 g)	33 (495)	1 (Referenz)
3. Tertil (>3700 g)	14 (497)	0,42 (0,22–0,79), p=0,007
<b>Kaiserschnitt</b>		0,67
Nein	38(859)	1 (Referenz)
Ja	22(509)	1,13 (0,65–1,95)
<b>APGAR nach 5 min</b>		p=0,15
10	22 (516)	1 (Referenz)
<10	8 (379)	0,55 (0,24–1,26)
<b>APGAR nach 10 min</b>		p=0,91
10	25 (706)	1 (Referenz)
<10	5 (187)	0,91 (0,34–2,46)
<b>Stillen</b>		p=0,75
Nein	10 (286)	0,90 (0,45–1,78)
Ja	50 (1171)	1 (Referenz)
<b>Volle Stilldauer ≥ 3 Monate</b>		p=0,5
Nein	32 (730)	1,19 (0,71–2,00)
Ja	27 (683)	1 (Referenz)
<b>Alter der Mutter bei Geburt</b>		p=0,3
1. Tertil (14–28 Jahre)	17 (523)	0,96 (0,50–1,85)
2. Tertil (28–31 Jahre)	19 (524)	1 (Referenz)
3. Tertil (>31 Jahre)	27 (520)	1,44 (0,80–2,59)

\*adjustiert für mütterliche Diabeteserkrankung

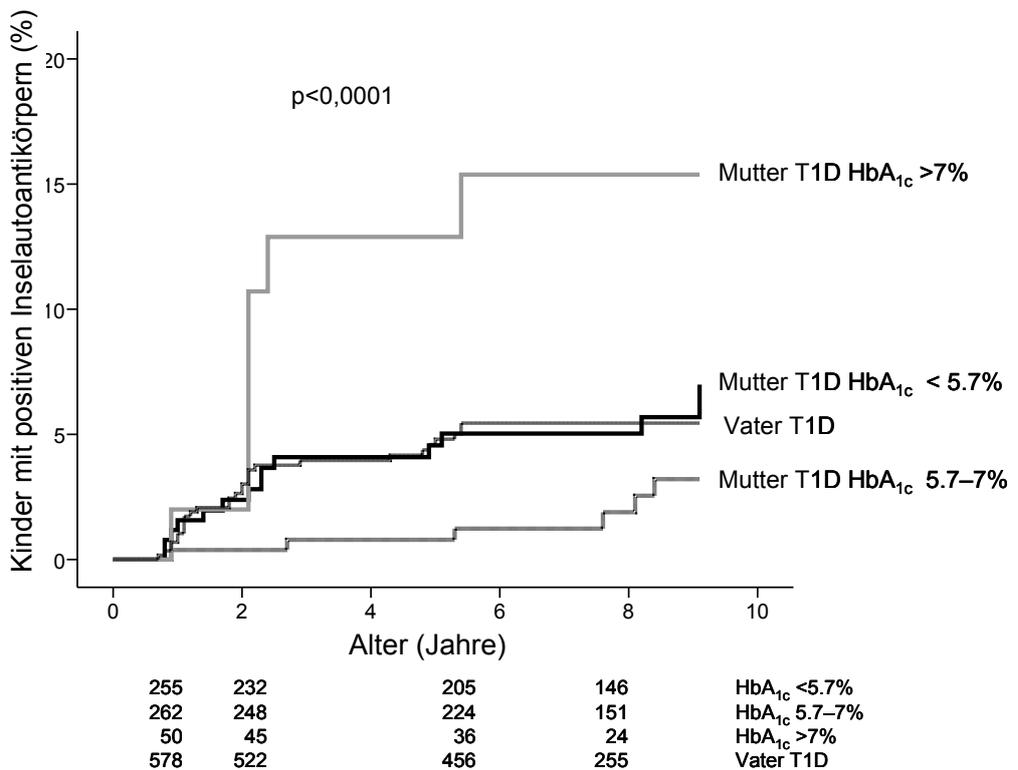
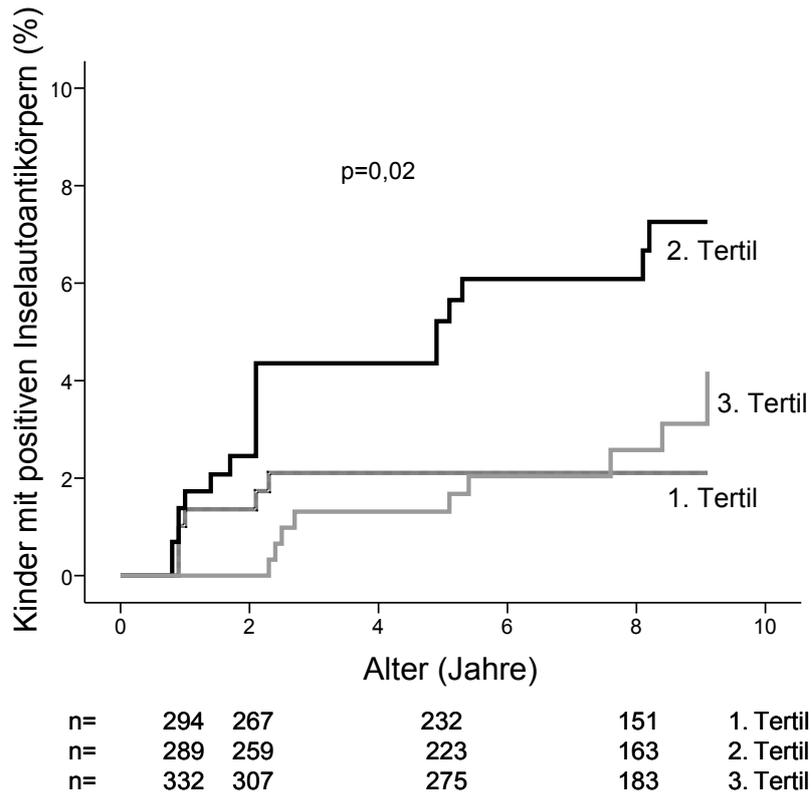
In der multivariaten Analyse wurde der Einfluss des Geburtsgewichtes, des HbA<sub>1c</sub> der Mutter im dritten Schwangerschaftstrimester und des HLA DR4 auf das Risiko für die Entwicklung der Inselautoimmunität bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes untersucht.

Auch in der Untergruppe der Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes beeinflusste das Geburtsgewicht die Entwicklung von Inselautoantikörpern bei Kindern diabetischer Mütter ( $p=0,023$ , Abbildung 4). Es zeigte sich, dass Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen 3250g und 3700g (2. Tertil, Anzahl der Kinder mit Inselautoantikörpern  $n=18$ ) ein höheres Risiko für die Entwicklung von Inselautoantikörper aufwiesen als Kindern mit einem Geburtsgewicht kleiner 3250g (1. Tertil, Anzahl der Kinder mit Inselautoantikörpern  $n=6$ ) (adjustierte HR 0,34 (95%KI 0,13-0,86),  $p=0,023$ ) und größer 3700g (3. Tertil, Anzahl der Kinder mit Inselautoantikörpern  $n=9$ ) (adjustierte HR 0,42 (95%KI 0,19-0,95),  $p=0,037$ ). Das Risiko für die Entwicklung von Inselautoantikörpern im Alter von 5 Jahren liegt bei den Kindern mit einem Geburtsgewicht kleiner 3250g bei 2,1 % (95% KI 0,4-3,8), bei einem Geburtsgewicht zwischen 3250g und 3700g bei 6,1 % (95% KI 3,2-9) und größer 3700g bei 2,0% (95% KI 0,3-3,7). Auch nach Korrektur des Geburtsgewichtes mit der Schwangerschaftsdauer war dieser Zusammenhang zu sehen (ausgedrückt als Z-Score). Das 5- Jahres-Risiko lag bei Kindern des 1. Tertils bei 1,7%, bei Kindern des 2. Tertils bei 7,4% und bei Kindern des 3. Tertils bei 2,2% ( $p=0,002$ ).

Das Geburtsgewicht der Kinder korrelierte mit dem HbA<sub>1c</sub> der Mutter während des dritten Schwangerschaftstrimesters ( $r=0,43$ ,  $p<10^{-10}$ ). Deshalb wurde das Inselautoantikörper-Risiko in Abhängigkeit des HbA<sub>1c</sub> der Mutter untersucht. Die HbA<sub>1c</sub>-Werte wurden als hoch (HbA<sub>1c</sub> >7%), mäßig erhöht (HbA<sub>1c</sub> 5,7-7%) und normal (HbA<sub>1c</sub> <5,7%) eingeteilt. Es wurde das Risiko für die Entwicklung von Inselautoantikörpern von 255 Kindern von Müttern mit normalem HbA<sub>1c</sub>, von 262 Kindern von Müttern mit einen mäßig erhöhten und von 50 Kindern von Müttern mit einen hohem HbA<sub>1c</sub> untersucht. Das 5-Jahres-Inselautoantikörperisiko lag bei Kindern von Müttern mit normalen HbA<sub>1c</sub> bei 5% (95%KI 2,2-7,8), bei Kindern von Müttern mit mäßig erhöhtem HbA<sub>1c</sub> bei 1,2% (95% KI 0,1-2,6) und bei Kindern von Müttern mit erhöhtem HbA<sub>1c</sub> bei 15,4% (95 % KI 4,8-26). Das Risiko war bei Kindern von Müttern mit mäßig erhöhtem HbA<sub>1c</sub> signifikant erniedrigt ( $p=0,035$ ,  $n=6$ ) und bei Kindern von Müttern mit erhöhtem HbA<sub>1c</sub> signifikant erhöht ( $p=0,022$ ,  $n=7$ ) im Vergleich zu

Kindern, deren Mutter einen normalen HbA<sub>1c</sub> während der Schwangerschaft (n=14) aufwiesen (Abbildung 4).

Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigen, dass Kinder von Müttern mit mäßig erhöhtem HbA<sub>1c</sub> (HR 0,35 (95% KI 0,13- 0,92), p= 0,032) ein signifikant erniedrigtes Inselautoantikörper-Risiko als Kinder von Müttern mit normalem (Referenz HR 1) und erhöhten HbA<sub>1c</sub>-Werten (HR 2,76 (95% KI 1,11-6,78), p=0,029) haben. In dieser Analyse hatte der HLA DRB1\*04 ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das Inselautoantikörper-Risiko. So hatten Kinder mit dem HLA DRB1\*04 Genotypen ein signifikant erhöhtes Risiko mit 5 Jahren Inselautoantikörper zu entwickeln als Kinder ohne diesen Genotypen (6,1 (95% KI 3,7-8,5), n=28 vs. 0,9 % (95% KI 0,1-1,7), n=5). Das Risiko war bei Kindern mit dem HLA DRB1\*04 Genotypen 6fach erhöht (adjustierte HR 6,5 (95% KI 2,5-16,8), p=0,0001).



**Abbildung 4:** Kumulatives Risiko für die Entwicklung von Inselautoantikörpern in Abhängigkeit des Geburtsgewichtes (dargestellt als Tertile) und des HbA<sub>1c</sub> der Mutter während des letzten Schwangerschaftstrimesters bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes.

### **4.3 Zytokinkonzentrationen im Nabelschnurblut von Kindern von Müttern und Vätern mit Typ 1 Diabetes**

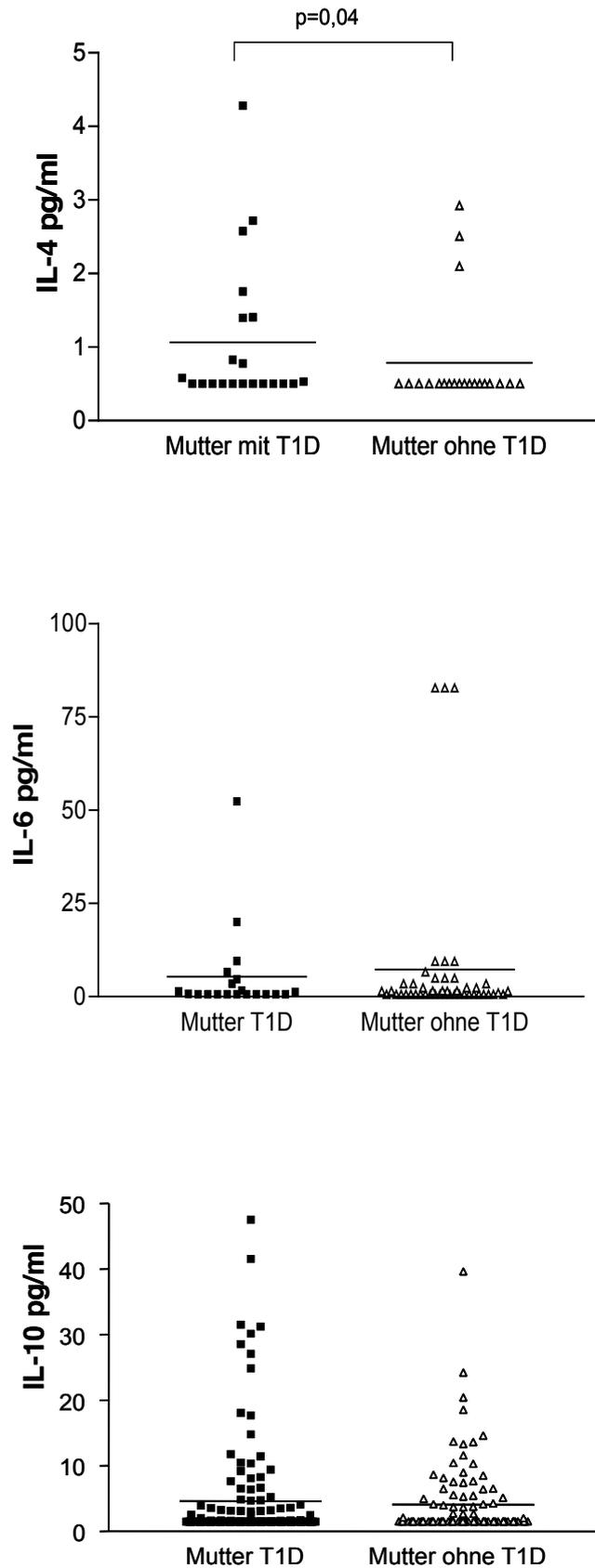
Durch die Bestimmung der Zytokinkonzentration im Nabelschnurblut sollte untersucht werden, ob sich das Zytokinprofil bei Neugeborenen zwischen diabetischen und nicht-diabetischen Müttern unterscheidet. Untersucht wurden die Konzentrationen der Zytokine IL-4, IL-6 und IL-10 in Nabelschnurblutproben von Kindern der BABYDIÄT-Studie. Die Analyse der IL-4-Konzentration erfolgte bei insgesamt 21 Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes und bei 21 Kindern von gesunden Müttern. IL-6 wurde bei 20 Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes und bei 19 Kindern von gesunden Müttern gemessen und IL-10 wurde in 136 Nabelschnurproben von Kindern mit Müttern mit Typ 1 Diabetes und von 106 Kindern mit gesunden Müttern untersucht. Es wurden Proben von frühgeborenen Kindern (<37 Schwangerschaftswoche) und von Kindern mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht (<10 Geburtsgewichtspersentile) von der Messung ausgeschlossen.

Das Nabelschnurblut von Kindern mit Müttern mit Typ 1 Diabetes unterschied sich von den Kindern mit gesunden Müttern in der IL-4-Konzentration. So wiesen Kinder von diabetischen Müttern signifikant höhere IL-4-Konzentrationen im Nabelschnurblut auf als Kinder von nicht-diabetischen Müttern (Mittelwert 0,8 pg/ml vs. 1,1 pg/ml,  $p=0,04$ ; Abbildung 5).

Bei allen Kindern konnten hohe IL-10-Konzentrationen im Nabelschnurblut gemessen werden, es war kein Unterschied zwischen Kindern mit und ohne diabetische Mutter festzustellen (Mittelwert 4,1 pg/ml vs. 4,6 pg/ml,  $p=0,8$ ).

Die IL-6-Konzentrationen lagen bei Kindern diabetischer Mütter im Mittel bei 6,3 pg/ml und bei Kindern gesunder Mütter bei 5,4 pg/ml ( $p=0,9$ ).

Die Nabelschnur-Konzentrationen von IL-4, IL-6 und IL-10 waren unabhängig vom HLA-Genotyp des Kindes, vom Alter der Mutter, der Schwangerschaftsdauer, dem Apgar-Wert und dem Geburtsgewicht des Kindes.



**Abbildung 5:** Vergleich der Konzentrationen von IL-4, IL-6 und IL-10 (pg/ml) bei Kindern von diabetischen und nicht-diabetischen Müttern (Mittelwert gekennzeichnet).



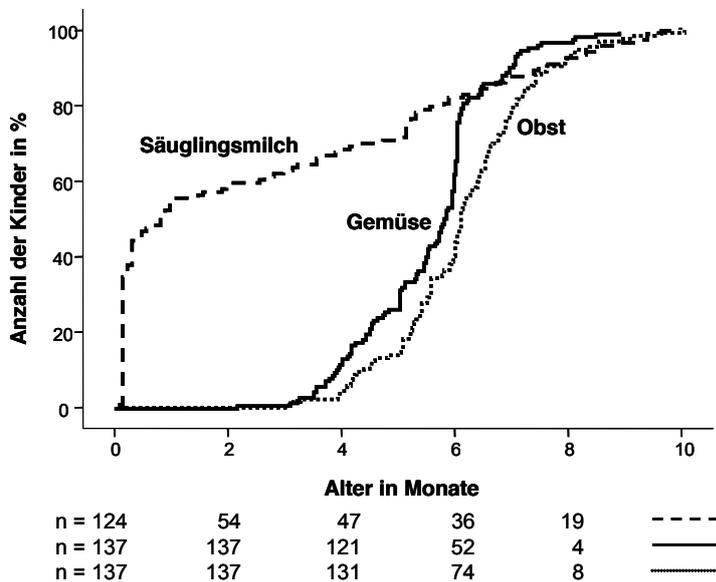
#### 4.4 Ernährung im ersten Lebensjahr bei Kindern aus Familien mit Typ 1 Diabetes

Die frühkindliche Ernährung wurde bei 150 Kindern der BABYDIÄT-Studie untersucht. Alle Kinder haben eine Mutter mit Typ 1 Diabetes, einen Vater mit Typ 1 Diabetes oder ein Geschwisterkind mit Typ 1 Diabetes. Es wurden die Empfehlungen der WHO für die Ernährung von Säuglingen und Kindern als Grundlage gewählt. Laut der WHO wird empfohlen Säuglinge in den ersten 6 Monaten voll bzw. ausschließlich zu stillen. Ab dem 6. Lebensmonat kann Beikost gefüttert werden und anschließend weitergestillt werden solange es Mutter und Kind möchten. Die Gabe von Kuhmilch- und Kuhmilchprodukten sollte nicht innerhalb des ersten Lebensjahres erfolgen und zusätzlich wird empfohlen Vitamin D im ersten Lebensjahr zu supplementieren. Wie die Ernährungsempfehlungen von den teilnehmenden Familien der BABYDIÄT-Studie eingehalten wurden, ist in Tabelle 3 aufgezeigt.

Das mediane Alter bei der Einführung von Säuglingsmilchnahrung lag bei 0,92 Monaten (Bereich 0-11 Monate), von Gemüse bei 5,81 Monaten (Bereich 2,17-8,91 Monate) und von Obst bei 6,05 Monaten (Bereich 3,02-9,99 Monate, Abbildung 7). Kuhmilch bekamen 21,8 % (n=26) der Kinder das erste Mal mit oder nach 12 Monaten. 96,5 % (n=137) und 88,8 % (n=127) erhielten als Nahrungsergänzungsmittel Vitamin D und Fluor. Die Kinder bekamen Vitamin D im Median für 338 Tage (IQR 274-357) und Fluor für 326 Tage (IQR 166-356). Bei nur 5,0% (n=7) der Kinder wurden die WHO-Empfehlungen zur Kinderernährung von den Eltern umgesetzt d.h. in den ersten 6 Monaten voll stillen, anschließendes Weiterstillen solange Mutter und Kind es möchten, ab dem 6. Lebensmonat Einführen anderer Lebensmittel und keine Gabe von Kuhmilch- und Kuhmilchprodukte innerhalb des ersten Lebensjahres.

**Tabelle 3:** Ernährungsempfehlungen im ersten Lebensjahr bei Kindern aus Familien mit Typ 1 Diabetes

	Anzahl (n)	BABYDIÄT Kinder % (n)
Ausschließliches Stillen für 6 Monate	144	18.8% (27)
Ausschließliches Stillen für 6 Monate und anschließendes Weiterstillen	143	16.8 % (24)
Einführung von Beikost $\geq$ 6 Monate	140	32.1% (45)
Einführung von Beikost $\geq$ 6 Monate und Weiterstillen	140	22.1% (31)
Einführung von Kuhmilch $\geq$ 12 Monate	119	21.8% (26)
Einhaltung aller Ernährungsempfehlungen	139	5.0% (7)

**Abbildung 7:** Zeitpunkt der Einführung von Säuglingsmilch, Gemüse und Obst bei Kindern aus Familien mit Typ 1 Diabetes

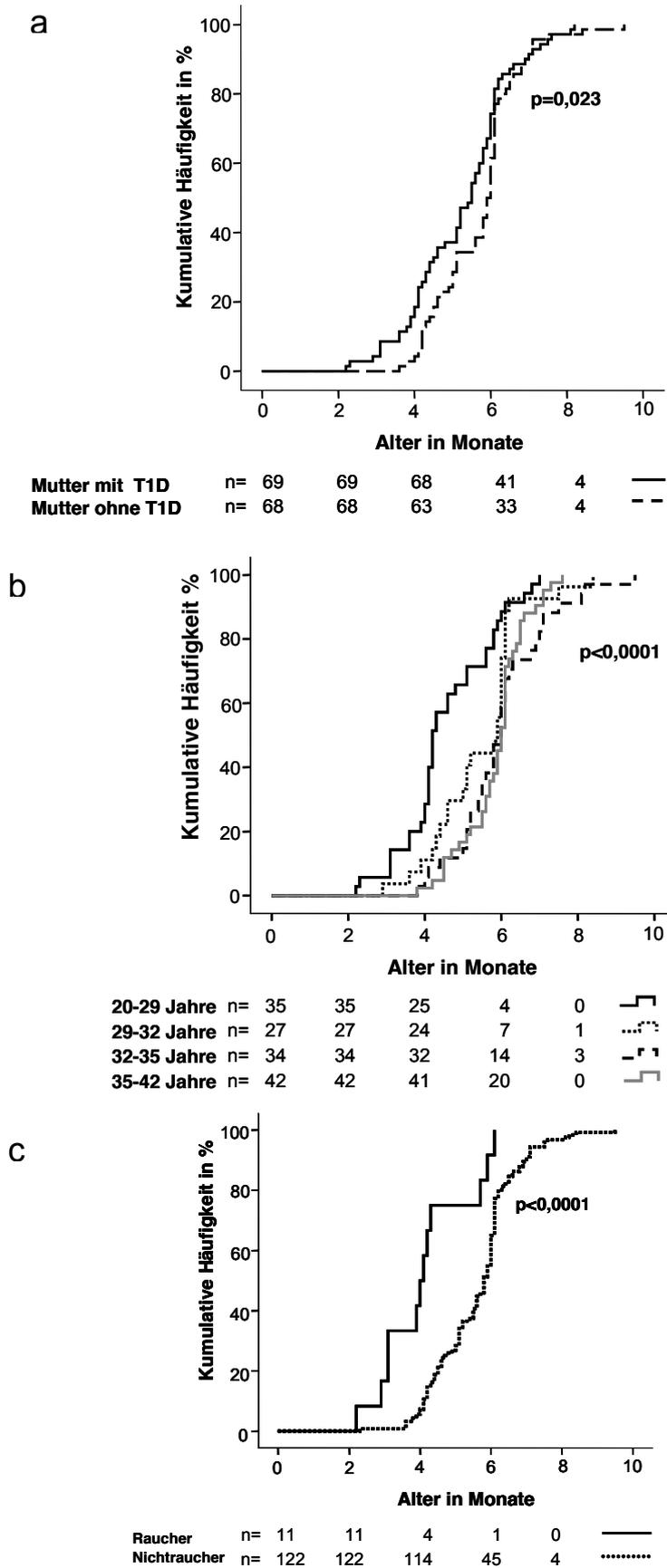
#### 4.4.1 Einfluss des maternalen Diabetes und weiterer Faktoren auf die frühkindliche Ernährung der Kinder

Frauen mit Typ 1 Diabetes stillen ihre Kinder seltener und kürzer als nicht-diabetische Frauen. 25,3% der gesunden Mütter und 10,7% der diabetischen Mütter stillten ihre Kinder voll für 6 Monate. Feste Beikost wurde bei Kindern mit Müttern mit Typ 1 Diabetes früher eingeführt als bei Kindern von gesunden Müttern ( $p=0,02$ ). Das mediane Alter bei der Einführung von festen Nahrungsmitteln lag bei Kindern diabetischer Mütter bei 5,5 Monaten (Bereich 2,2-8,1 Monaten, IQR 4,1-6,0) und bei Kindern gesunder Mütter bei 5,9 Monaten (Bereich 3,6-9,5 Monaten, IQR 4,9-6,1; Abbildung 8a). Die Gabe von gewöhnlicher Kuhmilch ( $p=0,2$ ) und die Supplementierung von Vitamin D ( $p=0,7$ ) und Fluor ( $p=0,8$ ) wurde durch die Diabeteserkrankung der Mutter nicht beeinflusst (Tabelle 4).

Neben der Diabeteserkrankung der Mutter beeinflusste das Rauchverhalten der Mutter während der Schwangerschaft und das Alter der Mutter die Ernährung bzw. Einführung von Beikost. Kinder bekamen früher feste Beikost, wenn die Mutter jung ( $p<0,0001$ ) war und während der Schwangerschaft geraucht hat ( $p<0,0001$ ) (Abbildung 8b,c). Das mediane Alter der Kinder bei der Einführung fester Nahrung war abhängig von dem Alter der Mutter bei Geburt des Kindes: 20-29 Jahre: 4,2 Monate (Bereich 2,2-6,9 Monate, IQR 3,9-5,5), 29,1-32 Jahre: 5,8 Monate (Bereich 2,9-8,4 Monate, IQR 4,5-6,0), 32,1-35 Jahre: 6,0 Monate (Bereich 3,7-9,5 Monate, IQR 5,2-6,8), 35,1-42 Jahre: 6,0 Monate (Bereich 3,7-7,6 Monate, IQR 5,5-6,3). Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft geraucht haben, bekamen im Median mit 4,0 Monaten (Bereich 2,2-6,1 Monate, IQR 3,0-5,3) das erste Mal Beikost. Kinder von Nichtraucherinnen waren dagegen älter und das mediane Alter lag bei 5,8 Monaten (Bereich 2,3-9,3 Monate, IQR 4,6-6,0, Abbildung 8). Ein junges Alter der Mutter bei Geburt des Kindes und Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft bewirkte eine frühe Exposition von Kuhmilch (Alter der Mutter 20-29 Jahre: 7,1 Monate (Bereich 6,0-9,5) vs. 35,1-42 Jahre: 10,7 Monate (Bereich 7,5-11,9),  $p=0,05$ ; Raucherinnen während der Schwangerschaft: 6,7 Monate (Bereich 6,0-7,5) vs. Nichtraucherinnen: 9,2 Monate (7,0-11,9),  $p=0,01$ ). Die Gabe von Nahrungsergänzungsmitteln wurde durch das Alter der Mutter und das Rauchverhalten der Mutter während der Schwangerschaft nicht beeinflusst (Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Alter bei Einführung von Kuhmilch und Supplementierung mit Vitamin D und Fluor in Abhängigkeit einer Typ 1 Diabeteserkrankung der Mutter, des Alters der Mutter und des Rauchverhaltens der Mutter während der Schwangerschaft

	Kuhmilch Monate (Median, 25- 75 <sup>th</sup> Perzentile)	p	Vitamin D Anzahl der Tage (Median, 25-75 <sup>th</sup> Perzentile)	p	Fluor Anzahl der Tage (Median, 25-75 <sup>th</sup> Perzentile)	p
<b>Diabeteserkrankung der Mutter</b>						
Typ 1 Diabetes	8,0 (6,4-11,6)	0,2	343 (279-358)	0,7	337 (179-358)	0,8
kein Diabetes	9,5 (7,1-11,8)		331 (271-355)		312 (161-355)	
<b>Alter der Mutter bei Geburt</b>						
20-29 Jahre	7,1 (6,0-9,5)	0,05	348 (284-364)	0,3	327 (219-354)	0,08
29,1-32 Jahre	9,1 (7,1-12,1)		340 (224-357)		312 (163-357)	
32,1-35 Jahre	9,0 (6,8-11,7)		327 (252-357)		344 (156-359)	
35,1-42 Jahre	10,7 (7,5-11,9)		338 (273-354)		258 (92-355)	
<b>Rauchen in der Schwangerschaft</b>						
ja	6,7 (6,0-7,5)	0,01	356 (165-363)	0,4	346 (278-363)	0,6
nein	9,2 (7,0-11,9)		334 (270-355)		322 (164-355)	



**Abbildung 8:** Alter bei Einführung von fester Beikost in Abhängigkeit einer Typ 1 Diabeteserkrankung der Mutter (a), vom Alter der Mutter bei Geburt (b) und vom Rauchverhalten der Mutter während der Schwangerschaft (c).

#### 4.4.2 Einfluss des Stillens auf die Gewichtsentwicklung im Alter von 6 und 12 Monaten der Kinder aus Familien mit Typ 1 Diabetes

Es wurde der Frage nachgegangen, ob Stillen einen Einfluss auf die Größenentwicklung und Gewichtsentwicklung der Kinder im Alter von 6 und 12 Monaten hat. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Kindern, die 6 Monate voll oder länger und Kindern, die für eine kürzere Zeit gestillt wurden, festgestellt werden. Eine Tendenz war zu erkennen. So waren die Kinder, die für 6 Monate voll gestillt wurden mit 6 und 12 Monaten kleiner (6 Monate: Median Körpergröße-Perzentil 40 vs. 54,  $p=0,4$  und 12 Monate: Median Körpergröße-Perzentil 27 vs. 33,  $p=0,1$ ) und leichter als Kinder, die nicht so lange voll gestillt wurden (6 Monate: Median BMI-Perzentile 45 vs. 54,  $p=0,3$  und 12 Monate: Median BMI-Perzentile 44 vs. 52,  $p=0,3$ , Tabelle 5).

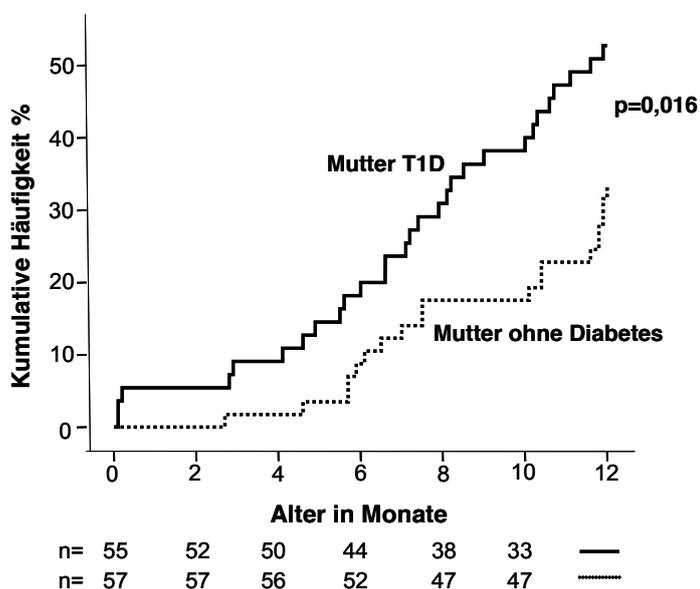
**Tabelle 5:** Größe und BMI bei Kindern, die mindestens 6 Monate voll gestillt und Kindern, die weniger als 6 Monate voll gestillt wurden

	Kinder, die für 6 Monate voll gestillt wurden n=27 Median (IQR)	Kinder, die nicht für 6 Monate voll gestillt wurden n=117 Median (IQR)	P
Größe mit 6 Monaten (Perzentile) (n= 117)	40 (24-78)	54 (33-75)	0,4
BMI mit 6 Monaten (Perzentile) (n= 117)	45 (19-81)	54 (22-79)	0,3
Größe bei 12 Monaten (Perzentile) (n=115)	27 (11-57)	33 (19-62)	0,1
BMI bei 12 Monaten (Perzentile) (n=115)	44 (27-66)	52 (29-78)	0,3

#### 4.4.3 Einfluss des maternalen Diabetes auf das Auftreten von gastrointestinalen Erkrankungen und Antibiotikabehandlung bei Kindern aus Familien mit Typ 1 Diabetes

Insgesamt wurden von den untersuchten Kindern 48 (32%) innerhalb des ersten Lebensjahres mit Antibiotika behandelt. Die mediane Behandlungsdauer mit Antibiotika lag bei 10 Tagen. Kinder diabetischer Mütter bekamen früher und häufiger Antibiotika als Kinder von gesunden Müttern (52,7% vs. 33,3%,  $p=0,016$ ; Abbildung 9).

Die volle Stilldauer beeinflusste die Gabe von Antibiotika und das Auftreten von gastrointestinalen Erkrankungen innerhalb des ersten Lebensjahres (Tabelle 6). Kinder, die 6 Monate oder länger voll gestillt wurden, litten weniger an gastrointestinalen Erkrankungen (12% vs. 38%,  $p=0,02$ ) und wurden seltener mit Antibiotika behandelt (24% vs. 48%,  $p=0,04$ ). Das Auftreten von Fieber bei den Kindern war unabhängig von der exklusiven/ vollen Stilldauer ( $p=0,7$ ).



**Abbildung 9:** Kumulative Häufigkeit der Antibiotikagabe innerhalb des ersten Lebensjahres bei Kindern in Abhängigkeit der Typ 1 Diabeteserkrankung der Mutter.

**Tabelle 6:** Auftreten von Fieber, gastrointestinalen Infektionen und Antibiotikabehandlung bei Kindern, die mindestens 6 Monate voll gestillt und Kindern, die weniger als 6 Monate voll gestillt wurden

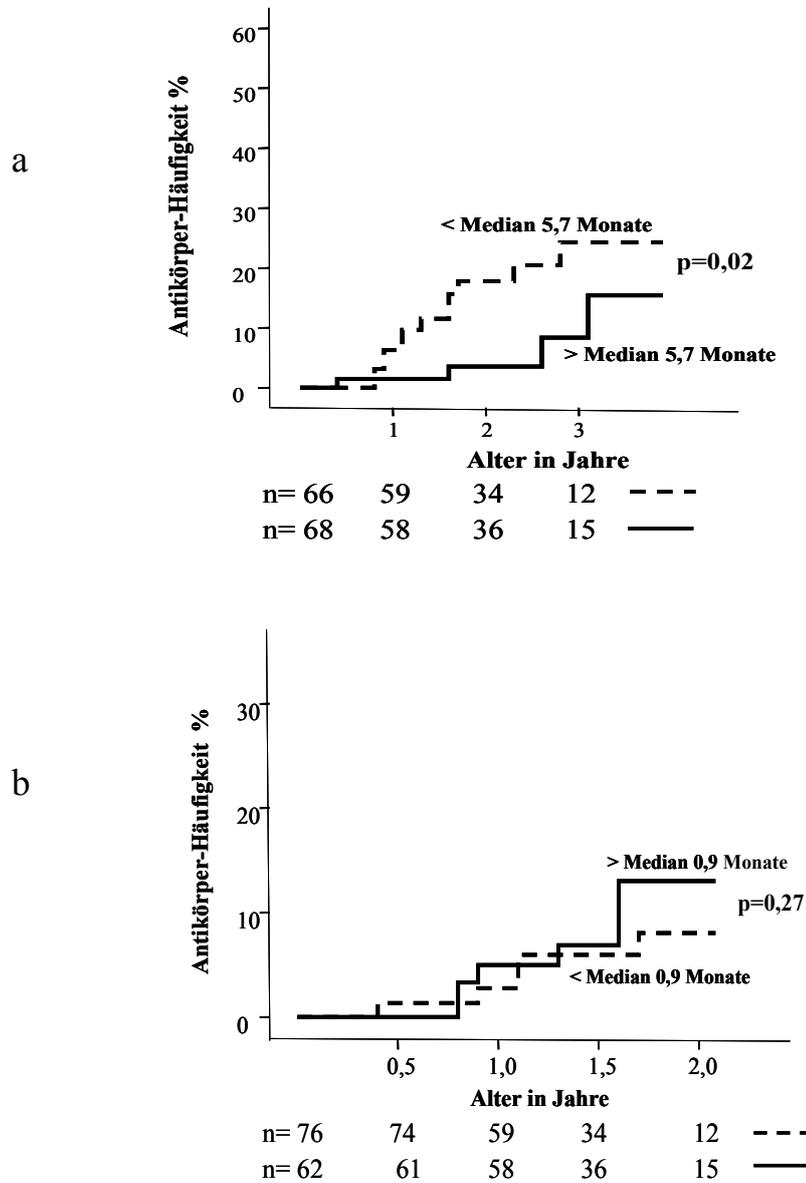
	Kinder, die für 6 Monate voll gestillt wurden		Kinder, die nicht für 6 Monate voll gestillt wurden		
	N		N		
Fieber % (n)	23	70 (16)	90	78 (70)	0,4
Fieber (Tage, min,max)	16	6 (3-10)	68	6 (3-7)	0,7
Gastrointestinale Infektionen % (n)	26	12 (3)	89	38 (34)	0,02
Gastrointestinale Infektionen (Tage, min,max)	3	7 (7-12)	34	7 (4-12)	0,7
Antibiotikabehandlung % (n)	25	24 (6)	87	48.3 (42)	0,03
Antibiotikabehandlung (Tage, min, max)	6	5.5 (5-14)	42	11 (8-16)	0,09

#### 4.4.4 Einfluss der frühkindlichen Ernährung und Antibiotikagabe auf die Entwicklung von Inselautoimmunität

Bei 19 Kindern der untersuchten Population kam es bisher zur Entwicklung von Inselautoimmunität.

Die frühe Einführung von Obst und Gemüse, das heißt kleiner als 5,7 Monate (<Median, IQR 2,2-9,47 Monate), erhöhte das Risiko der Entwicklung von Inselautoantikörpern im Vergleich zu einer späteren Einführung. Bei Kindern mit einer frühen Beikosteneinführung lag das Inselautoantikörperisiko mit 2 Jahren bei 18% und bei den Kindern mit der späteren Beikosteneinführung bei 4% (HR 2,6, p=0,02, Abbildung 10a). Der Zeitpunkt der erstmaligen Gabe von kuhmilchhaltiger

Formulanahrung (> oder <Median 0,9 Monate, IQR 0-11,9 Monate) hatte keinen Einfluss auf die Entwicklung von Inselautoantikörpern (p=0,27, Abbildung 10b).



**Abbildung 10:** Kumulatives Risiko für die Entwicklung von Inselautoantikörpern in Abhängigkeit des Alters bei Einführung von Obst und/oder Gemüse (10a) und Formulanahrung (10b).

7 der 19 Kinder (43,8%), die Inselautoantikörper entwickelten, bekamen Antibiotika innerhalb des ersten Lebensjahres. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Antibiotika-Einnahme und dem Risiko für Inselautoimmunität festgestellt werden ( $p=0,49$ ). Des Weiteren konnte auch kein Unterschied in der Behandlung mit Antibiotika zwischen Kindern, die Inselautoantikörper entwickelten und Kindern ohne Antikörper festgestellt werden (43,8% vs. 42,7%,  $p=0,52$ ). Jedoch litten Kinder mit Inselautoantikörpern im ersten Lebensjahr häufiger an gastrointestinalen Infektionen und Fieber im Vergleich zu Kindern ohne Inselautoantikörper (55,6% vs. 27,8%,  $p=0,02$  und 88,9% vs. 73,7%,  $p=0,03$ , Tabelle 7).

**Tabelle 7:** Auftreten von gastrointestinalen Erkrankungen, Fieber und Behandlung mit Antibiotika bei Kindern mit und ohne Inselautoantikörper

	Kinder mit Inselautoantikörper n = 19	Kinder ohne Inselautoantikörper n = 131	p
Gastrointestinale Infektionen Anzahl der Tage (Median) % (n)	7,5 55,6 % (10/18)	7 27,8 % (27/97)	0,02
Fieber Anzahl der Tage (Median) % (n)	6 88,9 % (16/18)	5 73,7 % (70/95)	0,03
Antibiotika- Behandlung Anzahl der Tage (Median) % (n)	14 43,8 % (7/16)	10 42,7 % (41/96)	0,52

#### 4.5 Einfluss des maternalen Diabetes und anderer Faktoren auf die Gewichtsentwicklung von Kindern aus Familien mit Typ 1 Diabetes

Bei 1483 Kindern mit einem erstgradigen Verwandten mit Typ 1 Diabetes, einschließlich 910 Kinder mit einer Mutter mit Typ 1 Diabetes wurde die Entwicklung des Körpergewichts analysiert.

Kinder von Müttern mit Typ 1 Diabetes wiesen im Vergleich zu Kindern von nicht-diabetischen Müttern häufiger einen hohen Geburtsgewichtstatus (LGA) auf (24,3% vs. 7,5%,  $p=0,0001$ ). Die Kinder von diabetischen Müttern hatten bei einer kürzeren Schwangerschaftsdauer ein höheres Geburtsgewicht als Kinder von gesunden Müttern

(39 SSW, 3465g vs. 40 SSW, 3399;  $p < 0,0001$ ,  $p = 0,04$ ). Die Stilldauer und die Anzahl der gestillten Kinder unterschieden sich ebenfalls zwischen Kindern von gesunden und diabetischen Müttern. Mütter mit Typ 1 Diabetes stillten ihre Kinder seltener (77,3% vs. 88,6%,  $p < 0,0001$ ) und die Stilldauer war deutlich kürzer als bei gesunden Müttern (exklusive Stilldauer 6 vs. 17 Wochen,  $p < 0,0001$ , gesamte Stilldauer 12 vs. 26 Wochen,  $p < 0,0001$ ). Der Anteil der Raucherinnen während der Schwangerschaft war bei den Müttern mit Typ 1 Diabetes höher (12,8% vs. 8,7%,  $p = 0,02$ ) und das durchschnittliche Alter bei Geburt des Kindes niedriger ( $p < 0,0001$ , Tabelle 8).

**Tabelle 8:** Charakteristik der Studienpopulation zur Analyse der Gewichtsentwicklung mit 2, 5 und 8 Jahren

	Mutter mit T1D n = 910	Vater/Geschwister - kind mit T1D/ Mutter ohne T1D n = 573	p-Wert
Geschlecht, weiblich/männlich	52/48	51/49	0,7
Schwangerschaftsdauer In Wochen, Median (IQR)	39 (37-40)	40 (39-40)	0,0001
Geburtsgewicht, g, Median (IQR)	3465 ± 622	3399 ± 547	0,04
Alter der Mutter bei Geburt Median (IQR)	29,9 ± 4,2	30,7 ± 4,4	0,0001
Rauchen in der Schwangerschaft, %	12,8	8,7	0,02
Geburtsgewichtstatus			
- SGA, %	8,3	11,9	
- AGA, %	67,4	80,6	0,0001
- LGA, %	24,3	7,5	
Stillen, %	77,3	88,6	0,0001
Stilldauer, Wochen, Median (IQR)			
- voll	6 (0 – 20)	17 (4 - 24)	0,0001
- gesamt	12 (2 – 30)	26 (8 – 39)	0,0001

#### 4.5.1 Prävalenz und Prädiktoren von Übergewicht bei Kindern von Eltern mit Typ 1 Diabetes im Alter von 2-8 Jahren

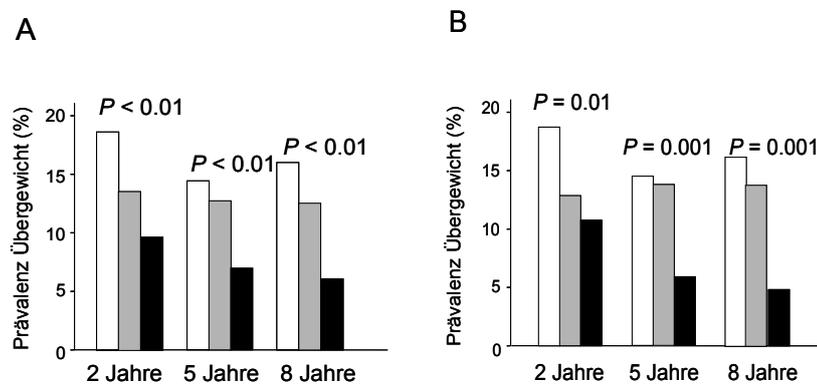
In der vorliegenden Analyse waren bei den 2 Jährigen 12,9% (n=183) und bei den 5 Jährigen 11,0% (n=115) übergewichtig. Kinder galten als übergewichtig, wenn der BMI zwischen dem 90. und 97. Perzentil liegt. Die Prävalenz von Übergewicht im Alter von 2 und 5 Jahren war bei den Kindern mit einer diabetischen Mutter höher als bei Kindern mit einer gesunden Mutter (2 Jahre: 14,4% vs. 10,5%,  $p=0,03$ ; 5 Jahre: 13,4% vs. 7,2%,  $p<0,004$ ). Im Alter von 2 und 5 Jahren wiesen Kinder mit einer Mutter mit Typ 1 Diabetes signifikant höhere BMI-Perzentilen auf als Kinder von gesunden Müttern ( $54,9 \pm 29,3$  vs.  $50,0 \pm 28,5$ ,  $p<0,01$  und  $57,0 \pm 27,1$  vs.  $47,7 \pm 27,8$ ,  $p<0,0001$ ;). Die Diabeteserkrankung der Mutter war mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung von Übergewicht mit 2 und 5 Jahren assoziiert (2 Jahre: OR 1,4; 95% KI 1,04–2,0; 5 Jahre: OR 1,9; 95% KI 1,2–3,1). Dagegen konnten im Alter von 8 Jahren keine Unterschiede in der Prävalenz von Übergewicht und BMI-Perzentilen zwischen Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes und nicht-diabetischen Müttern festgestellt werden (OR 1,1; 95% KI 0,6–2,0,  $p=0,7$ ; Tabelle 9).

In einer univariaten Analyse wurden bei 714 Mädchen und 769 Jungen untersucht, welche weiteren Faktoren neben der Diabeteserkrankung der Mutter die Entwicklung von Übergewicht im Alter von 2, 5 und 8 Jahren beeinflusst. Die folgenden Faktoren wurden berücksichtigt: Stilldauer, Geburtsgewichtstatus, Alter der Mutter bei Geburt, Geschlecht des Kindes und Rauchverhalten der Mutter während der Schwangerschaft (Tabelle 9).

Volles Stillen länger als 4 Monate und eine gesamte Stilldauer länger als 6 Monate schützte vor der Entwicklung von Übergewicht im Alter von 2, 5 und 8 Jahren (Abbildung 11). So war eine volle Stilldauer länger als 4 Monate (OR 0,3 (95%KI 0,2–0,7),  $p=0,004$ ) und eine gesamte Stilldauer länger als 6 Monate (OR 0,3 (95%KI 0,1–0,6),  $p=0,001$ ) mit einem signifikant geringerem Risiko für die Entwicklung von Übergewicht im Alter von 8 Jahren assoziiert (Tabelle 9).

Ein LGA-Status bei den Neugeborenen war mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Übergewicht in allen 3 Alterstufen assoziiert (im Alter von 2 Jahren OR 2,0; 95% KI 1,4–2,9,  $p<0,0001$ ; im Alter von 5 Jahren OR 3,9; 95% KI 2,5–6,1,  $p<0,0001$ ; im Alter von 8 Jahren OR 2,4; 95% KI 1,4–4,3,  $p=0,002$ ).

Das Alter der Mutter bei Geburt des Kindes beeinflusste ebenfalls die Entwicklung von Übergewicht. So hatte das Alter der Mutter größer als 30,1 Jahre (Median) einen schwach positiven Einfluss auf das Übergewicht mit 5 Jahren (OR 0,7; 95% KI 0,4–0,99,  $p=0,04$ ), nicht jedoch bei 2 und 8 Jahren. Das Geschlecht des Kindes, Rauchen der Mutter in der Schwangerschaft und HLA-DR4 Genotyp des Kindes hatte keinen Einfluss auf die Entwicklung von Übergewicht bei den Kindern (Tabelle 9).



**Abbildung 11:** Prävalenz von Übergewicht bei 2, 5, 8-jährigen Kindern mit einem erstgradigen Verwandten mit Typ 1 Diabetes in Abhängigkeit von der Stilldauer (A- volle Stilldauer; B- gesamte Stilldauer). Vergleich der Prävalenz von Übergewicht bei Kindern, die nicht gestillt wurden (weiße Balken), Kinder, die für kurze Zeit (d.h.  $\leq 4$  Monate voll (A) und  $\leq 6$  Monate gesamt (B)) gestillt wurden (graue Balken) und Kinder, die lange ( $>4$  Monate voll (A) und  $>6$  Monate gesamt (B)) gestillt wurden (schwarze Balken).

**Tabelle 9:** Einfluss der Diabeteserkrankung der Mutter, der Stilldauer, des Geburtsgewichtstatus und des Alters der Mutter, des Geschlechts, des Rauchverhaltens der Mutter während der Schwangerschaft und des HLA-Genotypen auf die Entwicklung von Übergewicht bei Kindern der BABYDIAB-Studie im Alter von 2, 5 und 8 Jahren (univariate Analyse)

	2 Jahre			5 Jahre			8 Jahre		
	<i>n</i>	OR (95% KI)	<i>p</i>	<i>n</i>	OR (95% KI)	<i>p</i>	<i>n</i>	OR (95% KI)	<i>p</i>
<b>Diabeteserkrankung der Mutter</b>									
Kein Diabetes	555	1,0		375	1,0		167	1,0	
Typ 1 Diabetes	868	1,4 (1,04-2,0)	0,03	670	1,9 (1,2-3,1)	0,004	355	1,1 (0,6-2,0)	0,7
<b>Stillen</b>									
Nie gestillt	235	1,0		194	1,0		112	1,0	
Volle Stilldauer ≤4 Monate	588	0,7 (0,5–1,02)	0,07	440	0,9 (0,5–1,4)	0,6	294	0,8 (0,4–1,4)	0,4
Volle Stilldauer >4 Monate	515	0,5 (0,3–0,7)	0,001	344	0,4 (0,3–0,8)	0,006	230	0,3 (0,2–0,7)	0,004
Gesamte Stilldauer									
≤1 Monat	63	1,0 (0,5–2,1)	1,0	53	1,7 (0,8–3,7)	0,2	32	0,7 (0,2–2,4)	0,6
1,1 – 3,0 Monate	193	0,6 (0,4–1,1)	0,1	147	0,6 (0,3–1,2)	0,2	101	0,5 (0,2–1,2)	0,1
3,1 – 6,0 Monate	281	0,6 (0,3–0,9)	0,02	223	1,0 (0,6–1,7)	1,0	152	1,1 (0,6–2,1)	0,8
>6 Monate	539	0,5 (0,3–0,8)	0,003	342	0,4 (0,2–0,7)	0,001	230	0,3 (0,1–0,6)	0,001
<b>Geburtsgewichtstatus</b>									
AGA	986	1,0		698	1,0		445	1,0	

SGA	132	0,5 (0,2–1,03)	0,06	100	0,5 (0,2–1,5)	0,2	73	0,8 (0,3–2,0)	0,7
LGA	238	2,0 (1,4–2,9)	<0,0001	181	3,9 (2,5–6,1)	<0,0001	107	2,4 (1,4–4,3)	0,002
<b>Alter der Mutter bei Geburt</b>									
≤30,1 Jahre	693	1		547	1		340	1	
>30,1 Jahre	718	1,1 (0,8–1,5)	0,6	488	0,7 (0,4–0,99)	0,04	323	0,9 (0,5–1,4)	0,5
<b>Geschlecht</b>									
männlich	739	1		551	1		347	1	
weiblich	684	0,7 (0,5–1,01)	0,06	494	1,0 (0,7–1,5)	0,9	318	0,7 (0,4–1,2)	0,2
<b>Rauchen in der Schwangerschaft</b>									
Nein	1263	1		922	1		581	1	
≥1 Zigarette/ Tag	153	1,5 (1,0–2,4)	0,06	123	1,6 (0,9–2,7)	0,1	81	1,5 (0,8–2,9)	0,2
<b>HLA DR4 Genotyp</b>									
Nein	713	1		520	1		1		
Ja	650	0,9 (0,6–1,2)	0,3	484	1,2 (0,8–1,8)	0,4	0,6 (0,5–1,4)	0,6	

Um den stärksten Prädiktor für Übergewicht zu identifizieren, wurde in der anschließenden multivariaten Analyse die Entwicklung von Übergewicht in Abhängigkeit aller Faktoren untersucht, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Gewichtsentwicklung hatten (mütterliche Diabeteserkrankung, Stilldauer, Geburtsgewichtstatus, Alter der Mutter).

Weder die Diabeteserkrankung der Mutter noch das Alter der Mutter hatte Einfluss auf das Risiko für Übergewicht in den drei Altersstufen. Die Entwicklung von Übergewicht mit 2, 5, und 8 Jahren wurde durch die Stilldauer und den Geburtsgewichtstatus beeinflusst (Tabelle 10). So hatte eine lange volle (≥4 Monate) und gesamte Stilldauer (>6 Monate) einen protektiven Effekt auf das Übergewicht im 2. Lebensjahr bis hin zum 8. Lebensjahr. Eine volle Stilldauer länger als 4 Monate senkte das Risiko für die Entwicklung von Übergewicht im 2. Lebensjahr um 50% (OR 0,5; 95% KI 0,3-0,9, p=0,01) und im 8. Lebensjahr um 70% (OR 0,3; 95% KI 0,1-0,6, p=0,001). Kinder, die länger als 6 Monate insgesamt gestillt wurden, hatten eine Risikominimierung von 40% (OR 0,6; 95% KI 0,4-0,97, p=0,04) mit 2 Jahren und 80% (OR 0,2; 95% KI 0,1-0,5, p<0,0001) mit 8 Jahren. Ein hoher Geburtsgewichtstatus war mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Übergewicht in allen hier untersuchten Altersstufen assoziiert (2 Jahre: OR 2,0; 95% KI 1,3-2,9, p=0,001; 5 Jahre: OR 4,0; 95% KI 2,5-6,5, p<0,001; 8 Jahre: OR 2,4; 95% KI 1,3-4,4, p=0,004). Der SGA-Status der Kinder bei Geburt beeinflusste die Entwicklung von Übergewicht mit 2, 5 und 8 Jahren nicht (Tabelle 10).

**Tabelle 10:** Einfluss der Diabeteserkrankung der Mutter, der Stilldauer, der Geburtsgröße und des Alters der Mutter auf die Entwicklung von Übergewicht bei Kindern der BABYDIAB-Studie im Alter von 2, 5 und 8 Jahren (multivariate Analyse)

	<b>2 Jahre</b> (n=1221)		<b>5 Jahre</b> (n=879)		<b>8 Jahre</b> (n=578)	
	<b>OR (95% KI)</b>	<b>p</b>	<b>OR (95% KI)</b>	<b>p</b>	<b>OR (95% KI)</b>	<b>p</b>
<b>Diabeteserkrankung der Mutter</b>						
kein Diabetes	1,0		1,0		1,0	
Typ 1 Diabetes	1,1 (0,7–1,5)	0,8	1,1 (0,6–1,8)	0,7	0,8 (0,4–1,4)	0,4
<b>Stillen</b>						
Nie gestillt	1,0		1,0		1,0	
Volle Stilldauer ≤4 Monate	0,7 (0,5–1,1)	0,2	0,8 (0,5–1,5)	0,6	0,7 (0,4–1,3)	0,2
Volle Stilldauer >4 Monate	0,5 (0,3–0,9)	0,01	0,5 (0,2–0,9)	0,02	0,3 (0,1–0,6)	0,001
<b>Gesamte Stilldauer</b>						
≤1 Monat	1,0 (0,5–2,2)	1,0	1,5 (0,6–3,7)	0,3	0,7 (0,2–2,3)	0,6
1,1 – 3,0 Monate	0,8 (0,4–1,4)	0,4	0,6 (0,3–1,4)	0,3	0,5 (0,2–1,1)	0,09
3,1 – 6,0 Monate	0,6 (0,3–0,98)	0,04	1,0 (0,5–1,8)	0,9	0,9 (0,5–1,9)	0,8
>6 Monate	0,6 (0,4–0,97)	0,04	0,4 (0,2–0,8)	0,005	0,2 (0,1–0,5)	<0,0001
<b>Geburtsgewichtstatus</b>						

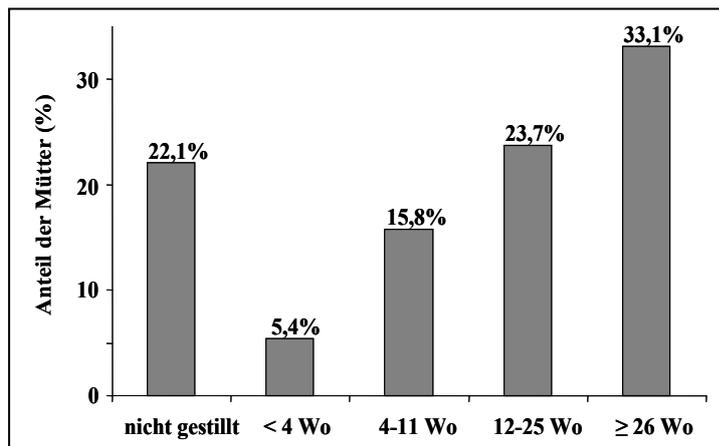
AGA	1,0		1,0		1,0	
SGA	0,6 (0,3–1,2)	0,1	0,6 (0,2–1,6)	0,3	0,7 (0,2–1,7)	0,4
LGA	2,0 (1,3–2,9)	0,001	4,0 (2,5–6,5)	<0,0001	2,4 (1,3–4,4)	0,004
<b>Alter der Mutter bei Geburt</b>						
≤30,1 Jahre	1,0		1,0		1,0	
>30,1 Jahre	1,2 (0,8–1,6)	0,4	0,8 (0,5–1,2)	0,8	1,0 (0,6–1,7)	1,0

#### 4.5.2 Einfluss des Stillens und anderer Faktoren auf die Gewichtsentwicklung bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes

Um die Frage zu klären, ob bei Kindern mit Müttern mit Typ 1 Diabetes eine lange Stilldauer den Gewichtsverlauf ebenso günstig beeinflusst, wurde in einer weiteren Untersuchung das Risiko für die Entwicklung von Übergewicht in Abhängigkeit des Stillverhaltens bei 816 Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes und das Stillen als Einflussfaktor genauer geprüft.

Die Prävalenz für Übergewicht und Adipositas im 2. Lebensjahr bei den untersuchten Kindern lag bei 14,5% (SD  $\pm$  0,35) und 5,3% (SD  $\pm$  0,22) und im 5. Lebensjahr bei 12,8% (SD  $\pm$  0,33) und 4,5% (SD  $\pm$  0,21). 16,2% der Mädchen und 12,5% der Jungen waren im Alter von 2 Jahren übergewichtig und 12,4% der Mädchen und 13,1% der Jungen hatten mit 5 Jahren einen BMI über der 90. Perzentile. Es waren häufiger Kinder von Raucherinnen übergewichtig (2 Jahre: 18,2% vs. 13,9%,  $p=0,16$ ; 5 Jahre: 15,3% vs. 12,4%,  $p=0,3$ ). 20,8% der zweijährigen Kinder, die „large for gestational age“ zur Welt kamen waren übergewichtig im Gegensatz dazu waren 7,8% der Kinder, die „small for gestational age“ waren, übergewichtig ( $p=0,006$ ). Mit 5 Jahren waren 24,8% der LGA-Kinder und 7,8% der SGA-Kinder übergewichtig ( $p<0,0001$ ).

Bei der Analyse des Stillens zeigte sich, dass sich 77,9 der Mütter mit Typ 1 Diabetes dazu entschlossen haben ihre Kinder zu stillen. Nur 9,5% der Frauen haben sich an die internationalen Empfehlungen zum Stillen (26 Wochen voll) gehalten. Die mediane gesamte Stilldauer lag bei 12,5 Wochen (IQR 3-31 Wochen), wobei 5,4% weniger als 4 Wochen, 15,8% zwischen 4 und 11 Wochen, 23,7% zwischen 12-25 Wochen und 33,1% der Frauen mehr als 26 Wochen stillten (Abbildung 12). Das Rauchverhalten der Mütter hatte einen Einfluss auf das Stillverhalten. Kinder von Raucherinnen wurden signifikant seltener gestillt als Kinder von Nichtraucherinnen (55,7% vs. 80,7%,  $p=0,001$ ). Ebenso wurden Kinder mit einem hohen und niedrigen Geburtsgewichtstatus seltener gestillt als normalgewichtige Kinder (73,8% und 71,9% vs. 80,9%,  $p=0,054$ ).



**Abbildung 12:** Verteilung der Gesamtstilldauer bei Mütter mit Typ 1 Diabetes.

Das Risiko für die Entwicklung von Übergewicht mit 2 Jahren wurde durch eine volle Stilldauer von mindestens 4 Monaten deutlich gesenkt (OR 0,42; 95%KI 0,245–0,719,  $p=0,002$ ). Ebenso hatte eine gesamte Stilldauer länger als 4 Wochen einen positiven Einfluss auf das Übergewicht. Nach Korrektur für die Variablen Rauchen in der Schwangerschaft, Geschlecht und Geburtsgewichtstatus zeigte sich im Alter von 2 Jahren bei einer vollen Stilldauer ab 4 Monaten und einer gesamten Stilldauer länger als 4 Wochen eine Risikoreduktion von ca. 50% auf das Übergewichtsrisko (volle Stilldauer  $\geq 4$  Monate: OR 0,5; 95% KI 0,282–0,887,  $p=0,018$ ; gesamte Stilldauer 4-11 Wochen: OR 0,487; 95% KI 0,243-0,977,  $p=0,043$ ). Eine Gesamtstilldauer länger als 26 Wochen war nicht mit einer signifikanten Reduktion des Übergewichts mit 2 Jahren assoziiert (OR 0,643; 95% KI 0,375–1,103,  $p=0,109$ ).

Im Alter von 5 Jahren hatte eine volle Stilldauer von mindestens 4 Monaten einen risikosenkenden Effekt von 50% auf die Entwicklung von Übergewicht (OR 0,494 ; 95% KI 0,253-0,967,  $p=0,04$ ). Dieser Effekt war nach Korrektur für die Variablen (Rauchen während der Schwangerschaft, Geschlecht, Geburtsgewichtstatus) nicht mehr sichtbar. Ab einer gesamten Stilldauer von 26 Wochen dagegen verringerte sich das Risiko der Kinder für die Entwicklung von Übergewicht auch nach Korrektur für die oben erwähnten Variablen (OR 0,369; 95% KI 0,179-0,759,  $p=0,007$  und (OR 0,379; 95% KI 0,172-0,838,  $p=0,017$ ; Tabelle 11).

**Tabelle 11:** Risiko für Übergewicht mit 2 Jahren und 5 Jahren bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes in Abhängigkeit der Stilldauer

	Stilldauer	Anzahl der Kinder	Übergewicht n (%)	Unadjustierte Odds Ratios	95%-KI	P	Adjustierte* Odds Ratios	95%-KI	p
<b>2 Jahre</b>	Nie gestillt	180	39 (21,7)	1,0			1,0		
	Volle Stilldauer ≥ 4 Monate	250	26 (10,4)	0,420	0,245 - 0,887	0,002	0,500	0,282 – 0,887	0,018
	Gesamte Stilldauer: < 4 Wochen	44	9 (20,5)	0,930	0,412 - 2,098	0,861	0,883	0,371 – 2,101	0,779
	4 – 11 Wochen	129	14 (10,9)	0,440	0,228 - 0,850	0,051	0,487	0,243 – 0,977	0,043
	12 – 25 Wochen	193	21 (10,9)	0,441	0,248 - 0,785	0,005	0,405	0,211 – 0,779	0,007
	≥ 26 Wochen	270	35 (13,0)	0,538	0,326 – 0,889	0,016	0,643	0,375 – 1,103	0,109
	<b>5 Jahre</b>	Nie gestillt	134	23 (17,2)	1,0			1,0	
Volle Stilldauer ≥ 4 Monate		176	17 (9,3)	0,494	0,253 – 0,967	0,040	0,486	0,229 – 1,030	0,060
Gesamte Stilldauer: < 4 Wochen		29	8 (27,6)	1,839	0,725 – 4,659	0,199	1,590	0,566 – 4,464	0,379
4 – 11 Wochen		96	9 (9,4)	0,499	0,220 – 1,134	0,097	0,421	0,165 – 1,071	0,069
12 – 25 Wochen		148	23 (15,5)	0,888	0,472 – 1,671	0,713	0,937	0,452 – 1,941	0,860
≥ 26 Wochen		183	13 (7,1)	0,369	0,179 – 0,759	0,007	0,379	0,172 – 0,838	0,017

\*Adjustiert für die Variablen: Geschlecht, Geburtsgewichtstatus des Kindes und Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft

## 5. Diskussion

Der Typ 1 Diabetes ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Das Zusammenwirken von Umweltfaktoren und genetischen Faktoren spielt eine entscheidende Rolle in der Krankheitsentstehung des Typ 1 Diabetes und ist bis heute nicht ausreichend erforscht. Das Risiko für Typ 1 Diabetes ist erhöht, wenn bereits ein erstgradiges Familienmitglied an Typ 1 Diabetes erkrankt ist. Jedoch konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass Kinder von Vätern mit Typ 1 Diabetes ein deutlich höheres Risiko haben, ebenfalls an Typ 1 Diabetes zu erkranken als Kinder von Müttern mit Typ 1 Diabetes.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Auftreten von Inselautoimmunität in Abhängigkeit des an Typ 1 Diabetes erkrankten Elternteils zu beschreiben sowie mögliche Ursachen für das unterschiedliche Inselautoantikörperisiko zwischen Kindern von Vätern und Müttern mit Typ 1 Diabetes aufzuzeigen. Da es immer mehr Hinweise dafür gibt, dass der Gesundheitszustand der Kinder bereits in den frühen Entwicklungsphasen geprägt wird, wurde insbesondere der Einfluss prä-, peri- und postnataler Faktoren auf die Entwicklung von Inselautoimmunität bei Kindern diabetischer Mütter und diabetischer Väter analysiert.

Des Weiteren wird in der Literatur beschrieben, dass eine diabetische Schwangerschaft das Risiko von Kindern für späteres Übergewicht erhöht (Plagemann et al., 1997; Rodrigues et al., 1998; Dabelea, 2007). Unklar war jedoch bislang, ob die maternale Diabeteserkrankung per se oder Faktoren, die mit der Diabeteserkrankung der Mutter assoziiert sind, das Risiko für Übergewicht bei Kindern erhöht. Diese Fragestellung sollte anhand des Kollektivs von Kindern mit Müttern und/ oder Vätern mit Typ 1 Diabetes in der vorliegenden Arbeit beantwortet werden.

### 5.1 Risiko für Inselautoimmunität bei Kindern von Müttern und Vätern mit Typ 1 Diabetes

Das Risiko an Typ 1 Diabetes zu erkranken ist bei Kindern geringer, wenn die Mutter an einem Typ 1 Diabetes erkrankt ist, als wenn der Vater an Typ 1 Diabetes leidet. Ein Ziel dieser Arbeit war zu überprüfen, ob dieser Unterschied auch im Hinblick auf die Entwicklung von Inselautoimmunität beobachtet werden kann. Die Analyse des kumulativen Risikos für Inselautoantikörper ergab, dass im Alter von 5 Jahren das Risiko bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes signifikant geringer ist im Vergleich zu Kindern von Vätern mit Typ 1 Diabetes (3,2% vs. 5,5%,  $p=0,04$ ). Aus Voruntersuchungen ist bekannt, dass Kinder bereits sehr früh im Leben Inselautoimmunität entwickeln und dass speziell diese frühe Serokonversion zur Inselautoantikörperpositivität mit einem erhöhten Risiko der Kinder verbunden ist, in Folge an Typ 1 Diabetes zu erkranken (Hummel et al., 2004). Deswegen wurde in einem nächsten Schritt untersucht, ob die Inzidenz des erstmaligen Auftretens von Inselautoantikörpern in Abhängigkeit vom Alter der Kinder vergleichbar ist zwischen Kindern von Müttern und Vätern mit Typ 1 Diabetes. Dabei wurde festgestellt, dass der bei Kindern von Vätern mit Typ 1 Diabetes beobachtete Inzidenzgipfel des erstmaligen Auftretens von Inselautoantikörpern im Alter von 9 Monaten bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes signifikant verringert und verzögert ist. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass speziell prä-, peri- und postnatale Faktoren, die mit der maternalen Diabeteserkrankung assoziiert sind, für das unterschiedliche Inselautoantikörperisiko der Kinder ursächlich sind. Insbesondere wurde in dieser Analyse der Einfluss des mütterlichen  $HbA_{1c}$ , der Frühgeburtlichkeit, der Entbindungsart, des Apgar-Score, des Stillens, des Alters der Mutter und des Geburtsgewichts des Kindes auf das Inselautoantikörperisiko der Kinder untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass ein niedriges und hohes Geburtsgewicht der Kinder und ein moderat erhöhter  $HbA_{1c}$ -Wert der Mutter während des dritten Schwangerschaftstrimesters das Risiko für die Entwicklung von Inselautoimmunität signifikant senkt.

Die oben genannten Fragestellungen wurden anhand der prospektiven BABYDIAB-Studie beantwortet. Die BABYDIAB-Studie ist die weltweit größte und bisher längste prospektive Untersuchung an Kindern von Müttern und Vätern mit Typ 1 Diabetes zur Entstehung von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes. In der Studie handelt es sich um eine relativ homogene Studienpopulation. Alle Kinder sind Einlinge, haben ein

Elternteil mit Typ 1 Diabetes und 98% der Kinder haben deutsche Eltern. Da die Teilnahme an der BABYDIAB-Studie freiwillig ist und sich nicht alle Familien mit einer Typ 1 Diabetesbelastung für eine Teilnahme entscheiden, handelt es sich bei den Teilnehmern um sehr zuverlässige und verantwortungsbewusste Familien. Dadurch sind die Daten zu prä-, peri- und postnatalen Faktoren sehr vollständig. Eine Ausnahme bildet der HbA<sub>1c</sub>-Wert der Mutter während des dritten Schwangerschaftstrimesters, der bei 40% der Kinder diabetischer Mütter nicht vorhanden ist, da er lokal und nicht zentral im Rahmen der BABYDIAB-Studie bestimmt wurde. Die Bestimmung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes erfolgte mit Messmethoden durch die behandelnden Ärzte der diabetischen Mütter. Es ist deshalb nicht auszuschließen, dass eine einheitliche und zentral durchgeführte Messmethode zu anderen Ergebnissen zum Zusammenhang von mütterlichem HbA<sub>1c</sub>-Wert und den Inselautoantikörperisiko bei den Kindern geführt hätte.

Das deutlich geringere Risiko für die Entwicklung von Inselautoantikörpern bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes unterstützt den Befund, dass Kinder von Müttern mit Typ 1 Diabetes ein geringeres Diabetesrisiko haben als Kinder von Vätern mit Typ 1 Diabetes (Warram et al., 1984; 1998; Harjutsalo et al., 2006).

Die Unterschiede des Inselautoantikörperrisikos sind am größten in den ersten beiden Lebensjahren der Kinder. In Utero und während der Perinatalperiode bestehen deutliche Unterschiede zwischen Kindern von diabetischen und nicht-diabetischen Frauen. Charakteristisch für diabetische Schwangerschaften sind schwankende und erhöhte Blutzuckerspiegel messbar durch den HbA<sub>1c</sub>-Wert, Hyperinsulinismus, veränderter Fettstoffwechsel und eine Reihe weiterer metabolischer Veränderungen wie ein erhöhtes Geburtsgewicht der Kinder. Daneben sind die Schwangerschaften mit Komplikationen für die Mutter und das Kind verbunden. So wird von einer erhöhten Rate an Fehlgeburten und Totgeburten, Fehlbildungen, Kaiserschnitten, Frühgeburten und erhöhtem Geburtsgewicht berichtet (Casson et al., 1997; Evers et al., 2002; Jensen et al., 2004; Silva Idos et al., 2005; Johnstone et al., 2006; Macintosh et al., 2006). Die auffälligsten Unterschiede zeigten sich in dieser Analyse während der Schwangerschaft, in der Entwicklung der Kinder und der Entbindungsart. Frauen mit Typ 1 Diabetes wiesen eine geringere Schwangerschaftsdauer auf, der Anteil der frühgeborenen Kindern war höher, das Geburtsgewicht der Kindern war höher, der Anteil der Geburten per Kaiserschnitt war höher und der Apgar-Wert bei Kindern war häufiger unter 10 bei Frauen mit Typ 1 Diabetes.

Das Geburtsgewicht der Kinder hatte einen signifikanten Einfluss auf das Risiko für die Entwicklung von Inselautoantikörpern und könnte somit eine Erklärung für das geringere Diabetesrisiko bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes sein. In dieser Analyse war ein geringes (niedrigstes Tertil) und hohes Geburtsgewicht (höchstes Tertil) mit einem geringeren Diabetesrisiko bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes assoziiert. Dieser Zusammenhang konnte bei Kindern nicht-diabetischer Mütter nicht gefunden werden. Es gibt eine Untersuchung, die ebenfalls zu dem Schluss kommt, dass Kinder mit einem geringen Geburtsgewicht (small for gestational age) ein geringeres Diabetesrisiko aufweisen, ein hohes Geburtsgewicht hatte allerdings in dieser Analyse keinen Einfluss auf das Diabetesrisiko (Dahlquist et al., 1996). Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen einem hohen Geburtsgewicht bei Kindern diabetischer Mütter und einem geringeren Diabetesrisiko gezeigt haben, sind bisher nicht bekannt.

Das bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes häufig beobachtete erhöhte Geburtsgewicht ist vermutlich durch die glykämische Einstellung der Mutter bedingt, die wiederum mittels des HbA<sub>1c</sub>-Wertes der Mutter beurteilt werden kann (Hillier et al., 2007; Hummel et al., 2007b). Vermutlich führt ein hoher Glukosespiegel im Blutkreislauf der Mutter zu einer zusätzlichen Insulinsekretion beim Kind, die ein vermehrtes Wachstum und vermehrte Fettansammlung des Kindes verursacht (Freinkel, 1980). Der plazentare Glukosetransport zwischen Mutter und Kind wird durch die Diabeteserkrankung der Mutter nicht beeinflusst und die Glukose kann die Plazenta ungehindert passieren. Durch die Hyperglykämie der Mutter wird die Sekretion von Wachstumsfaktoren (insulin like growth factors) IGF1 und IGF2 in der Plazenta stimuliert, die die Entwicklung und das Wachstum des Feten und verschiedener fetaler Organe ebenfalls fördert (Shen et al., 1986; Hiden et al., 2009). Das verstärkte Wachstum des Feten diabetischer Frauen und somit erhöhte Geburtsgewicht der Kinder ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von verschiedenen Erkrankungen wie Typ 2 Diabetes, Bluthochdruck, metabolisches Syndrom und kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert (Guerra et al., 2004; Boney et al., 2005; Whincup et al., 2008). Weiterhin wird vermutet, dass ein gestörtes bzw. verändertes Wachstum der Kinder in Zusammenhang mit Krebserkrankungen und Autoimmunerkrankungen steht. Es wurde berichtet, dass die akute lymphatische Leukämie die Ursache einer fetalen Hyperglykämie sein kann, indem der gesteigerte Abbau der Glukose das Wachstum und Proliferation von normalen aber auch malignen Zellen fördert (Vander Heiden et al.,

2009). Hinsichtlich der Entwicklung von Typ 1 Diabetes ist die Datenlage nicht eindeutig. So ist es möglich, dass eine hyperglykämische intrauterine Umgebung zu einer frühen Aktivierung des Immunsystems und dadurch zu einer frühen antigenspezifischen Toleranz führt, die vor der Entwicklung von Inselautoimmunität und Progression zum Typ 1 Diabetes bei den Kindern schützt. In dieser Auswertung waren moderat erhöhte HbA<sub>1c</sub>-Werte der Mutter während des dritten Schwangerschaftstrimesters, die die Hälfte der Mütter mit Typ 1 Diabetes in dieser Population aufwiesen, mit einem reduzierten Inselautoantikörperisiko bei den Kindern assoziiert. Es ist anzunehmen, dass das reduzierte Risiko für die Entwicklung von Inselautoantikörpern bei den Kindern diabetischer Mütter durch ein hohes Geburtsgewicht, bedingt durch einen moderat erhöhten HbA<sub>1c</sub>-Wert der Mutter, erfolgt ist. Denn wenn nur der HbA<sub>1c</sub>-Wert der Mutter berücksichtigt wurde, konnte ein protektiver Effekt nicht beobachtet werden. Somit ist ein direkter Einfluss des HbA<sub>1c</sub>-Wertes der Mutter bzw. der glykämischen Einstellung auf das Inselautoantikörperisiko ausgeschlossen.

Ein weiterer protektiver Mechanismus, der diskutiert wird, ist die plazentare Übertragung von mütterlichen Inselautoantikörpern auf das Kind (Greeley et al., 2002; von Herrath and Bach, 2002). Im Rahmen der BABYDIAB-Studie wurde das Auftreten von Inselautoantikörpern (GADA, IA-2, IAA) im Nabelschnurblut von Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes gemessen. Kinder, bei denen hohe Titer der Inselautoantikörper GADA und IA-2 im Nabelschnurblut nachgewiesen wurden, hatten ein signifikant geringeres Risiko für die Entwicklung von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes (Koczwara et al., 2004).

Bei der Zerstörung der  $\beta$ -Zellen und somit bei der Entstehung von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes spielen T-Lymphozyten und Zytokine eine entscheidende Rolle. Es ist vorstellbar, dass sowohl pro- als auch anti-inflammatorische Zytokine an der Entwicklung von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes beteiligt sind (Liblau et al., 1995). Eine Studie konnte bereits zeigen, dass der Anteil von pro-inflammatorischen Zytokinen im Nabelschnurblut von Kindern diabetischer Mütter deutlich erhöht ist, wodurch die Kinder möglicherweise vor der Entwicklung des Typ 1 Diabetes geschützt sind (Holm et al., 2006). Jedoch wurde der Einfluss der Gabe von Zytokinen auf die Inselautoimmunität bisher nur in tierexperimentellen Untersuchungen analysiert (Rapoport et al., 1993; Pennline et al., 1994). Im Rahmen dieser Arbeit sollte zunächst untersucht werden, ob es Unterschiede in der Konzentration von pro- und anti-

inflammatorischen Zytokinen im Nabelschnurblut zwischen Kindern diabetischer und nicht-diabetischer Mütter gibt. Ein weiteres Ziel dieser Analyse war zu untersuchen, ob Hyperglykämien, die mit dem maternalen Diabetes assoziiert sind, die Zytokinkonzentration im Nabelschnurblut beeinflussen.

Die BABYDIAB und BABYDIÄT-Studie ermöglichte es diese Fragestellungen zu untersuchen, da von allen teilnehmenden Kindern von Eltern mit Typ 1 Diabetes Nabelschnurblutproben gesammelt wurden.

Im Nabelschnurblut der Kinder wurden die pro- und anti-inflammatorischen Zytokine IL-4, IL-6 und IL-10 gemessen. Es konnten nur beim anti-inflammatorischen IL-4 signifikant unterschiedliche Konzentrationen zwischen Kindern diabetischer und nicht-diabetischer Mütter im Nabelschnurblut festgestellt werden. Kinder von diabetischen Müttern wiesen signifikant höhere Konzentrationen von IL-4 auf als Kinder von gesunden Müttern. IL-6-Konzentrationen unterschieden sich nicht zwischen Kindern diabetischer und nicht-diabetischer Mütter wie bereits Nelson et al. zeigen konnten (Nelson et al., 2007). Der Typ 1 Diabetes resultiert aus einer immunvermittelten Zerstörung der insulinproduzierenden  $\beta$ -Zellen im Pankreas, die möglicherweise durch die Imbalance der  $T_{H1}$ -/  $T_{H2}$ -Zellen verursacht wird. So wird vermutet, dass die  $T_{H1}$ -Zellen und deren Zytokinprodukte (z.B. IFN- $\gamma$ , IL-2) maßgeblich an der Entwicklung des Typ 1 Diabetes und an der Zerstörung der  $\beta$ -Zellen beteiligt sind, wohingegen die  $T_{H2}$ -Zellen mit den Zytokinen IL10, IL4 sogar einen protektiven Effekt auf die Entstehung von Typ 1 Diabetes haben (Lafaille, 1998; Rabinovitch and Suarez-Pinzon, 2007). Die Ergebnisse dieser Untersuchung deuten auf einen schützenden Einfluss der  $T_{H2}$ -Zellen und des IL-4 bei der Entwicklung von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes hin und stimmen mit bisherigen tierexperimentellen Ergebnissen überein, die von einer verringerten  $T_{H2}$ -Immunantwort und IL-4-Produktion bei NOD-Mäusen, die Typ 1 Diabetes entwickelten, berichteten (Gombert et al., 1996; Cameron et al., 1998). Studien zur Pathogenese von Allergien deuten daraufhin, dass das maternale Immunsystem Funktionen und Profil der  $T_{H1}/T_{H2}$ -Zellen beim Neugeborenen beeinflussen kann und die dadurch veränderte  $T_{H2}$ -Antwort für die Entwicklung von Allergien verantwortlich ist (Sandberg et al., 2008, 2009).

Ein Zusammenhang zum Einfluss der  $T_{H1}/T_{H2}$ - Zellen bzw. gesteigerte Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen beim Asthma konnte dagegen nicht festgestellt werden (Osei-Kumah et al., 2008).

In dieser Auswertung zeigten die Nabelschnurblutproben von Kindern, deren diabetische Mütter HbA<sub>1c</sub>-Werte größer 7% aufwiesen, signifikant erhöhte IL-10-Konzentrationen. Die erhöhten IL-10-Konzentrationen bei Kindern von Müttern mit erhöhtem HbA<sub>1c</sub>-Wert weisen daraufhin, dass Faktoren, die mit der Diabeteserkrankung der Mutter assoziiert sind wie z.B. hyperglykämische und hyperinsulinämische Zustände Einfluss nehmen. IL-10 schützt möglicherweise vor der Entwicklung von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes, indem es die Aktivität der T<sub>H1</sub>-Zellen inhibiert und somit die Produktion der pro-inflammatorischen Zytokine hemmt.

Die Messung der Zytokine erfolgte mit einem humanen hochsensitiven ELISA-Assay. Diese Methode benötigt große Mengen Untersuchungsmaterial. Da es sich beim Nabelschnurblut um sehr wertvolles Material handelt, war es deshalb nicht möglich aus weiteren Proben die Zytokine zu bestimmen. Vielleicht waren aufgrund der geringen Fallzahl Unterschiede in den Zytokinkonzentrationen zwischen Kindern diabetischer und nicht-diabetischer Mütter nicht detektierbar.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nur beim IL-4 signifikante Unterschiede im Nabelschnurblut zwischen Kinder diabetischer und nicht-diabetischer Mütter festgestellt werden konnten und somit scheint es, dass IL-4 eine Rolle in der Pathogenese des Typ 1 Diabetes spielt. Allerdings ist die Anzahl der untersuchten Proben gering, sodass in Zukunft weitere Untersuchungen mit einer größeren Anzahl von Proben notwendig sind, um mögliche Unterschiede im Zytokinprofil aufzudecken und dahinter stehende Mechanismen aufzuklären.

## 5.2 Ernährung im ersten Lebensjahr bei Kindern aus Familien mit Typ 1 Diabetes

Es ist unumstritten, dass Umweltfaktoren als exogene Trigger an der Zerstörung der insulinproduzierenden  $\beta$ -Zellen beteiligt sind. Prospektive Untersuchungen zeigen, dass es viele Jahre vor Manifestation der Erkrankung und auch in frühen Lebensjahren zur Entwicklung von Inselautoimmunität kommt, d.h. dass Faktoren, die sehr früh im Leben auftreten wie die Ernährung in den ersten Lebensjahren entscheidend sind.

Deshalb war das Ziel dieser Untersuchung herauszufinden, wie Kinder aus Familien mit Typ 1 Diabetes im ersten Lebensjahr ernährt und ob sich die Ernährung im Vergleich zu Familien ohne familiäre Belastung mit Typ 1 Diabetes unterscheidet. Hierfür wurden Daten der BABYDIÄT-Studie ausgewertet.

Wie bereits beschrieben, handelt es sich bei der BABYDIÄT-Studie um eine prospektive Studie, die von Geburt an in sehr engmaschigen Nachuntersuchungen Daten zum Ernährungsverhalten, zum Auftreten von Infektionen und zur körperlichen Entwicklung sammelt. Dadurch bietet sie die Möglichkeit, erstmalig in einem Hochrisikokollektiv, nämlich bei Kindern mit erhöhtem genetischen und familiären Typ 1 Diabetesrisiko, Aussagen über das Ernährungsverhalten im ersten Lebensjahr und dessen Einfluss auf das Auftreten von Infektionen zu treffen, die nicht durch das Erinnerungsvermögen der teilnehmenden Familien beeinflusst wurden. Da auch hier die meisten untersuchten Kinder deutsche Eltern haben, kann ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch Rasse und Ethnizität beeinflusst wurden.

Als Grundlage zur Beurteilung der Ernährung wurden im Rahmen dieser Auswertung die aktuellen Ernährungsempfehlungen der WHO herangezogen. Laut der WHO wird empfohlen Säuglinge in den ersten 6 Monaten voll bzw. ausschließlich zu stillen. Ab dem 6. Lebensmonat kann Beikost gefüttert werden und anschließend weitergestillt werden solange es Mutter und Kind möchten. Die Gabe von Kuhmilch- und Kuhmilchprodukten sollte nicht innerhalb des ersten Lebensjahres erfolgen und zusätzlich wird empfohlen Vitamin D im ersten Lebensjahr zu supplementieren. (Dewey and Lutter, 2001).

Die Analyse der frühkindlichen Ernährung bei Kindern aus Familien mit Typ 1 Diabetes zeigt, dass die Empfehlungen der WHO hinsichtlich des Stillens von weniger als 20% der untersuchten Familien eingehalten werden und auch die Empfehlungen zur Einführung von Beikost nur von wenigen Familien befolgt werden. Bei nur 5% der Kinder entspricht die Ernährung im ersten Lebensjahr allen WHO-Empfehlungen.

Das Stillverhalten in der untersuchten Population ist vergleichbar mit dem Stillverhalten von Müttern mit Kindern aus der deutschen Allgemeinbevölkerung (Lange et al., 2007). Eine Untersuchung in der Allgemeinbevölkerung der USA zeigt, dass 17,2% der Mütter die WHO-Stillempfehlungen einhalten (Ryan et al., 2002). Die hier beobachtete geringe Beachtung der Empfehlungen, feste Beikost erst nach dem 6. Lebensmonat einzuführen, wird auch aus anderen europäischen Ländern berichtet (Freeman et al., 2000; Fewtrell et al., 2003; Lande et al., 2003; Erkkola et al., 2005).

Ein Grund für diese geringe Compliance könnten die unterschiedlichen Empfehlungen zur Einführung von Beikost in den Ländern sein. In einigen Ländern sind die WHO-Empfehlungen nicht bei der Festlegung der nationalen Richtlinien zur frühkindlichen

Ernährung berücksichtigt worden. So wird in Deutschland vom Forschungsinstitut für Kinderernährung (FKE) angegeben feste Beikost zwischen dem 4. und 6. Lebensmonat das erste Mal zu füttern (BfR, 2004).

In dieser Untersuchung konnten drei Faktoren identifiziert werden, die mit einer früheren Einführung fester Beikost assoziiert sind: eine Typ 1 Diabeteserkrankung der Mutter, Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft sowie das Alter der Mutter bei Geburt des Kindes. Bereits beschrieben wurde, dass diabetische Mütter ihre Kinder signifikant seltener und kürzer stillen als nicht-diabetische Mütter und dass das Alter bei Einführung fester Beikost mit der Stilldauer invers korreliert (Fewtrell et al., 2003; Erkkola et al., 2005; Hummel et al., 2007c; Schoen et al., 2008). Somit ist zu vermuten, dass auch die frühere Einführung von fester Beikost bei Müttern mit Typ 1 Diabetes durch eine kürzere Stilldauer bedingt ist. Junge Mütter und Mütter, die während der Schwangerschaft rauchten, führten Beikost und Kuhmilch bei ihren Kindern deutlich früher ein. Ähnliche Erkenntnisse zum Einfluss des Rauchverhaltens während der Schwangerschaft und des Alters der Mutter auf die Einführung lieferten Untersuchungen aus der Allgemeinbevölkerung (Yngve and Sjostrom, 2001; Erkkola et al., 2005).

Im Gegensatz zum Still- und Ernährungsverhalten wurden die Richtlinien zur Supplementierung mit Vitamin D und Fluor von den meisten Familien befolgt. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass die Supplementierung mit Vitamin D und Fluor nicht vom Alter der Mutter, vom Rauchverhalten der Mutter während der Schwangerschaft oder von der Diabeteserkrankung der Mutter beeinflusst wird. Ergebnisse aus Studien, die in der Allgemeinbevölkerung in anderen europäischen Ländern durchgeführt wurden, berichteten hingegen von einer schlechteren Vitamin D-Versorgung bei Kindern (Marjamaki et al., 2004; Dratva et al., 2006). Eine mögliche Ursache für die gute Vitamin D-Versorgung bei den von uns untersuchten Kindern könnte sein, dass diese Familien mindestens ein mit Typ 1 Diabetes erkranktes Familienmitglied haben und über eine mögliche schützende Wirkung des Vitamin D vor Typ 1 Diabetes informiert waren. Insbesondere die Veröffentlichung von Hyppönen et al. im Jahr 2001 zur schützenden Wirkung von Vitamin D wurde in deutschen Patienten- und Fachzeitschriften diskutiert (Hyppönen et al., 2001). Zusätzlich wird in Deutschland eine Supplementierung von Vitamin D und Fluor bei Neugeborenen von verschiedenen Einrichtungen z.B. Geburtskliniken, Hebammen, Kinderärzten empfohlen.

Die WHO-Empfehlungen, Kinder während der ersten 6 Monate ausschließlich zu stillen, ist in einer von der WHO-Expertenkommission durchgeführten Auswertung der aktuellen Datenlage begründet (Kramer and Kakuma, 2004). Ein Ergebnis dieser Auswertung ist, dass Kinder, die während der ersten sechs Monate voll gestillt wurden, während des dritten und sechsten Lebensmonats ein geringeres Risiko für das Auftreten von gastrointestinalen Infektionen aufweisen. Auch eine erst vor kurzem veröffentlichte Publikation zum Einfluss des Stillens auf die mütterliche und kindliche Gesundheit schlussfolgerte, dass bei gestillten Kindern aus Industrieländern das Risiko für das Auftreten unspezifischer gastrointestinaler Erkrankungen während des ersten Lebensjahres verringert ist (Ip et al., 2007). Diese Ergebnisse konnten auch in der hier untersuchten Risikopopulation bestätigt werden. Kinder, die mindestens 6 Monate voll gestillt wurden, litten während des ersten Lebensjahres seltener an gastrointestinalen Erkrankungen und mussten signifikant weniger Antibiotika einnehmen. Weiterhin konnte hier beobachtet werden, dass Kinder von Müttern mit Typ 1 Diabetes nicht nur häufiger, sondern auch früher im Leben mit Antibiotika behandelt werden müssen. Verantwortlich dafür ist vermutlich auch die geringere Stillfrequenz und Stilldauer bei Müttern mit Typ 1 Diabetes (Hummel et al., 2007c; Schoen et al., 2008). Es wurde mehrfach berichtet, dass das Stillen das Wohlbefinden und die Gesundheit des Kindes positiv beeinflusst (Allen and Hector, 2005). So konnte gezeigt werden, dass die Muttermilch aufgrund ihrer Inhaltsstoffe wie z.B. Immunglobuline und Zytokine vor zahlreichen Infektionserkrankungen schützt (Howie et al., 1990; Pisacane et al., 1992; Duffy et al., 1997; Hanson et al., 2002). Welchen Einfluss die frühe Antibiotikagabe auf die spätere Gesundheit des Kindes hat, ist bislang noch nicht geklärt. Die meisten Studien richten ihren Fokus auf die Entwicklung von Allergien und Asthma. Eine Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass Kinder, die im ersten Lebensjahr mit Antibiotika behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko haben, an Asthma zu erkranken (Marra et al., 2006).

Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Größen- und Gewichtsentwicklung zwischen Kindern, die sechs Monate voll gestillt wurden und Kindern, die weniger als sechs Monate voll gestillt wurden, beobachtet werden. Auch dieser Befund bestätigt die Schlussfolgerung, die die WHO-Expertenkommission aus der Auswertung von 20 unabhängigen Studien gezogen hat, die besagt, dass Kinder, die sechs Monate voll gestillt wurden, kein Defizit ihres Gewichts- und Längenwachstums aufweisen (Kramer and Kakuma, 2004).

Da bei allen Kindern der BABYDIÄT-Studie regelmäßig Untersuchungen zum Inselautoantikörperstatus durchgeführt werden, bietet diese Studie die Möglichkeit, das Auftreten von Inselautoimmunität in Abhängigkeit von der frühkindlichen Ernährung zu untersuchen. Das Risiko für das Auftreten von Inselautoantikörpern war mit dem Zeitpunkt des Einführens von Beikost signifikant assoziiert. Da die nationalen Ernährungsrichtlinien zur Einführung von Beikost bei Säuglingen besagen, dass zwischen dem 5.-7. Monat als erstes Nahrungsmittel ein Obst- oder Gemüsebrei eingeführt werden sollte, wurde insbesondere der Einfluss des Alters bei erstmaliger Gabe von Obst und Gemüse auf die Entwicklung von Inselautoimmunität untersucht. Eine Einführung von Obst und Gemüse vor dem 6. Lebensmonat erhöhte das Risiko der Entwicklung von Inselautoantikörpern. Bisherige Ergebnisse zur Bedeutung des Zeitpunktes der Einführung von Beikost für die Entwicklung der Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes sind inkonsistent. Die prospektive DIPP-Studie zeigte bei Kindern mit einem hohen genetischen Typ 1 Diabetesrisiko, dass frühe Einführung von Früchten, Beeren und Wurzelgemüse vor dem 4. Lebensmonat das Risiko für die Entwicklung von Inselautoantikörpern erhöht (Virtanen et al., 2006). Ebenso fanden die großen prospektiven Studien aus Deutschland und den USA einen Zusammenhang zwischen der frühen Einführung von glutenhaltigen Getreideprodukten und einem erhöhten Inselautoantikörperisiko (Norris et al., 2003; Ziegler et al., 2003). In retrospektiven Fall-Kontroll-Studien wurde berichtet, dass Kinder mit Typ 1 Diabetes signifikant früher Beikost bekamen als Kinder, die keinen Typ 1 Diabetes entwickelten (Kostraba et al., 1993; Perez-Bravo et al., 1996). Dagegen sprechen zum Beispiel die Ergebnisse aus Fall-Kontroll-Studien von Virtanen et al. und Hyppönen et al. (Virtanen et al., 1991; Hyppönen et al., 1999). Die Ergebnisse dieser Analyse stimmen mit bisherigen Forschungsergebnissen der großen prospektiven Studien überein und deuten auf einen Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Einführung von Lebensmitteln und der Entwicklung von Inselautoimmunität hin.

Allerdings ist die Fallzahl der in diese Analyse eingeschlossenen Kinder relativ gering. Darüber hinaus ist anzumerken, dass auch hier mögliche beeinflussende Faktoren wie der sozioökonomische Status der Familie, Bildungsstand der Eltern, Familienstruktur oder elterliches Übergewicht nicht erfasst wurden und somit ein Einfluss dieser Faktoren nicht ausgeschlossen werden kann. So zeigen z.B. übergewichtige Mütter eine geringere Stilldauer und -häufigkeit (Hummel et al., 2008). Welchen Einfluss das Übergewicht auf das gesamte Ernährungsverhalten hat, ist bisher unklar. Weitere

Befunde deuten daraufhin, dass der Bildungsstand und das Einkommen der Eltern das Stillverhalten und das Ernährungsverhalten der Familie signifikant beeinflusst (Kohlhuber et al., 2008b; MRI, 2008).

In dieser Untersuchung traten gastrointestinale Infektionen und Fieber häufiger bei Kindern auf, die Inselautoantikörper im ersten Lebensjahr entwickelten als bei Kindern ohne Antikörper. 50% der Kinder, die Antikörper entwickelt haben, litten an gastrointestinalen Infektionen verglichen mit ca. 30 % der Kindern ohne Antikörper. Es ist die erste Untersuchung, die von krankheitsbedingten Symptomen vor der Entwicklung der Inselautoimmunität berichtet. Die Besonderheit dieser Analyse besteht darin, dass die Familien täglich dokumentiert haben, welche Erkrankungen bei den Kindern aufgetreten sind und welche Medikamente verabreicht wurden, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse durch eine retrospektive Datenerfassung ausgeschlossen werden kann. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist auch deshalb nicht zu erwarten, da die Dokumentation der Daten vor der Entwicklung der Inselautoimmunität bei den Kindern erfolgte bzw. bevor die Eltern erfahren haben, dass ihr Kind Antikörper entwickelt hat. Anzumerken, ist die geringe Fallzahl der untersuchten Kinder. Bei neunzehn Kindern kam es bisher zur Entwicklung von Inselautoantikörpern. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Ergebnisse auf der Auskunft der Eltern beruhen und somit durch die Auffassung bzw. das Bewusstsein der Eltern von Krankheiten bei ihren Kindern beeinflusst wird.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die frühe Einführung von festen Nahrungsmitteln, aber auch die Anzahl der Infektionen im ersten Lebensjahr das Risiko für die Entwicklung von Inselautoimmunität bei Kindern mit einem hohen Diabetesrisiko beeinflussen.

### 5.3 Einfluss des maternalen Diabetes und anderer Faktoren auf die Gewichtsentwicklung von Kindern aus Familien mit Typ 1 Diabetes

#### 5.3.1 Prävalenz und Prädiktoren von Übergewicht bei Kindern von Müttern und Vätern mit Typ 1 Diabetes im Alter von 2-8 Jahren

Verschiedene Studien berichten von einem erhöhten Risiko für Übergewicht bei Kindern von diabetischen Müttern. Bislang war jedoch noch nicht geklärt, ob die Typ 1 Diabeteserkrankung per se oder damit assoziierte Faktoren das Risiko erhöhen. Des Weiteren wurden die meisten Untersuchungen retrospektiv durchgeführt und häufig nicht unterschieden zwischen Kindern von Müttern mit Gestationsdiabetes und Typ 1 Diabetes. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Einfluss der maternalen Diabeteserkrankung und damit assoziierter Faktoren auf das Übergewichtsrisiko der Kinder im Alter von 2 bis 8 Jahren untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass das Risiko Übergewicht zu entwickeln, durch ein hohes Geburtsgewicht und das Stillverhalten beeinflusst wird. Die Ergebnisse dieser Untersuchung lieferten keinen Hinweis, dass die Typ 1 Diabeteserkrankung der Mutter bei den untersuchten Kindern einen unabhängigen Einflussfaktor für die Ausbildung von Übergewicht bis zum achten Lebensjahr darstellt.

Das Übergewichtsrisiko wurde bei Kindern der prospektiven BABYDIAB- und BABYDIÄT-Studien untersucht. Dies ermöglichte eine genaue Beurteilung der Wirkung wie der mütterlichen Typ 1-Diabeteserkrankung und verschiedener perinataler Faktoren auf die Gewichtsentwicklung von Kindern mit einem erstgradigen Verwandten mit Typ 1 Diabetes während verschiedener Entwicklungsphasen in der Kindheit. Da aus Analysen der BABYDIAB- und BABYDIÄT-Studien bereits bekannt ist, dass bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes das Geburtsgewicht signifikant erhöht ist, dass sie seltener und kürzere Zeit stillen und häufiger während der Schwangerschaft rauchen, wurden insbesondere diese Faktoren in die Regressionsanalyse einbezogen (Hummel et al., 2007a; Hummel et al., 2007b; Hummel et al., 2007c).

Durch die prospektive Datenerhebung in beiden Studien sind falsche Angaben zur Stilldauer und zum Rauchen, die durch das schlechte Erinnerungsvermögen der Eltern bedingt sind, ausgeschlossen. Die hier ausgewerteten Angaben zur Größe und Gewicht der Kinder stammen aus den Untersuchungsheften der Vorsorgeuntersuchungen. Das bedeutet, dass die Messung von Größe und Gewicht der Kinder ausschließlich von geschultem Personal durchgeführt wurde. Anzumerken ist, dass die Messungen von unterschiedlichen Personen und mit verschiedenen Messinstrumenten durchgeführt wurden.

Von den hier untersuchten Kindern haben 98% deutsche Eltern, sodass der Einfluss anderer Kulturen und Sitten ausgeschlossen werden kann. Informationen zum sozioökonomischen Status und Bildungsstand der Eltern als mögliche Einflussfaktoren

auf das Übergewichtsrisiko wurden nicht berücksichtigt. Es berichteten z.B. Stettler et al. (2002) und Toschke et al. (2002) dass ein hoher Bildungsstand der Eltern vor der Entwicklung von Übergewicht bei den Kindern schützt (Stettler, 2002; Toschke et al., 2002). Des Weiteren wurde in dieser Analyse das Gewicht der Eltern nicht berücksichtigt, obwohl in vorherigen Untersuchungen elterliches Übergewicht als Einflussfaktor für das Entstehen von Übergewicht bei Kindern identifiziert werden konnte (Carriere, 2003; Celi et al., 2003). Somit kann in dieser Analyse nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Zusammenhänge auch durch den Einfluss von Faktoren, die hier nicht erfasst wurden, zu erklären sind.

In dieser Untersuchung zur Gewichtsentwicklung konnte im Gegensatz zu anderen Studien keine Assoziation der Diabeteserkrankung der Mutter und späterem Übergewicht der Kinder festgestellt werden. Studien, die geringere Fallzahlen aufwiesen, berichteten von einer hohen Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes im Alter von 5,9 bis 9 Jahren, 5 bis 15 Jahren und 5 bis 9 Jahren (Rodrigues et al., 1998; Weiss et al., 2000; Plagemann et al., 2002). Vielmehr zeigte diese Studie, dass Faktoren, die mit der Diabeteserkrankung der Mutter in Verbindung stehen, wie z.B. eine kürzere Stilldauer und ein höheres Geburtsgewicht das Risiko für Übergewicht in der Kindheit signifikant beeinflussen. Diese Faktoren wurden bereits in andern Studien als Risikofaktoren für erhöhtes Körpergewicht identifiziert (Mello et al., 2000; Hummel et al., 2007c; Kerssen et al., 2007).

Laut der multivariaten Analyse haben Kinder mit einem LGA-Status ein hohes Risiko für Übergewicht in der Kindheit. Diese Untersuchung bestätigt bisherige Erkenntnisse aus Studien der Allgemeinbevölkerung und bei Kindern von diabetischen Müttern, die besagen, dass der LGA-Status ein wichtiger Risikofaktor für die spätere Entwicklung von Übergewicht in der Kindheit darstellt (Plagemann et al., 1997; Boney et al., 2005; Moschonis et al., 2008). In dieser Untersuchung haben 17,6 % der Kinder einen LGA-Status. In Untersuchungen der Allgemeinbevölkerung liegt der Anteil der LGA-Kinder bei 10,5% (Hediger et al., 1998).

In der vorliegenden multivariaten Analyse schützte eine lange Stilldauer bei Kindern mit einem erstgradigen Verwandten mit Typ 1 Diabetes vor der Entwicklung von Übergewicht in der Kindheit. Es konnte weiterhin beobachtet werden, dass dieser schützende Effekt mit dem Alter zunimmt. Eine volle Stilldauer von mehr als 4 Monaten und eine gesamte Stilldauer länger als 6 Monate hatte bei den untersuchten

Kindern einen vergleichbaren protektiven Effekt auf die Entstehung von Übergewicht. Das lässt vermuten, dass das geringere Risiko für Übergewicht nicht nur durch eine lange volle Stilldauer bedingt ist, sondern auch eine lange gesamte Stilldauer die Gewichtsentwicklung positiv beeinflusst.

Ähnliche Untersuchungen wurden in der Allgemeinbevölkerung durchgeführt und deuten ebenfalls auf eine inverse Beziehung zwischen der Stilldauer und der Entwicklung von Übergewicht hin. Diese Schlussfolgerung stammt meist aus unadjustierten Risikoanalysen (Arenz et al., 2004; Harder et al., 2005; Owen et al., 2005b). Allerdings konnte nach Korrektur für beeinflussende Variablen wie Geburtsgewicht und Übergewicht der Eltern in einer weiteren Untersuchung in der Allgemeinbevölkerung nur ein schwacher Zusammenhang zwischen der Stilldauer und der Entwicklung für Übergewicht gesehen werden (Reilly et al., 2005). In einer Metaanalyse war die protektive Wirkung des Stillens auf das Übergewicht ebenfalls nicht stark ausgeprägt (Owen et al., 2005a). In dieser Metaanalyse wurde festgestellt, dass das Stillen zwar im Vergleich zu Säuglingsmilchnahrung das Risiko von späterem Übergewicht senkte, aber laut der Autoren zukünftige Analysen notwendig sind, um den Einfluss von verschiedenen Faktoren beurteilen zu können. In vereinzelt Untersuchungen bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes waren die Ergebnisse nicht übereinstimmend und konnten einen Zusammenhang zwischen einer langen Stilldauer und einem geringeren Risiko für Übergewicht bisher nicht eindeutig bestätigen (Plagemann et al., 2002; Kerksen et al., 2004).

### 5.3.2 Einfluss des Stillens und anderer Faktoren auf die Gewichtsentwicklung bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes

Aufgrund der oben aufgeführten Befunde und insbesondere aufgrund von Befunden über ein erhöhtes Übergewichtsrisiko von Kindern, die von ihren diabetischen Müttern gestillt wurden, wurde in Kapitel 4.5.2. das Risiko für die Entwicklung von Übergewicht nur bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes in Abhängigkeit der Stilldauer genauer untersucht.

In dieser Subpopulation entschieden sich 78% der Frauen mit Typ 1 Diabetes ihre Kinder zu stillen. Damit liegt die initiale Stillquote bei der hier untersuchten Population ca. 10% niedriger als in der bayerischen Allgemeinbevölkerung. Laut einer aktuellen

Studie zum Stillverhalten in Bayern in die 3822 Frauen eingeschlossen wurden, stillten 90% der Frauen ihre Kinder nach der Geburt (Kohlhuber et al., 2008a; Kohlhuber et al., 2008b). Auch nach 4 Monaten war die Stillfrequenz der hier untersuchten Population geringer als in der bayerischen Allgemeinbevölkerung. In dieser Population stillten nach 4 Monaten noch ca. 33% der Frauen und im Gegensatz dazu 50% der Frauen aus der Allgemeinbevölkerung. Eine dänische Studie dagegen berichtet von ähnlichen Stillquoten zwischen Frauen mit Typ 1 Diabetes und Frauen ohne Typ 1 Diabeteserkrankung (Stage et al., 2006). In einer anderen Untersuchung wurde das Stillverhalten von Frauen mit Gestationsdiabetes, Typ 1 Diabetes und Typ 2 Diabetes untersucht und von einer ähnlichen Stilldauer wie in der hier untersuchten Population berichtet (Soltani et al., 2008).

Die geringere Stillfrequenz von Frauen mit Typ 1 Diabetes ist möglicherweise durch Komplikationen nach Geburt zu erklären, in deren Folge Mutter und Kind nach der Geburt getrennt werden. Kinder diabetischer Frauen leiden häufiger an Makrosomie, Hypoglykämie, Atemnotsyndrom, Hypokalzämie und Hyperbilirubinämie und der Anteil der Frühgeburten und der Kaiserschnitte ist erhöht (Cordero et al., 1998; Yang et al., 2006). Durch das verspätete Anlegen der Neugeborenen kann es zu Komplikationen beim Milcheinschuss und der späteren Milchbildung kommen. Des Weiteren kommt es bei vielen Diabetikerinnen während der Stillzeit zu gefährlichen Blutzuckerschwankungen, die für eine kürzere Stilldauer verantwortlich sind. In dieser Untersuchung lag die durchschnittliche Stilldauer bei den diabetischen Frauen bei 12,5 Wochen. Ein weiterer Grund für die geringere Stillfrequenz könnte Übergewicht der Frauen sein. Nach Geburt haben viele Frauen mit Übergewicht zu kämpfen und übergewichtige Frauen sind seltener bereit ihre Kinder zu stillen als normalgewichtige Frauen (Schaefer-Graf et al., 2006). Sicherlich wird das Stillen bei Diabetikerinnen genauso wie bei gesunden Frauen noch durch weitere Faktoren beeinflusst wie z.B. Unterstützung des Partners oder der Familie, Bildungsstand der Mutter, bisherige Erfahrungen mit dem Stillen, Aufklärung und Information zum Stillen während der Schwangerschaft (Kohlhuber et al., 2008b).

Auch in der Subpopulation von Kindern mit Müttern mit Typ 1 Diabetes schützte das Stillen signifikant vor der Entwicklung von Übergewicht bei den Kindern im Alter von 2 Jahren. Das Risiko für die Entwicklung von Übergewicht wurde nach Korrektur für die Variablen Rauchen in der Schwangerschaft, Geschlecht und Geburtsgewichtstatus

des Kindes bei einer Gesamtstilldauer von 4-11 Wochen als auch bei einer vollen Stilldauer von 4 Monaten um 50% reduziert. Bei einer Gesamtstilldauer von 12-25 Wochen konnte sogar eine signifikante Risikoreduktion von 60% festgestellt werden. Im Alter von 5 Jahren hatte eine gesamte Stilldauer von 26 Wochen nach Korrektur für die oben genannten Variablen einen risikosenkenden Effekt auf die Entwicklung von Übergewicht.

Somit bestätigen diese Ergebnisse nicht die Befunde von Plagemann und Mitarbeitern, die von einem erhöhten Risiko für Übergewicht bei Kindern durch eine hohe Volumenaufnahme von Muttermilch von Kindern diabetischer Mütter in der ersten Lebenswoche berichten. Sie erklären sich dieses erhöhte Risiko dadurch, dass die Muttermilch diabetischer Mütter anders zusammengesetzt sei als die gesunder Mütter (Butte et al., 1987; Jovanovic-Peterson et al., 1989; Plagemann et al., 2002; Rodekamp et al., 2005). Übereinstimmend mit dem hier erhobenen Befund weisen auch Ergebnisse von Mayer-Davis et al. daraufhin, dass die protektiven Effekte des Stillens für Kinder von Müttern mit Gestationsdiabetes genauso hoch waren wie bei Kindern von normal- oder übergewichtigen gesunden Müttern (Mayer-Davis et al., 2006). Auch Schäfer-Graf et al. berichten von einer 50%igen Risikoreduktion für Übergewicht bei Kindern von Gestationsdiabetikerinnen, die mindestens 3 Monate gestillt wurden (Schaefer-Graf et al., 2006).

Zusammenfassend scheint es also besonders wichtig zu sein, dass Frauen mit Typ 1 Diabetes ihre Kinder stillen, obwohl oftmals Probleme und Komplikationen nach der Geburt auftreten und sie deshalb ihre Kinder seltener und kürzer stillen (Hummel et al., 2007c). Es konnte hier gezeigt werden, dass auch eine kürzere Stilldauer als die Empfehlungen der WHO und der Nationalen Stillkommission die Gewichtsentwicklung von Kindern positiv beeinflusst.

## 6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit war es das Ziel zu überprüfen, ob sich die Entwicklung von Inselautoimmunität zwischen Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes und Vätern mit Typ 1 Diabetes (mit einer nicht-diabetischen Mutter), die an der prospektiven BABYDIAB-Studie teilnehmen, unterscheidet. Es konnte in großen Kohortenstudien gezeigt werden, dass Personen mit einem erstgradigen Verwandten mit Typ 1 Diabetes ein erhöhtes Risiko haben, ebenfalls am Typ 1 Diabetes zu erkranken. Das Risiko ist darüber hinaus davon abhängig, welches Familienmitglied erkrankt ist. So weisen Kinder von Müttern mit Typ 1 Diabetes ein geringeres Risiko auf am Typ 1 Diabetes zu erkranken als Kinder von Vätern mit Typ 1 Diabetes. Es ist unumstritten, dass neben der familiären und genetischen Prädisposition Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des Typ 1 Diabetes spielen. Deshalb wurden prä-, peri- und postnatale Faktoren, die das unterschiedliche Auftreten von Inselautoimmunität bei Kindern diabetischer Mütter im Vergleich zu Kindern diabetischer Väter erklären können, aufgezeigt und deren Assoziation mit der Entwicklung von Inselautoimmunität untersucht.

Bei Kindern von Müttern als auch von Vätern mit Typ 1 Diabetes fand die Serokonversion zur Inselautoantikörperpositivität am häufigsten bis zum Alter von 2 Jahren statt. Die Entwicklung von Inselautoantikörpern war bei Kindern von Müttern verzögert und geringer als bei Kindern von Vätern mit Typ 1 Diabetes. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen vermuten, dass Unterschiede in utero, während der Perinatalperiode und in den ersten 9 Lebensmonaten zwischen Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes und von gesunden Müttern für das unterschiedliche Diabetesrisiko der Kinder verantwortlich sind. Ein hohes und niedriges Geburtsgewicht der Kinder und moderat erhöhte HbA<sub>1c</sub>-Werte der Frauen im dritten Schwangerschaftstrimester reduzierten das Risiko für die Entwicklung von Inselautoimmunität. Bei der Messung von pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen im Nabelschnurblut wurde festgestellt, dass das anti-inflammatorische Zytokin IL-4 bei Kindern diabetischer Mütter signifikant erhöht war und das deutet somit auf einen schützenden Effekt der T<sub>H2</sub>-Zellen und des IL-4 bei der Entwicklung des Typ 1 Diabetes hin. Die Analyse der frühkindlichen Ernährung zeigte auf, dass die Empfehlungen der WHO zum Stillverhalten und zur Einführung von Beikost nur von wenigen Familien der Typ 1 Diabetesrisikopopulation befolgt werden. Kinder, die nach den WHO-Empfehlungen mindestens sechs Monate voll gestillt wurden, erkrankten seltener an gastrointestinalen Infektionen und nahmen seltener

Antibiotika während des ersten Lebensjahres ein als Kinder, die kürzere Zeit gestillt wurden. Kinder von Müttern mit Typ 1 Diabetes wurden während des ersten Lebensjahres früher und häufiger mit Antibiotika behandelt als Kinder von Vätern mit Typ 1 Diabetes. Die Stilldauer hatte bei den hier untersuchten Kindern keinen Einfluss auf die Größen- und Gewichtsentwicklung. Der Zeitpunkt der Einführung von Beikost beeinflusste die Entwicklung von Inselautoantikörpern. Eine Einführung von Obst und Gemüse vor dem 6. Lebensmonat war mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung von Inselautoantikörpern assoziiert.

Im zweiten Teil der Arbeit war das Ziel, das Risiko für die Entwicklung von Übergewicht mit 2, 5 und 8 Jahren zu untersuchen und zu beurteilen, ob die Diabeteserkrankung der Mutter und das Stillen die Entwicklung von Übergewicht begünstigen bzw. beeinflussen. Die Daten belegen, dass die mütterliche Diabeteserkrankung kein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von Übergewicht in der Kindheit ist. Es konnte gezeigt werden, dass Faktoren, die mit der Diabeteserkrankung der Mutter in Verbindung stehen, wie eine kürzere Stilldauer oder ein hohes Geburtsgewicht dagegen prädisponierend für das Entstehen von Übergewicht sind. Bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes schützte das Stillen signifikant vor der Entwicklung von Übergewicht. Eine volle Stilldauer von mindestens 4 Monaten und eine gesamte Stilldauer länger als 4 Wochen waren mit einer Risikoreduktion für Übergewicht von 50% im Alter von 2 Jahren assoziiert. Im Alter von 5 Jahren hatte eine gesamte Stilldauer von 26 Wochen einen risikosenkenden Effekt auf die Entwicklung von Übergewicht. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Stilldauer und die Stillfrequenz bei Frauen mit Typ 1 Diabetes kürzer und geringer ist als bei gesunden Frauen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit belegen, dass Kinder von Müttern mit Typ 1 Diabetes ein geringeres Risiko für die Entwicklung von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes aufweisen als Kinder von Vätern mit Typ 1 Diabetes. Die Befunde dieser Arbeit sind sehr wichtig, denn sie stützen die Hypothese, dass die pränatale, perinatale und frühe postnatale Phase eines Kindes sehr bedeutend ist und eine essentielle Rolle in der Entstehung der Inselautoimmunität spielt. Es wäre wichtig, diese Befunde in großen Kohorten zu bestätigen. So wird z.B. seit 2004 die internationale Beobachtungsstudie TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) durchgeführt, an der auch das Institut für Diabetesforschung als Studienzentrum beteiligt ist. Die

---

Ergebnisse der Arbeit deuten darüber hinaus darauf hin, dass die frühkindliche Ernährung die Entwicklung von Inselautoimmunität beeinflusst. Eine frühe Einführung von festen Nahrungsmitteln war mit einem signifikant erhöhten Risiko für Inselautoimmunität assoziiert. Die Ernährung bzw. das Stillen im ersten Lebensjahr beeinflusste auch die Entwicklung von Übergewicht bei den Kindern. Deshalb sollten Maßnahmen ergriffen werden, das Stillverhalten und das Ernährungsverhalten von Müttern, insbesondere von Müttern mit Typ 1 Diabetes und bei jungen Müttern, zu verbessern. Da es zum jetzigen Zeitpunkt keine speziellen Ernährungsempfehlungen für Kinder mit einem genetischen und familiären Typ 1 Diabetesrisiko gibt, sollte das Ziel der großen prospektiven Studien sein, diese festzulegen und zu beschreiben.

## 7. Literatur

- (1988). Geographic patterns of childhood insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Epidemiology Research International Group. *Diabetes* **37**, 1113-1119.
- (1998). Familial risk of type I diabetes in European children. The Eurodiab Ace Study Group and The Eurodiab Ace Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* **41**, 1151-1156.
- (2002). Rapid early growth is associated with increased risk of childhood type 1 diabetes in various European populations. *Diabetes Care* **25**, 1755-1760.
- (2006a). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **29 Suppl 1**, S43-48.
- (2006b). Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* **23**, 857-866.
- (2006c). Breastfeeding in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatr Suppl* **450**, 16-26.
- (2007a). Study design of the Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR). *Pediatr Diabetes* **8**, 117-137.
- (2007b). The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study: study design. *Pediatr Diabetes* **8**, 286-298.
- Abbas, A.K., Murphy, K.M., and Sher, A.** (1996). Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* **383**, 787-793.
- Achenbach, P., Pan, L., and Ziegler, A.G.** (2007). Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 1. *Diabetologie* **2**, R25-R39.
- Achenbach, P., Bonifacio, E., Koczwara, K., and Ziegler, A.G.** (2005). Natural history of type 1 diabetes. *Diabetes* **54 Suppl 2**, S25-31.
- Akerblom, H.K., Virtanen, S.M., Ilonen, J., Savilahti, E., Vaarala, O., Reunanen, A., Teramo, K., Hamalainen, A.M., Paronen, J., Riikjarv, M.A., Ormiston, A., Ludvigsson, J., Dosch, H.M., Hakulinen, T., and Knip, M.** (2005). Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetologia* **48**, 829-837.
- Allen, J., and Hector, D.** (2005). Benefits of breastfeeding. *N S W Public Health Bull* **16**, 42-46.
- Arenz, S., Ruckerl, R., Koletzko, B., and von Kries, R.** (2004). Breast-feeding and childhood obesity--a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* **28**, 1247-1256.
- Atkinson, M.A., and Eisenbarth, G.S.** (2001). Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* **358**, 221-229.
- Barker, J.M., Barriga, K.J., Yu, L., Miao, D., Erlich, H.A., Norris, J.M., Eisenbarth, G.S., and Rewers, M.** (2004). Prediction of autoantibody positivity and

progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 3896-3902.

**Barnett, A.H., Eff, C., Leslie, R.D., and Pyke, D.A.** (1981). Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia* **20**, 87-93.

**BfR.** (2004). Bundesinstitut für Risikobewertung, <http://www.bfr.bund.de/cm/207/stilldauer.pdf> (Abruf 12.01.2009).

**Bingley, P.J., Bonifacio, E., Ziegler, A.G., Schatz, D.A., Atkinson, M.A., and Eisenbarth, G.S.** (2001). Proposed guidelines on screening for risk of type 1 diabetes. *Diabetes Care* **24**, 398.

**Blanco, P., Palucka, A.K., Pascual, V., and Banchereau, J.** (2008). Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases. *Cytokine Growth Factor Rev* **19**, 41-52.

**Blom, L., Nystrom, L., and Dahlquist, G.** (1991). The Swedish childhood diabetes study. Vaccinations and infections as risk determinants for diabetes in childhood. *Diabetologia* **34**, 176-181.

**Bodington, M.J., McNally, P.G., and Burden, A.C.** (1994). Cow's milk and type 1 childhood diabetes: no increase in risk. *Diabet Med* **11**, 663-665.

**Bohmova, K., Hladikova, Z., Cerny, M., Flajsmanova, K., Vrabelova, Z., Skramlikova, T., Spalova, I., Cerna, M., Chudoba, D., Pithova, P., Stadlerova, G., Bartaskova, D., Faresjo, M., and Stechova, K.** (2007). Cord blood cytokine profile detection in neonates with T1D parents -- monitoring of cellular auto-reactivity using protein microarray. *Scand J Immunol* **66**, 563-571.

**Boney, C.M., Verma, A., Tucker, R., and Vohr, B.R.** (2005). Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* **115**, e290-296.

**Bonifacio, E., Hummel, M., Walter, M., Schmid, S., and Ziegler, A.G.** (2004). IDDM1 and multiple family history of type 1 diabetes combine to identify neonates at high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care* **27**, 2695-2700.

**Borch-Johnsen, K., Joner, G., Mandrup-Poulsen, T., Christy, M., Zachau-Christiansen, B., Kastrup, K., and Nerup, J.** (1984). Relation between breast-feeding and incidence rates of insulin-dependent diabetes mellitus. A hypothesis. *Lancet* **2**, 1083-1086.

**Butte, N.F., Garza, C., Burr, R., Goldman, A.S., Kennedy, K., and Kitzmiller, J.L.** (1987). Milk composition of insulin-dependent diabetic women. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **6**, 936-941.

**Cameron, M.J., Meagher, C., and Delovitch, T.L.** (1998). Failure in immune regulation begets IDDM in NOD mice. *Diabetes Metab Rev* **14**, 177-185.

**Cardwell, C.R., Carson, D.J., and Patterson, C.C.** (2008). No association between routinely recorded infections in early life and subsequent risk of childhood-onset Type 1

diabetes: a matched case-control study using the UK General Practice Research Database. *Diabet Med* **25**, 261-267.

**Carriere, G.** (2003). Parent and child factors associated with youth obesity. *Health Rep* **14 Suppl**, 29-39.

**Casson, I.F., Clarke, C.A., Howard, C.V., McKendrick, O., Pennycook, S., Pharoah, P.O., Platt, M.J., Stanisstreet, M., van Velszen, D., and Walkinshaw, S.** (1997). Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *Bmj* **315**, 275-278.

**Castano, L., and Eisenbarth, G.S.** (1990). Type-I diabetes: a chronic autoimmune disease of human, mouse, and rat. *Annu Rev Immunol* **8**, 647-679.

**Casu, A., Pascutto, C., Bernardinelli, L., and Songini, M.** (2004). Type 1 diabetes among sardinian children is increasing: the Sardinian diabetes register for children aged 0-14 years (1989-1999). *Diabetes Care* **27**, 1623-1629.

**Celi, F., Bini, V., De Giorgi, G., Molinari, D., Faraoni, F., Di Stefano, G., Bacosi, M.L., Berioli, M.G., Contessa, G., and Falorni, A.** (2003). Epidemiology of overweight and obesity among school children and adolescents in three provinces of central Italy, 1993-2001: study of potential influencing variables. *Eur J Clin Nutr* **57**, 1045-1051.

**Cerna, M.** (2008). Genetics of autoimmune diabetes mellitus. *Wien Med Wochenschr* **158**, 2-12.

**Classen, J.B., and Classen, D.C.** (1996). Vaccines modulate IDDM. *Diabetologia* **39**, 500-502.

**Cordero, L., Treuer, S.H., Landon, M.B., and Gabbe, S.G.** (1998). Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med* **152**, 249-254.

**Couper, J.J., Beresford, S., Hirte, C., Baghurst, P.A., Pollard, A., Tait, B.D., Harrison, L.C., and Colman, P.G.** (2009). Weight gain in early life predicts risk of islet autoimmunity in children with a first-degree relative with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **32**, 94-99.

**Couper, J.J., Steele, C., Beresford, S., Powell, T., McCaul, K., Pollard, A., Gellert, S., Tait, B., Harrison, L.C., and Colman, P.G.** (1999). Lack of association between duration of breast-feeding or introduction of cow's milk and development of islet autoimmunity. *Diabetes* **48**, 2145-2149.

**Dabelea, D.** (2007). The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* **30 Suppl 2**, S169-174.

**Dabelea, D., D'Agostino, R.B., Jr., Mayer-Davis, E.J., Pettitt, D.J., Imperatore, G., Dolan, L.M., Pihoker, C., Hillier, T.A., Marcovina, S.M., Linder, B., Ruggiero, A.M., and Hamman, R.F.** (2006). Testing the accelerator hypothesis: body size, beta-cell function, and age at onset of type 1 (autoimmune) diabetes. *Diabetes Care* **29**, 290-294.

**Dabelea, D., Bell, R.A., D'Agostino, R.B., Jr., Imperatore, G., Johansen, J.M., Linder, B., Liu, L.L., Loots, B., Marcovina, S., Mayer-Davis, E.J., Pettitt, D.J., and Waitzfelder, B.** (2007). Incidence of diabetes in youth in the United States. *Jama* **297**, 2716-2724.

**Dahlquist, G.** (1991). Epidemiological studies of childhood insulin dependent diabetes. *Acta Paediatr Scand* **80**, 583-589.

**Dahlquist, G., Bennich, S.S., and Kallen, B.** (1996). Intrauterine growth pattern and risk of childhood onset insulin dependent (type I) diabetes: population based case-control study. *Bmj* **313**, 1174-1177.

**Dahlquist, G.G., Blom, L.G., Persson, L.A., Sandstrom, A.I., and Wall, S.G.** (1990). Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. *Bmj* **300**, 1302-1306.

**Davies, J.L., Kawaguchi, Y., Bennett, S.T., Copeman, J.B., Cordell, H.J., Pritchard, L.E., Reed, P.W., Gough, S.C., Jenkins, S.C., Palmer, S.M., and et al.** (1994). A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* **371**, 130-136.

**DeStefano, F., Mullooly, J.P., Okoro, C.A., Chen, R.T., Marcy, S.M., Ward, J.I., Vadheim, C.M., Black, S.B., Shinefield, H.R., Davis, R.L., and Bohlke, K.** (2001). Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* **108**, E112.

**Dewey, K., and Lutter, C.** (2001). Guiding principles for complementary feeding of the breastfed child (World Health Organization, <http://whqlibdoc.who.int/paho/2004/a85622.pdf>, (Abruf am 30.10.2008)).

**Dorner, G.** (1975). Problems and terminology of functional teratology. *Acta Biol Med Ger* **34**, 1093-1095.

**Dotta, F., Censini, S., van Halteren, A.G., Marselli, L., Masini, M., Dionisi, S., Mosca, F., Boggi, U., Muda, A.O., Prato, S.D., Elliott, J.F., Covacci, A., Rappuoli, R., Roep, B.O., and Marchetti, P.** (2007). Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset type 1 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**, 5115-5120.

**Dratva, J., Merten, S., and Ackermann-Liebrich, U.** (2006). Vitamin D supplementation in Swiss infants. *Swiss Med Wkly* **136**, 473-481.

**Duffy, L.C., Faden, H., Wasielewski, R., Wolf, J., and Krystofik, D.** (1997). Exclusive breastfeeding protects against bacterial colonization and day care exposure to otitis media. *Pediatrics* **100**, E7.

**Ebringer, A., and Wilson, C.** (2000). HLA molecules, bacteria and autoimmunity. *J Med Microbiol* **49**, 305-311.

**Eehalt, S., Willasch, A., Hub, R., Ranke, M.B., and Neu, A.** (2006). Explosionsartiger Inzidenzanstieg des Typ 1 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen seit der Jahrtausendwende in Deutschland. *Diabetologie und Stoffwechsel* **S1**, S44.

**Eehalt, S., Blumenstock, G., Willasch, A.M., Hub, R., Ranke, M.B., and Neu, A.** (2008). Continuous rise in incidence of childhood Type 1 diabetes in Germany. *Diabet Med* **25**, 755-757.

**Eisenbarth, G.S.** (2007). Update in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **92**, 2403-2407.

**Eising, S., Skogstrand, K., Carstensen, B., Nilsson, A., Lernmark, A., Norgaard-Pedersen, B., Hougaard, D.M., Pociot, F., and Nerup, J.** (2006). Elevated IL-4 levels at birth predict type 1 diabetes. Abstract EASD 2006.

**Eising, S., Svensson, J., Skogstrand, K., Nilsson, A., Lynch, K., Andersen, P.S., Lernmark, A., Hougaard, D.M., Pociot, F., Norgaard-Pedersen, B., and Nerup, J.** (2007). Type 1 diabetes risk analysis on dried blood spot samples from population-based newborns: design and feasibility of an unselected case-control study. *Paediatr Perinat Epidemiol* **21**, 507-517.

**Elliott, R.B., and Chase, H.P.** (1991). Prevention or delay of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in children using nicotinamide. *Diabetologia* **34**, 362-365.

**Elliott, R.B., Reddy, S.N., Bibby, N.J., and Kida, K.** (1988). Dietary prevention of diabetes in the non-obese diabetic mouse. *Diabetologia* **31**, 62-64.

**Elmadfa, I., and Leitzmann, C.** (1998). *Ernährung des Menschen*. (Stuttgart (Hohenheim): Ulmer Verlag).

**Erkkola, M., Pigg, H.M., Virta-Autio, P., Hekkala, A., Hypponen, E., Knip, M., and Virtanen, S.M.** (2005). Infant feeding patterns in the Finnish type I diabetes prediction and prevention nutrition study cohort. *Eur J Clin Nutr* **59**, 107-113.

**Evers, I.M., de Valk, H.W., Mol, B.W., ter Braak, E.W., and Visser, G.H.** (2002). Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia* **45**, 1484-1489.

**Fagot-Campagna, A., Pettitt, D.J., Engelgau, M.M., Burrows, N.R., Geiss, L.S., Valdez, R., Beckles, G.L., Saaddine, J., Gregg, E.W., Williamson, D.F., and Narayan, K.M.** (2000). Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* **136**, 664-672.

**Fewtrell, M.S., Lucas, A., and Morgan, J.B.** (2003). Factors associated with weaning in full term and preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **88**, F296-301.

**Fort, P., Lanes, R., Dahlem, S., Recker, B., Weyman-Daum, M., Pugliese, M., and Lifshitz, F.** (1986). Breast feeding and insulin-dependent diabetes mellitus in children. *J Am Coll Nutr* **5**, 439-441.

**Freeman, V., van't Hof, M., and Haschke, F.** (2000). Patterns of milk and food intake in infants from birth to age 36 months: the Euro-growth study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **31 Suppl 1**, S76-85.

**Freinkel, N.** (1980). Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes* **29**, 1023-1035.

- Fuchtenbusch, M., Irnstetter, A., Jager, G., and Ziegler, A.G.** (2001). No evidence for an association of coxsackie virus infections during pregnancy and early childhood with development of islet autoantibodies in offspring of mothers or fathers with type 1 diabetes. *J Autoimmun* **17**, 333-340.
- Funda, D.P., Kaas, A., Bock, T., Tlaskalova-Hogenova, H., and Buschard, K.** (1999). Gluten-free diet prevents diabetes in NOD mice. *Diabetes Metab Res Rev* **15**, 323-327.
- Gale, E.A.** (2002). A missing link in the hygiene hypothesis? *Diabetologia* **45**, 588-594.
- Gerstein, H.C.** (1994). Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* **17**, 13-19.
- Gibbon, C., Smith, T., Egger, P., Betts, P., and Phillips, D.** (1997). Early infection and subsequent insulin dependent diabetes. *Arch Dis Child* **77**, 384-385.
- Ginsberg-Fellner, F., Witt, M.E., Yagihashi, S., Dobersen, M.J., Taub, F., Fedun, B., McEvoy, R.C., Roman, S.H., Davies, R.G., Cooper, L.Z., and et al.** (1984). Congenital rubella syndrome as a model for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: increased prevalence of islet cell surface antibodies. *Diabetologia* **27 Suppl**, 87-89.
- Gombert, J.M., Herbelin, A., Tancrede-Bohin, E., Dy, M., Carnaud, C., and Bach, J.F.** (1996). Early quantitative and functional deficiency of NK1+ like thymocytes in the NOD mouse. *Eur J Immunol* **26**, 2989-2998.
- Greeley, S.A., Katsumata, M., Yu, L., Eisenbarth, G.S., Moore, D.J., Goodarzi, H., Barker, C.F., Naji, A., and Noorchashm, H.** (2002). Elimination of maternally transmitted autoantibodies prevents diabetes in nonobese diabetic mice. *Nat Med* **8**, 399-402.
- Green, A., and Patterson, C.C.** (2001). Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* **44 Suppl 3**, B3-8.
- Guerra, A., Rego, C., Vasconcelos, C., Silva, D., Castro, E., and Guimaraes, M.J.** (2004). Low birth weight and cardiovascular risk factors at school age. *Rev Port Cardiol* **23**, 325-339.
- Haglund, B., Ryckenberg, K., Selinus, O., and Dahlquist, G.** (1996). Evidence of a relationship between childhood-onset type I diabetes and low groundwater concentration of zinc. *Diabetes Care* **19**, 873-875.
- Haines, L., Wan, K.C., Lynn, R., Barrett, T.G., and Shield, J.P.** (2007). Rising incidence of type 2 diabetes in children in the U.K. *Diabetes Care* **30**, 1097-1101.
- Hanninen, A., Jalkanen, S., Salmi, M., Toikkanen, S., Nikolakaros, G., and Simell, O.** (1992). Macrophages, T cell receptor usage, and endothelial cell activation in the pancreas at the onset of insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* **90**, 1901-1910.

- Hanson, L.A., Korotkova, M., Haversen, L., Mattsby-Baltzer, I., Hahn-Zoric, M., Silfverdal, S.A., Strandvik, B., and Telemo, E.** (2002). Breast-feeding, a complex support system for the offspring. *Pediatr Int* **44**, 347-352.
- Harder, T., Bergmann, R., Kallischnigg, G., and Plagemann, A.** (2005). Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* **162**, 397-403.
- Harjutsalo, V., Reunanen, A., and Tuomilehto, J.** (2006). Differential transmission of type 1 diabetes from diabetic fathers and mothers to their offspring. *Diabetes* **55**, 1517-1524.
- Haskins, K., and McDuffie, M.** (1990). Acceleration of diabetes in young NOD mice with a CD4+ islet-specific T cell clone. *Science* **249**, 1433-1436.
- Hauner, H.** (2009). Diabetesepidemie und Dunkelziffer. In *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2010* (diabetes DE, Kirchheim und Co GmbH).
- Hediger, M.L., Overpeck, M.D., Maurer, K.R., Kuczmarski, R.J., McGlynn, A., and Davis, W.W.** (1998). Growth of infants and young children born small or large for gestational age: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* **152**, 1225-1231.
- Heinig, M.J., and Dewey, K.G.** (1996). Health advantages of breast feeding for infants: a critical review. *Nutrition Research Reviews* **9**, 89-100.
- Hiden, U., Glitzner, E., Hartmann, M., and Desoye, G.** (2009). Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies. *J Anat* **215**, 60-68.
- Hillier, T.A., Pedula, K.L., Schmidt, M.M., Mullen, J.A., Charles, M.A., and Pettitt, D.J.** (2007). Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care* **30**, 2287-2292.
- Holm, B.C., Svensson, J., Akesson, C., Arvastsson, J., Ljungberg, J., Lynch, K., Ivarsson, S.A., Lernmark, A., and Cilio, C.M.** (2006). Evidence for immunological priming and increased frequency of CD4+ CD25+ cord blood T cells in children born to mothers with type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* **146**, 493-502.
- Honeyman, M.** (2005). How robust is the evidence for viruses in the induction of type 1 diabetes? *Curr Opin Immunol* **17**, 616-623.
- Honeyman, M.C., Coulson, B.S., Stone, N.L., Gellert, S.A., Goldwater, P.N., Steele, C.E., Couper, J.J., Tait, B.D., Colman, P.G., and Harrison, L.C.** (2000). Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes* **49**, 1319-1324.
- Hoorfar, J., Buschard, K., and Dagnaes-Hansen, F.** (1993). Prophylactic nutritional modification of the incidence of diabetes in autoimmune non-obese diabetic (NOD) mice. *Br J Nutr* **69**, 597-607.
- Howie, P.W., Forsyth, J.S., Ogston, S.A., Clark, A., and Florey, C.D.** (1990). Protective effect of breast feeding against infection. *Bmj* **300**, 11-16.

**Hummel, M., Fuchtenbusch, M., Schenker, M., and Ziegler, A.G.** (2000). No major association of breast-feeding, vaccinations, and childhood viral diseases with early islet autoimmunity in the German BABYDIAB Study. *Diabetes Care* **23**, 969-974.

**Hummel, M., Baumgarten, A., Hummel, S., König, S., and Ziegler, A.G.** (2007a). [Smoking behavior during pregnancy of women with type 1 or gestational diabetes]. *Dtsch Med Wochenschr* **132**, 1153-1158.

**Hummel, M., Bonifacio, E., Schmid, S., Walter, M., Knopff, A., and Ziegler, A.G.** (2004). Brief communication: early appearance of islet autoantibodies predicts childhood type 1 diabetes in offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* **140**, 882-886.

**Hummel, M., Marienfeld, S., Huppmann, M., Knopff, A., Voigt, M., Bonifacio, E., and Ziegler, A.G.** (2007b). Fetal growth is increased by maternal type 1 diabetes and HLA DR4-related gene interactions. *Diabetologia* **50**, 850-858.

**Hummel, S., Hummel, M., Knopff, A., Bonifacio, E., and Ziegler, A.G.** (2008). [Breastfeeding in women with gestational diabetes]. *Dtsch Med Wochenschr* **133**, 180-184.

**Hummel, S., Winkler, C., Schoen, S., Knopff, A., Marienfeld, S., Bonifacio, E., and Ziegler, A.G.** (2007c). Breastfeeding habits in families with Type 1 diabetes. *Diabet Med* **24**, 671-676.

**Hviid, A., Stellfeld, M., Wohlfahrt, J., and Melbye, M.** (2004). Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med* **350**, 1398-1404.

**Hyoty, H., and Taylor, K.W.** (2002). The role of viruses in human diabetes. *Diabetologia* **45**, 1353-1361.

**Hyponen, E., Laara, E., Reunanen, A., Jarvelin, M.R., and Virtanen, S.M.** (2001). Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* **358**, 1500-1503.

**Hyponen, E., Kenward, M.G., Virtanen, S.M., Piitulainen, A., Virta-Autio, P., Tuomilehto, J., Knip, M., and Akerblom, H.K.** (1999). Infant feeding, early weight gain, and risk of type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes Care* **22**, 1961-1965.

**Hyttinen, V., Kaprio, J., Kinnunen, L., Koskenvuo, M., and Tuomilehto, J.** (2003). Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 22,650 young Finnish twin pairs: a nationwide follow-up study. *Diabetes* **52**, 1052-1055.

**IDF.** (2007). International Diabetes Federation  
<http://www.eatlas.idf.org/index2983.html>, 30.06.2008.

**Ip, S., Chung, M., Raman, G., Chew, P., Magula, N., DeVine, D., Trikalinos, T., and Lau, J.** (2007). Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*, 1-186.

**Jaidane, H., and Hober, D.** (2008). Role of coxsackievirus B4 in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Diabetes Metab.*

- Jefferson, T., and Demicheli, V.** (1998). No evidence that vaccines cause insulin dependent diabetes mellitus. *J Epidemiol Community Health* **52**, 674-675.
- Jensen, D.M., Damm, P., Moelsted-Pedersen, L., Ovesen, P., Westergaard, J.G., Moeller, M., and Beck-Nielsen, H.** (2004). Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care* **27**, 2819-2823.
- Johansson, C., Samuelsson, U., and Ludvigsson, J.** (1994). A high weight gain early in life is associated with an increased risk of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* **37**, 91-94.
- Johnstone, F.D., Lindsay, R.S., and Steel, J.** (2006). Type 1 diabetes and pregnancy: trends in birth weight over 40 years at a single clinic. *Obstet Gynecol* **107**, 1297-1302.
- Jovanovic-Peterson, L., Fuhrmann, K., Hedden, K., Walker, L., and Peterson, C.M.** (1989). Maternal milk and plasma glucose and insulin levels: studies in normal and diabetic subjects. *J Am Coll Nutr* **8**, 125-131.
- Juto, P.** (1985). Human milk stimulates B cell function. *Arch Dis Child* **60**, 610-613.
- Karges, W., Hammond-McKibben, D., Cheung, R.K., Visconti, M., Shibuya, N., Kemp, D., and Dosch, H.M.** (1997). Immunological aspects of nutritional diabetes prevention in NOD mice: a pilot study for the cow's milk-based IDDM prevention trial. *Diabetes* **46**, 557-564.
- Karvonen, M., Cepaitis, Z., and Tuomilehto, J.** (1999). Association between type 1 diabetes and Haemophilus influenzae type b vaccination: birth cohort study. *Bmj* **318**, 1169-1172.
- Karvonen, M., Viik-Kajander, M., Moltchanova, E., Libman, I., LaPorte, R., and Tuomilehto, J.** (2000). Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* **23**, 1516-1526.
- Katz, J.D., Benoist, C., and Mathis, D.** (1995). T helper cell subsets in insulin-dependent diabetes. *Science* **268**, 1185-1188.
- Kerssen, A., de Valk, H.W., and Visser, G.H.** (2007). Increased second trimester maternal glucose levels are related to extremely large-for-gestational-age infants in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **30**, 1069-1074.
- Kerssen, A., Evers, I.M., de Valk, H.W., and Visser, G.H.** (2004). Effect of breast milk of diabetic mothers on bodyweight of the offspring in the first year of life. *Eur J Clin Nutr* **58**, 1429-1431.
- Kimpimaki, T., Kupila, A., Hamalainen, A.M., Kukko, M., Kulmala, P., Savola, K., Simell, T., Keskinen, P., Itonen, J., Simell, O., and Knip, M.** (2001). The first signs of beta-cell autoimmunity appear in infancy in genetically susceptible children from the general population: the Finnish Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Study. *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 4782-4788.
- King, G.L.** (2008). The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol* **79**, 1527-1534.

- Klinke, R., and Silbernagl, S.** (2005). Lehrbuch der Physiologie. (Stuttgart: Thieme Verlag).
- Knekt, P., Reunanen, A., Marniemi, J., Leino, A., and Aromaa, A.** (1999). Low vitamin E status is a potential risk factor for insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* **245**, 99-102.
- Knerr, I., Wolf, J., Reinehr, T., Stachow, R., Grabert, M., Schober, E., Rascher, W., and Holl, R.W.** (2005). The 'accelerator hypothesis': relationship between weight, height, body mass index and age at diagnosis in a large cohort of 9,248 German and Austrian children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* **48**, 2501-2504.
- Knip, M., Reunanen, A., Virtanen, S.M., Nuutinen, M., Viikari, J., and Akerblom, H.K.** (2008). Does the secular increase in body mass in children contribute to the increasing incidence of type 1 diabetes? *Pediatr Diabetes* **9**, 46-49.
- Kockum, I., Wassmuth, R., Holmberg, E., Michelsen, B., and Lernmark, A.** (1993). HLA-DQ primarily confers protection and HLA-DR susceptibility in type I (insulin-dependent) diabetes studied in population-based affected families and controls. *Am J Hum Genet* **53**, 150-167.
- Koczwara, K., Bonifacio, E., and Ziegler, A.G.** (2004). Transmission of maternal islet antibodies and risk of autoimmune diabetes in offspring of mothers with type 1 diabetes. *Diabetes* **53**, 1-4.
- Kohlhuber, M., Rebhan, B., Schwegler, U., and Fromme, H.** (2008a). [Cohort study breast-feeding in bavaria - methods, participation rates and representativity]. *Gesundheitswesen* **70 Suppl 1**, S5-7.
- Kohlhuber, M., Rebhan, B., Schwegler, U., Koletzko, B., and Fromme, H.** (2008b). Breastfeeding rates and duration in Germany: a Bavarian cohort study. *Br J Nutr* **99**, 1127-1132.
- Kolb, H., and Pozzilli, P.** (1999). Cow's milk and type I diabetes: the gut immune system deserves attention. *Immunol Today* **20**, 108-110.
- Königshoff, M., and Brandenburger, T.** (2004). Kurzlehrbuch der Biochemie. (Stuttgart: Thieme Verlag).
- Kostraba, J.N., Cruickshanks, K.J., Lawler-Heavner, J., Jobim, L.F., Rewers, M.J., Gay, E.C., Chase, H.P., Klingensmith, G., and Hamman, R.F.** (1993). Early exposure to cow's milk and solid foods in infancy, genetic predisposition, and risk of IDDM. *Diabetes* **42**, 288-295.
- Kramer, M.S., and Kakuma, R.** (2002). Optimal duration of exclusive breastfeeding (World Healthy Organization, [http://www.emro.who.int/CAH/pdf/bf\\_systemic\\_review.pdf](http://www.emro.who.int/CAH/pdf/bf_systemic_review.pdf) (Abruf 30.10.2008)).
- Kramer, M.S., and Kakuma, R.** (2004). The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. *Adv Exp Med Biol* **554**, 63-77.
- Lafaille, J.J.** (1998). The role of helper T cell subsets in autoimmune diseases. *Cytokine Growth Factor Rev* **9**, 139-151

- Lammi, N., Karvonen, M., and Tuomilehto, J.** (2005). Do microbes have a causal role in type 1 diabetes? *Med Sci Monit* **11**, RA63-69.
- Lammi, N., Blomstedt, P.A., Moltchanova, E., Eriksson, J.G., Tuomilehto, J., and Karvonen, M.** (2008). Marked temporal increase in the incidence of type 1 and type 2 diabetes among young adults in Finland. *Diabetologia* **51**, 897-899.
- Lammi, N., Taskinen, O., Moltchanova, E., Notkola, I.L., Eriksson, J.G., Tuomilehto, J., and Karvonen, M.** (2007). A high incidence of type 1 diabetes and an alarming increase in the incidence of type 2 diabetes among young adults in Finland between 1992 and 1996. *Diabetologia* **50**, 1393-1400.
- Lampeter, E.F., Klinghammer, A., Scherbaum, W.A., Heinze, E., Haastert, B., Giani, G., and Kolb, H.** (1998). The Deutsche Nicotinamide Intervention Study: an attempt to prevent type 1 diabetes. DENIS Group. *Diabetes* **47**, 980-984.
- Lande, B., Andersen, L.F., Baerug, A., Trygg, K.U., Lund-Larsen, K., Veierod, M.B., and Bjerneboe, G.E.** (2003). Infant feeding practices and associated factors in the first six months of life: the Norwegian infant nutrition survey. *Acta Paediatr* **92**, 152-161.
- Lange, C., Schenk, L., and Bergmann, R.** (2007). [Distribution, duration and temporal trend of breastfeeding in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **50**, 624-633.
- Lapolla, A., Dalfra, M.G., Di Cianni, G., Bonomo, M., Parretti, E., and Mello, G.** (2008). A multicenter Italian study on pregnancy outcome in women with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **18**, 291-297.
- Liblau, R.S., Singer, S.M., and McDevitt, H.O.** (1995). Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* **16**, 34-38.
- Lonnrot, M., Korpela, K., Knip, M., Ilonen, J., Simell, O., Korhonen, S., Savola, K., Muona, P., Simell, T., Koskela, P., and Hyoty, H.** (2000). Enterovirus infection as a risk factor for beta-cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort: the Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study. *Diabetes* **49**, 1314-1318.
- Macintosh, M.C., Fleming, K.M., Bailey, J.A., Doyle, P., Modder, J., Acolet, D., Golightly, S., and Miller, A.** (2006). Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *Bmj* **333**, 177.
- Makino, S., Kunimoto, K., Muraoka, Y., Mizushima, Y., Katagiri, K., and Tochino, Y.** (1980). Breeding of a non-obese, diabetic strain of mice. *Jikken Dobutsu* **29**, 1-13.
- Marjamaki, L., Rasanen, M., Uusitalo, L., Ahonen, S., Veijola, R., Knip, M., and Virtanen, S.M.** (2004). Use of vitamin D and other dietary supplements by Finnish children at the age of 2 and 3 years. *Int J Vitam Nutr Res* **74**, 27-34.

**Marra, F., Lynd, L., Coombes, M., Richardson, K., Legal, M., Fitzgerald, J.M., and Marra, C.A.** (2006). Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest* **129**, 610-618.

**Mayer-Davis, E.J., Rifas-Shiman, S.L., Zhou, L., Hu, F.B., Colditz, G.A., and Gillman, M.W.** (2006). Breast-feeding and risk for childhood obesity: does maternal diabetes or obesity status matter? *Diabetes Care* **29**, 2231-2237.

**Mello, G., Parretti, E., Mecacci, F., La Torre, P., Cioni, R., Cianciulli, D., and Scarselli, G.** (2000). What degree of maternal metabolic control in women with type 1 diabetes is associated with normal body size and proportions in full-term infants? *Diabetes Care* **23**, 1494-1498.

**Menser, M.A., Forrest, J.M., and Bransby, R.D.** (1978). Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet* **1**, 57-60.

**Michaelis, D., Jutzi, E., and Vogt, L.** (1993a). Epidemiology of insulin-treated diabetes mellitus in the East-German population: differences in long-term trends between incidence and prevalence rates. *Diabetes Metab* **19**, 110-115.

**Michaelis, D., Jutzi, E., and Heinke, P.** (1993b). 30jähriger Inzidenz- und Prävalenztrend des juvenilen Typ1Diabetes in der ostdeutschen Bevölkerung. *Diabetologie und Stoffwechsel* **2**, 245-250.

**Moltchanova, E., Rytönen, M., Kousa, A., Taskinen, O., Tuomilehto, J., and Karvonen, M.** (2004). Zinc and nitrate in the ground water and the incidence of Type 1 diabetes in Finland. *Diabet Med* **21**, 256-261.

**Moschonis, G., Grammatikaki, E., and Manios, Y.** (2008). Perinatal predictors of overweight at infancy and preschool childhood: the GENESIS study. *Int J Obes (Lond)* **32**, 39-47.

**Mosmann, T.R., Cherwinski, H., Bond, M.W., Giedlin, M.A., and Coffman, R.L.** (1986). Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* **136**, 2348-2357.

**MRI.** (2008). Ergebnisbericht Teil 2, Nationale Verzehrsstudie II. (Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel, Max-Rubner-Institut, [http://www.bmelv.de/cln\\_045/nn\\_1196770/SharedDocs/downloads/03-Ernaehrung/NVS2/NVS\\_\\_ErgebnisberichtTeil2,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/NVS\\_ErgebnisberichtTeil2.pdf](http://www.bmelv.de/cln_045/nn_1196770/SharedDocs/downloads/03-Ernaehrung/NVS2/NVS__ErgebnisberichtTeil2,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/NVS_ErgebnisberichtTeil2.pdf), (Abruf 25.01.2009)).

**Mueller, R., Krahl, T., and Sarvetnick, N.** (1996). Pancreatic expression of interleukin-4 abrogates insulinitis and autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice. *J Exp Med* **184**, 1093-1099.

**Nelson, S.M., Sattar, N., Freeman, D.J., Walker, J.D., and Lindsay, R.S.** (2007). Inflammation and endothelial activation is evident at birth in offspring of mothers with type 1 diabetes. *Diabetes* **56**, 2697-2704.

**Neu, A., Eehalt, S., Willasch, A., Kehrer, M., Hub, R., and Ranke, M.B.** (2001a). Varying clinical presentations at onset of type 1 diabetes mellitus in children--

epidemiological evidence for different subtypes of the disease? *Pediatr Diabetes* **2**, 147-153.

**Neu, A., Willasch, A., Eehalt, S., Kehrer, M., Hub, R., and Ranke, M.B.** (2001b). Diabetes incidence in children of different nationalities: an epidemiological approach to the pathogenesis of diabetes. *Diabetologia* **44 Suppl 3**, B21-26.

**Nistico, L., Buzzetti, R., Pritchard, L.E., Van der Auwera, B., Giovannini, C., Bosi, E., Larrad, M.T., Rios, M.S., Chow, C.C., Cockram, C.S., Jacobs, K., Mijovic, C., Bain, S.C., Barnett, A.H., Vandewalle, C.L., Schuit, F., Gorus, F.K., Tosi, R., Pozzilli, P., and Todd, J.A.** (1996). The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. Belgian Diabetes Registry. *Hum Mol Genet* **5**, 1075-1080.

**Norris, J.M., Barriga, K., Klingensmith, G., Hoffman, M., Eisenbarth, G.S., Erlich, H.A., and Rewers, M.** (2003). Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *Jama* **290**, 1713-1720.

**Norris, J.M., Beaty, B., Klingensmith, G., Yu, L., Hoffman, M., Chase, H.P., Erlich, H.A., Hamman, R.F., Eisenbarth, G.S., and Rewers, M.** (1996). Lack of association between early exposure to cow's milk protein and beta-cell autoimmunity. Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Jama* **276**, 609-614.

**Norris, J.M., Yin, X., Lamb, M.M., Barriga, K., Seifert, J., Hoffman, M., Orton, H.D., Baron, A.E., Clare-Salzler, M., Chase, H.P., Szabo, N.J., Erlich, H., Eisenbarth, G.S., and Rewers, M.** (2007). Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. *Jama* **298**, 1420-1428.

**O'Connell, M.A., Donath, S., and Cameron, F.J.** (2007). Major increase in Type 1 diabetes: no support for the Accelerator Hypothesis. *Diabet Med* **24**, 920-923.

**Oppenheim, J.J.** (2001). Cytokines: past, present, and future. *Int J Hematol* **74**, 3-8.

**Osei-Kumah, A., Smith, R., and Clifton, V.L.** (2008). Maternal and cord plasma cytokine and chemokine profile in pregnancies complicated by asthma. *Cytokine* **43**, 187-193.

**Ostman, J., Lonnberg, G., Arnqvist, H.J., Blohme, G., Bolinder, J., Ekblom Schnell, A., Eriksson, J.W., Gudbjornsdottir, S., Sundkvist, G., and Nystrom, L.** (2008). Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983-2002. *J Intern Med* **263**, 386-394.

**Owen, C.G., Martin, R.M., Whincup, P.H., Smith, G.D., and Cook, D.G.** (2005a). Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics* **115**, 1367-1377.

**Owen, C.G., Martin, R.M., Whincup, P.H., Davey-Smith, G., Gillman, M.W., and Cook, D.G.** (2005b). The effect of breastfeeding on mean body mass index throughout life: a quantitative review of published and unpublished observational evidence. *Am J Clin Nutr* **82**, 1298-1307.

- Pennline, K.J., Roque-Gaffney, E., and Monahan, M.** (1994). Recombinant human IL-10 prevents the onset of diabetes in the nonobese diabetic mouse. *Clin Immunol Immunopathol* **71**, 169-175.
- Perez-Bravo, F., Carrasco, E., Gutierrez-Lopez, M.D., Martinez, M.T., Lopez, G., and de los Rios, M.G.** (1996). Genetic predisposition and environmental factors leading to the development of insulin-dependent diabetes mellitus in Chilean children. *J Mol Med* **74**, 105-109.
- Pisacane, A., Graziano, L., Mazzarella, G., Scarpellino, B., and Zona, G.** (1992). Breast-feeding and urinary tract infection. *J Pediatr* **120**, 87-89.
- Plagemann, A., Harder, T., Franke, K., and Kohlhoff, R.** (2002). Long-term impact of neonatal breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. *Diabetes Care* **25**, 16-22.
- Plagemann, A., Harder, T., Kohlhoff, R., Rohde, W., and Dörner, G.** (1997). Overweight and obesity in infants of mothers with long-term insulin-dependent diabetes or gestational diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* **21**, 451-456.
- Porter, J.R., and Barrett, T.G.** (2004). Braking the accelerator hypothesis? *Diabetologia* **47**, 352-353.
- Pugliese, A., Zeller, M., Fernandez, A., Jr., Zalberg, L.J., Bartlett, R.J., Ricordi, C., Pietropaolo, M., Eisenbarth, G.S., Bennett, S.T., and Patel, D.D.** (1997). The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlated with allelic variation at the INS VNTR-IDDM2 susceptibility locus for type 1 diabetes. *Nat Genet* **15**, 293-297.
- Pundziute-Lycka, A., Persson, L.A., Cedermark, G., Jansson-Roth, A., Nilsson, U., Westin, V., and Dahlquist, G.** (2004). Diet, growth, and the risk for type 1 diabetes in childhood: a matched case-referent study. *Diabetes Care* **27**, 2784-2789.
- Rabinovitch, A.** (1994). Immunoregulatory and cytokine imbalances in the pathogenesis of IDDM. Therapeutic intervention by immunostimulation? *Diabetes* **43**, 613-621.
- Rabinovitch, A., and Suarez-Pinzon, W.L.** (2007). Roles of cytokines in the pathogenesis and therapy of type 1 diabetes. *Cell Biochem Biophys* **48**, 159-163.
- Rapoport, M.J., Jaramillo, A., Zipris, D., Lazarus, A.H., Serreze, D.V., Leiter, E.H., Cyopick, P., Danska, J.S., and Delovitch, T.L.** (1993). Interleukin 4 reverses T cell proliferative unresponsiveness and prevents the onset of diabetes in nonobese diabetic mice. *J Exp Med* **178**, 87-99.
- Redondo, M.J., Jeffrey, J., Fain, P.R., Eisenbarth, G.S., and Orban, T.** (2008). Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *N Engl J Med* **359**, 2849-2850.
- Reilly, J.J., Armstrong, J., Dorosty, A.R., Emmett, P.M., Ness, A., Rogers, I., Steer, C., and Sherriff, A.** (2005). Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *Bmj* **330**, 1357.

- Resch, K.** (2003). Zytokine als Arzneimittel. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz **46**, 173-181.
- Rewers, M., Norris, J.M., and Dabelea, D.** (2004). Epidemiology of Type 1 Diabetes Mellitus. (New York: Kluwer Academics and Plenum Publishers).
- Rewers, M., Bugawan, T.L., Norris, J.M., Blair, A., Beaty, B., Hoffman, M., McDuffie, R.S., Jr., Hamman, R.F., Klingensmith, G., Eisenbarth, G.S., and Erlich, H.A.** (1996). Newborn screening for HLA markers associated with IDDM: diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). Diabetologia **39**, 807-812.
- Rincon, M., Anguita, J., Nakamura, T., Fikrig, E., and Flavell, R.A.** (1997). Interleukin (IL)-6 directs the differentiation of IL-4-producing CD4+ T cells. J Exp Med **185**, 461-469.
- Robles, D.T., and Eisenbarth, G.S.** (2001). Type 1A diabetes induced by infection and immunization. J Autoimmun **16**, 355-362.
- Rodekamp, E., Harder, T., Kohlhoff, R., Franke, K., Dudenhausen, J.W., and Plagemann, A.** (2005). Long-term impact of breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers: role of the late neonatal period and early infancy. Diabetes Care **28**, 1457-1462.
- Rodrigues, S., Ferris, A.M., Perez-Escamilla, R., and Backstrand, J.R.** (1998). Obesity among offspring of women with type 1 diabetes. Clin Invest Med **21**, 258-266.
- Rosenbauer, J., Icks, A., and Giani, G.** (2002a). Incidence and prevalence of childhood type 1 diabetes mellitus in Germany--model-based national estimates. J Pediatr Endocrinol Metab **15**, 1497-1504.
- Rosenbauer, J., Icks, A., Schmitter, D., and Giani, G.** (2002b). Incidence of childhood Type I diabetes mellitus is increasing at all ages in Germany. Diabetologia **45**, 457-458.
- Rosenbauer, J., Herzig, P., Kaiser, P., and Giani, G.** (2007a). Early nutrition and risk of Type 1 diabetes mellitus--a nationwide case-control study in preschool children. Exp Clin Endocrinol Diabetes **115**, 502-508.
- Rosenbauer, J., du Prel, J.B., Icks, A., Holl, R.W., Grabert, M., Giani, G., and Group, i.c.w.E.a.D.-W.S.** (2007b). Common childhood vaccination and the risk for type 1 diabetes - an ecological study in Germany. Abstract Conference 33rd Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes.
- Rubinstein, P., Walker, M.E., Fedun, B., Witt, M.E., Cooper, L.Z., and Ginsberg-Fellner, F.** (1982). The HLA system in congenital rubella patients with and without diabetes. Diabetes **31**, 1088-1091.
- Ryan, A.S., Wenjun, Z., and Acosta, A.** (2002). Breastfeeding continues to increase into the new millennium. Pediatrics **110**, 1103-1109.
- Sandberg, M., Frykman, A., Ernerudh, J., Berg, G., Matthiesen, L., Ekerfelt, C., Nilsson, L.J., and Jenmalm, M.C.** (2008). Cord blood cytokines and chemokines and development of allergic disease. Pediatr Allergy Immunol.

- Sandberg, M., Frykman, A., Ernerudh, J., Berg, G., Matthiesen, L., Ekerfelt, C., Nilsson, L.J., and Jenmalm, M.C.** (2009). Cord blood cytokines and chemokines and development of allergic disease. *Pediatr Allergy Immunol* **20**, 519-527.
- Schaefer-Graf, U.M., Hartmann, R., Pawliczak, J., Passow, D., Abou-Dakn, M., Vetter, K., and Kordonouri, O.** (2006). Association of breast-feeding and early childhood overweight in children from mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* **29**, 1105-1107.
- Schmid, S., Buuck, D., Knopff, A., Bonifacio, E., and Ziegler, A.G.** (2004a). BABYDIET, a feasibility study to prevent the appearance of islet autoantibodies in relatives of patients with Type 1 diabetes by delaying exposure to gluten. *Diabetologia* **47**, 1130-1131.
- Schmid, S., Koczwara, K., Schwinghammer, S., Lampasona, V., Ziegler, A.G., and Bonifacio, E.** (2004b). Delayed exposure to wheat and barley proteins reduces diabetes incidence in non-obese diabetic mice. *Clin Immunol* **111**, 108-118.
- Schoen, S., Sichert-Hellert, W., Hummel, S., Ziegler, A.G., and Kersting, M.** (2008). Breastfeeding duration in families with type 1 diabetes compared to non-affected families: results from BABYDIAB and DONALD studies in Germany. *Breastfeed Med* **3**, 171-175.
- Schootink, H., and Rose-John, S.** (2002). Cytokines as therapeutic drugs. *J Interferon Cytokine Res* **22**, 505-516.
- Schootink, H., and Rose-John, S.** (2003). Das Zytokinnetzwerk. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* **46**, 188-196.
- Scott, F.W.** (1996). Food-induced type 1 diabetes in the BB rat. *Diabetes Metab Rev* **12**, 341-359.
- Shen, S.J., Wang, C.Y., Nelson, K.K., Jansen, M., and Ilan, J.** (1986). Expression of insulin-like growth factor II in human placentas from normal and diabetic pregnancies. *Proc Natl Acad Sci U S A* **83**, 9179-9182.
- Sia, C.** (2005). Imbalance in Th cell polarization and its relevance in type 1 diabetes mellitus. *Rev Diabet Stud* **2**, 182-186.
- Siemiatycki, J., Colle, E., Campbell, S., Dewar, R.A., and Belmonte, M.M.** (1989). Case-control study of IDDM. *Diabetes Care* **12**, 209-216.
- Silva Idos, S., Higgins, C., Swerdlow, A.J., Laing, S.P., Slater, S.D., Pearson, D.W., and Morris, A.D.** (2005). Birthweight and other pregnancy outcomes in a cohort of women with pre-gestational insulin-treated diabetes mellitus, Scotland, 1979-95. *Diabet Med* **22**, 440-447.
- Silverman, B.L., Rizzo, T., Green, O.C., Cho, N.H., Winter, R.J., Ogata, E.S., Richards, G.E., and Metzger, B.E.** (1991). Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* **40 Suppl 2**, 121-125.
- Sipetic, S., Vlajinac, H., Kocev, N., Bjekic, M., and Sajic, S.** (2005). Early infant diet and risk of type 1 diabetes mellitus in Belgrade children. *Nutrition* **21**, 474-479.

**Soltani, H., Dickinson, F.M., Kalk, J., and Payne, K.** (2008). Breast feeding practices and views among diabetic women: a retrospective cohort study. *Midwifery* **24**, 471-479.

**Stage, E., Norgard, H., Damm, P., and Mathiesen, E.** (2006). Long-term breast-feeding in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **29**, 771-774.

**Stechova, K., Bohmova, K., Vrabelova, Z., Sepa, A., Stadlerova, G., Zacharovova, K., and Faresjo, M.** (2007). High T-helper-1 cytokines but low T-helper-3 cytokines, inflammatory cytokines and chemokines in children with high risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* **23**, 462-471.

**Stene, L.C., and Joner, G.** (2003). Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* **78**, 1128-1134.

**Stene, L.C., Ulriksen, J., Magnus, P., and Joner, G.** (2000). Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring. *Diabetologia* **43**, 1093-1098.

**Stettler, N.** (2002). Environmental factors in the etiology of obesity in adolescents. *Ethn Dis* **12**, S1-41-45.

**Todd, J.A., Walker, N.M., Cooper, J.D., Smyth, D.J., Downes, K., Plagnol, V., Bailey, R., Nejentsev, S., Field, S.F., Payne, F., Lowe, C.E., Szeszko, J.S., Hafler, J.P., Zeitels, L., Yang, J.H., Vella, A., Nutland, S., Stevens, H.E., Schuilenburg, H., Coleman, G., Maisuria, M., Meadows, W., Smink, L.J., Healy, B., Burren, O.S., Lam, A.A., Ovington, N.R., Allen, J., Adlem, E., Leung, H.T., Wallace, C., Howson, J.M., Guja, C., Ionescu-Tirgoviste, C., Simmonds, M.J., Heward, J.M., Gough, S.C., Dunger, D.B., Wicker, L.S., and Clayton, D.G.** (2007). Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet* **39**, 857-864.

**Torn, C., Mueller, P.W., Schlosser, M., Bonifacio, E., and Bingley, P.J.** (2008). Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2. *Diabetologia* **51**, 846-852.

**Toschke, A.M., Vignerova, J., Lhotska, L., Osancova, K., Koletzko, B., and Von Kries, R.** (2002). Overweight and obesity in 6- to 14-year-old Czech children in 1991: protective effect of breast-feeding. *J Pediatr* **141**, 764-769.

**TrailNet.** (2008). The Nutritional Intervention to Prevent Diabetes (NIP) Study (TrialNet <http://www.diabetestrialnet.org/patientinfo/studies/nutritional.htm> (Abruf 12.11.2008)).

**Tuomilehto, J., Karvonen, M., Pitkaniemi, J., Virtala, E., Kohtamaki, K., Toivanen, L., and Tuomilehto-Wolf, E.** (1999). Record-high incidence of Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in Finnish children. The Finnish Childhood Type I Diabetes Registry Group. *Diabetologia* **42**, 655-660.

**Tuvemo, T., Dahlquist, G., Frisk, G., Blom, L., Friman, G., Landin-Olsson, M., and Diderholm, H.** (1989). The Swedish childhood diabetes study III: IgM against coxsackie B viruses in newly diagnosed type 1 (insulin-dependent) diabetic children--no evidence of increased antibody frequency. *Diabetologia* **32**, 745-747.

- Vaarala, O.** (2002). The gut immune system and type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* **958**, 39-46.
- Van Snick, J.** (1990). Interleukin-6: an overview. *Annu Rev Immunol* **8**, 253-278.
- Vander Heiden, M.G., Cantley, L.C., and Thompson, C.B.** (2009). Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* **324**, 1029-1033.
- Ventura, A., Neri, E., Ughi, C., Leopaldi, A., Citta, A., and Not, T.** (2000). Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr* **137**, 263-265.
- Verge, C.F., Howard, N.J., Irwig, L., Simpson, J.M., Mackerras, D., and Silink, M.** (1994). Environmental factors in childhood IDDM. A population-based, case-control study. *Diabetes Care* **17**, 1381-1389.
- Virtanen, S.M., Rasanen, L., Aro, A., Ylonen, K., Lounamaa, R., Akerblom, H.K., and Tuomilehto, J.** (1994a). Is children's or parents' coffee or tea consumption associated with the risk for type 1 diabetes mellitus in children? Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Eur J Clin Nutr* **48**, 279-285.
- Virtanen, S.M., Jaakkola, L., Rasanen, L., Ylonen, K., Aro, A., Lounamaa, R., Akerblom, H.K., and Tuomilehto, J.** (1994b). Nitrate and nitrite intake and the risk for type 1 diabetes in Finnish children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabet Med* **11**, 656-662.
- Virtanen, S.M., Rasanen, L., Aro, A., Lindstrom, J., Sippola, H., Lounamaa, R., Toivanen, L., Tuomilehto, J., and Akerblom, H.K.** (1991). Infant feeding in Finnish children less than 7 yr of age with newly diagnosed IDDM. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes Care* **14**, 415-417.
- Virtanen, S.M., Kenward, M.G., Erkkola, M., Kautiainen, S., Kronberg-Kippila, C., Hakulinen, T., Ahonen, S., Uusitalo, L., Niinisto, S., Veijola, R., Simell, O., Ilonen, J., and Knip, M.** (2006). Age at introduction of new foods and advanced beta cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetologia* **49**, 1512-1521.
- Voigt, M., Schneider, K.T., and Jahrig, K.** (1996). [Analysis of a 1992 birth sample in Germany. 1: New percentile values of the body weight of newborn infants]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* **56**, 550-558.
- von Herrath, M., and Bach, J.F.** (2002). Juvenile autoimmune diabetes: a pathogenic role for maternal antibodies? *Nat Med* **8**, 331-333.
- Wabitsch, M., Hauner, H., Hertrampf, M., Mucic, R., Hay, B., Mayer, H., Kratzer, W., Debatin, K.M., and Heinze, E.** (2004). Type II diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany. *Int J Obes Relat Metab Disord* **28**, 307-313.
- Walter, M., Albert, E., Conrad, M., Keller, E., Hummel, M., Ferber, K., Barratt, B.J., Todd, J.A., Ziegler, A.G., and Bonifacio, E.** (2003). IDDM2/insulin VNTR

modifies risk conferred by IDDM1/HLA for development of Type 1 diabetes and associated autoimmunity. *Diabetologia* **46**, 712-720.

**Wang, W.Y., Barratt, B.J., Clayton, D.G., and Todd, J.A.** (2005). Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns. *Nat Rev Genet* **6**, 109-118.

**Warram, J.H., Krolewski, A.S., Gottlieb, M.S., and Kahn, C.R.** (1984). Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med* **311**, 149-152.

**Weiss, P.A., Scholz, H.S., Haas, J., Tamussino, K.F., Seissler, J., and Borkenstein, M.H.** (2000). Long-term follow-up of infants of mothers with type 1 diabetes: evidence for hereditary and nonhereditary transmission of diabetes and precursors. *Diabetes Care* **23**, 905-911.

**Weitgasser, R., Wielinger, H., and Pfohl, M.** (2006). Stoffwechselkontrolle: Glucosemessung, Bestimmung von Ketonkörpern, HbA1c und Fructosamin. In *Diabetologie kompakt.*, H. Schatz, ed (Stuttgart: Thieme Verlag).

**Wenzlau, J.M., Juhl, K., Yu, L., Moua, O., Sarkar, S.A., Gottlieb, P., Rewers, M., Eisenbarth, G.S., Jensen, J., Davidson, H.W., and Hutton, J.C.** (2007). The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**, 17040-17045.

**Whincup, P.H., Kaye, S.J., Owen, C.G., Huxley, R., Cook, D.G., Anazawa, S., Barrett-Connor, E., Bhargava, S.K., Birgisdottir, B.E., Carlsson, S., de Rooij, S.R., Dyck, R.F., Eriksson, J.G., Falkner, B., Fall, C., Forsen, T., Grill, V., Gudnason, V., Hulman, S., Hypponen, E., Jeffreys, M., Lawlor, D.A., Leon, D.A., Minami, J., Mishra, G., Osmond, C., Power, C., Rich-Edwards, J.W., Roseboom, T.J., Sachdev, H.S., Syddall, H., Thorsdottir, I., Vanhala, M., Wadsworth, M., and Yarbrough, D.E.** (2008). Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Jama* **300**, 2886-2897.

**WHO.** (1999). World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Org., 1999.

**Wilkin, T.J.** (2001). The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* **44**, 914-922.

**Wilkin, T.J.** (2007). Changing perspectives in diabetes: their impact on its classification. *Diabetologia* **50**, 1587-1592.

**Wogensen, L., Lee, M.S., and Sarvetnick, N.** (1994). Production of interleukin 10 by islet cells accelerates immune-mediated destruction of beta cells in nonobese diabetic mice. *J Exp Med* **179**, 1379-1384.

**Yang, J., Cummings, E.A., O'Connell, C., and Jangaard, K.** (2006). Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* **108**, 644-650.

---

**Yngve, A., and Sjoström, M.** (2001). Breastfeeding in countries of the European Union and EFTA: current and proposed recommendations, rationale, prevalence, duration and trends. *Public Health Nutr* **4**, 631-645.

**Yu, L., Cuthbertson, D.D., Eisenbarth, G.S., and Krischer, J.P.** (2002). Diabetes Prevention Trial 1: prevalence of GAD and ICA512 (IA-2) autoantibodies by relationship to proband. *Ann N Y Acad Sci* **958**, 254-258.

**Ziegler, A.G., Hummel, M., Schenker, M., and Bonifacio, E.** (1999). Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes* **48**, 460-468.

**Ziegler, A.G., Schmid, S., Huber, D., Hummel, M., and Bonifacio, E.** (2003). Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *Jama* **290**, 1721-1728.

## **8. Anhang**

### **Fragebögen zur Datenerfassung**

## Institut für Diabetesforschung

Priv. Doz. Dr. med. Anette G. Ziegler  
 Kölner Platz 1  
 80804 München  
 Tel: 089-307931-11  
 Fax: 089-3081733

Zentrum: Datum: 

## Fragebogen zur Nachuntersuchung 9 Monate nach Geburt *zutreffende Kästchen bitte ankreuzen*

Mutter mit Typ-I-Diabetes

Mutter mit Schwangerschaftsdiabetes

Vater mit Typ-I-Diabetes

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Adresse: \_\_\_\_\_ Tel.: \_\_\_\_\_

### Fragen an die Mutter

1. Welchem Hauttyp würden Sie sich zurechnen ?

- a) Augenfarbe:  blau  braun  grün  grau
- b) Haarfarbe:  rötlich  blond  braun  schwarz
- c) Hautfarbe:  hell  dunkel

2. Ist Ihnen innerhalb Ihrer Familie/Verwandschaft ein Fall von Diabetes bekannt?

- |                                   |                                |                                 |                                     |                                |                                 |
|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Ihr Vater:                        | <input type="checkbox"/> Typ I | <input type="checkbox"/> Typ II | Ihre Mutter:                        | <input type="checkbox"/> Typ I | <input type="checkbox"/> Typ II |
| Ihr Großvater väterlicherseits:   | <input type="checkbox"/> Typ I | <input type="checkbox"/> Typ II | Ihr Großvater mütterlicherseits:    | <input type="checkbox"/> Typ I | <input type="checkbox"/> Typ II |
| Ihre Großmutter väterlicherseits: | <input type="checkbox"/> Typ I | <input type="checkbox"/> Typ II | Ihre Großmutter mütterlicherseits : | <input type="checkbox"/> Typ I | <input type="checkbox"/> Typ II |
| Ihr(e) Bruder:                    | <input type="checkbox"/> Typ I | <input type="checkbox"/> Typ II | Ihre Schwester(n) :                 | <input type="checkbox"/> Typ I | <input type="checkbox"/> Typ II |
| Ihr(e) Onkel väterlicherseits:    | <input type="checkbox"/> Typ I | <input type="checkbox"/> Typ II | Ihr(e) Onkel mütterlicherseits:     | <input type="checkbox"/> Typ I | <input type="checkbox"/> Typ II |
| Ihre Tante(n) väterlicherseits:   | <input type="checkbox"/> Typ I | <input type="checkbox"/> Typ II | Ihre Tante(n) mütterlicherseits:    | <input type="checkbox"/> Typ I | <input type="checkbox"/> Typ II |

3. Besteht auch bei Ihnen ein Diabetes? Falls ja, welcher Typ?  Typ I  Typ II

Falls ja, seit wann? \_\_\_\_\_

Institut für Diabetesforschung

zutreffende Kästchen bitte ankreuzen

### Fragen an den Vater

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

1. Welchem Hauttyp würden Sie sich zurechnen ?

- a) Augenfarbe:  blau  braun  grün  grau  
 b) Haarfarbe:  rötlich  blond  braun  schwarz  
 c) Hautfarbe:  hell  dunkel

2. Ist Ihnen innerhalb Ihrer Familie/Verwandschaft ein Fall von Diabetes  nein bekannt?

- Ihr Vater:  Typ I  Typ II      Ihre Mutter:  Typ I  Typ II  
 Ihr Großvater väterlicherseits:  Typ I  Typ II      Ihr Großvater mütterlicherseits:  Typ I  Typ II  
 Ihre Großmutter väterlicherseits:  Typ I  Typ II      Ihre Großmutter mütterlicherseits:  Typ I  Typ II  
 Ihr(e) Bruder:  Typ I  Typ II      Ihre Schwester(n) :  Typ I  Typ II  
 Ihr(e) Onkel väterlicherseits:  Typ I  Typ II      Ihr(e) Onkel mütterlicherseits:  Typ I  Typ II  
 Ihre Tante(n) väterlicherseits:  Typ I  Typ II      Ihre Tante(n) mütterlicherseits:  Typ I  Typ II

3. Besteht auch bei Ihnen ein Diabetes? Falls ja, welcher Typ?  Typ I  Typ II  
 nein Falls ja, seit wann? \_\_\_\_\_

Institut für Diabetesforschung

zutreffende Kästchen bitte ankreuzen

### Zusätzliche Fragen an die Mutter mit Schwangerschaftsdiabetes

1. Besteht bei Ihnen heute ein Diabetes? Falls ja, welcher Typ?  Typ I  Typ II

nein

Falls ja, Behandlung mit  Insulin  Tabletten  Diät

Letzter HbA<sub>1c</sub>-Wert: \_\_\_\_\_ letzter HbA<sub>1c</sub>-Wert: \_\_\_\_\_

Wann wurde(n) diese(r) Wert(e) bestimmt? \_\_\_\_\_

2. Falls bei Ihnen heute kein Diabetes besteht: Wurde nach der Schwangerschaft jemals wieder Ihr

Blutzucker getestet?  nein  ja

Wenn ja, wie hoch war der letzte Wert? \_\_\_\_\_ mg/dl, Wann wurde dieser Wert bestimmt? \_\_\_\_\_

3. Wieviel wiegen Sie derzeit? (Körpergewicht in kg): \_\_\_\_\_

**Angaben zum Kind**

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Alter: \_\_\_\_\_

## 1. Welchem Hauttyp würden Sie Ihr Kind zurechnen ?

a) Augenfarbe:  blau  braun  grün  graub) Haarfarbe:  rötlich  blond  braun  schwarzc) Hautfarbe:  hell  dunkel2. Besteht heute bei Ihrem Kind ein Diabetes?  nein Falls ja, seit wann? \_\_\_\_\_3. Sind bei Ihrem Kind bislang irgendwelche Krankheiten oder gesundheitlichen Probleme aufgetreten?  nein

falls ja, welche?: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Allergien: \_\_\_\_\_

Medikamente: \_\_\_\_\_

4. Angaben zur Körperlichen Entwicklung<sup>1</sup> :

a) Heutige Größe: \_\_\_\_\_ cm heutiges Gewicht: \_\_\_\_\_ kg

b) Freies Sitzen?  ja  nein c) Stehen mit Festhalten?  ja  neind) Krabbeln?  ja  nein e) "Mama/Papa"  ja  nein

ungezielt?

## 5. Angaben zur Säuglingsernährung:

a) Haben Sie Ihr Kind gestillt?  ja  neinWenn ja, wieviele Wochen haben Sie Ihr Kind *ausschließlich*, d.h. ohne Zufüttern, gestillt? \_\_\_\_\_ WochenWenn ja, wie lange haben Sie Ihr Kind *insgesamt*, d.h. Stillen plus andere Kost, gestillt? \_\_\_\_\_ Wochenb) Hat Ihr Kinderarzt bei Ihrem Kind eine Milchunverträglichkeit  ja  nein festgestellt?

## 6. Wie haben Sie sich als Mutter während der Schwangerschaft und nach der Geburt Ihres Kindes bis heute ernährt?

a) "normale" Kost einschließlich Fleischprodukten und Milchprodukten:  ja  neinb) Vegetarische Kost ohne Fleischprodukte aber mit Milchprodukten:  ja  neinc) streng vegetarische Kost ohne Fleischprodukte und ohne Milchprodukte:  ja  nein

d) Haben Sie während der Schwangerschaft geraucht?

Falls ja, wieviel/Tag ? \_\_\_\_\_

Institut für Diabetesforschung
--------------------------------

<p><b>Ergänzende Angaben des Untersuchers:</b></p>
--

Bitte achten Sie darauf, daß der Fragebogen vollständig ausgefüllt wird.

**Institut für Diabetesforschung  
Priv. Doz. Dr. med. A.-G. Ziegler  
Kölner Platz 1  
80804 München**



089-30 79 31 11



FAX 089-308 17 33



**BABYDIÄT - Modulation der Ernährung zur Primärprävention des Typ 1 Diabetes in einem genetisch definierten Hochrisikokollektiv**

## Fragebogen bei Geburt bzw. innerhalb der ersten 3 Lebensmonate

*zutreffendes Kästchen bitte ankreuzen bzw. ausfüllen*

Fragebogen ausgefüllt am: \_\_\_\_\_

Mutter mit Typ 1 Diabetes

Vater mit Typ 1 Diabetes

Geschwister mit Typ 1 Diabetes

Wodurch haben Sie von der Studie erfahren: \_\_\_\_\_

### Angaben über das diabetische Familienmitglied:

(Angaben über weitere an Typ 1 Diabetes erkrankte Familienmitglieder – wie Mutter, Vater, Geschwister – siehe Vordruck auf der letzten Seite)

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Nationalität: \_\_\_\_\_ Blutgruppe: \_\_\_\_\_

Straße: \_\_\_\_\_ Postleitzahl: \_\_\_\_\_

Ort: \_\_\_\_\_ Bundesland: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_ E-Mail: \_\_\_\_\_

Typ 1 Diabetes seit: \_\_\_\_\_ *(Bitte möglichst genaues Datum)*

Letzter Hba1c: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

### Haben Sie folgende Komplikationen:

Augenhintergrundsveränderungen  ja  nein

- Lasertherapie erforderlich  ja  nein

Nierenschäden  ja  nein

**Angaben über das zu untersuchende Kind:**

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Nationalität: \_\_\_\_\_ Blutgruppe: \_\_\_\_\_ Geschlecht: männlich  weiblich 

Straße: \_\_\_\_\_

Postleitzahl: \_\_\_\_\_ Ort: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_

**Bei Geburt:** APGAR-Werte: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
3 Min. 5 Min. 10 Min.Schwangerschaftsdauer in Wochen: \_\_\_\_\_ Kaiserschnitt:  ja  nein

Größe in cm: \_\_\_\_\_ Gewicht in g: \_\_\_\_\_ Kopfumfang in cm: \_\_\_\_\_

**Wo sind Sie derzeit wohnhaft:**Ländliche Umgebung:  (< 10.000 Einwohner)  
Kleinstadt:  (> 10.000 Einwohner)  
Großstadt:  (> 100.000 Einwohner)**Wie wurde Ihr Kind bisher ernährt:**

(Bitte denken Sie vor allem auch an die ersten Lebenstage in der Klinik oder zu Hause)

Muttermilch:  ja  nein

ab Beginn der \_\_\_\_\_ bis zur \_\_\_\_\_ Lebenswoche

Zuckerlösung:  ja  neinProdukt: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_ für \_\_\_\_\_ Tage  
(z.B. Glukose oder Maltodextrin)Säuglingsmilchnahrung:  ja  nein

ab Beginn der \_\_\_\_\_ bis zur \_\_\_\_\_ Lebenswoche

Produkt: \_\_\_\_\_

ab Beginn der \_\_\_\_\_ bis zur \_\_\_\_\_ Lebenswoche

Produkt: \_\_\_\_\_

**Bekommt Ihr Kind zusätzlich Getränke:** (z.B. Tee oder Wasser) ja  nein

Wenn ja, welche: \_\_\_\_\_

**Hatte Ihr Kind nach der Geburt einen behandlungsbedürftigen Ikterus (Gelbsucht):**

ja  nein

Wenn ja, wissen Sie die dabei gemessene Konzentration von Bilirubin im Serum: \_\_\_\_\_ mg/dl

**Haben Sie weitere Kinder:**

ja  nein

1. Name: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Geschlecht: \_\_\_\_\_

2. Name: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Geschlecht: \_\_\_\_\_

3. Name: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Geschlecht: \_\_\_\_\_

**bei Halbgeschwistern:** (geben Sie bitte auch die entsprechenden Elternteile an)

1. Name des Kindes \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Vater: \_\_\_\_\_ Geb.: \_\_\_\_\_ Typ 1 Diabetes  nein  ja seit: \_\_\_\_\_

Mutter: \_\_\_\_\_ Geb.: \_\_\_\_\_ Typ 1 Diabetes  nein  ja seit: \_\_\_\_\_

2. Name des Kindes \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Vater: \_\_\_\_\_ Geb.: \_\_\_\_\_ Typ 1 Diabetes  nein  ja seit: \_\_\_\_\_

Mutter: \_\_\_\_\_ Geb.: \_\_\_\_\_ Typ 1 Diabetes  nein  ja seit: \_\_\_\_\_

3. Name des Kindes \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Vater: \_\_\_\_\_ Geb.: \_\_\_\_\_ Typ 1 Diabetes  nein  ja seit: \_\_\_\_\_

Mutter: \_\_\_\_\_ Geb.: \_\_\_\_\_ Typ 1 Diabetes  nein  ja seit: \_\_\_\_\_

**Sie können uns gerne Blutproben von Geschwisterkindern schicken, um auch diese auf Diabetes-Antikörper testen zu lassen!**

**Leidet eines der Geschwisterkinder an folgenden Krankheiten:**

(bzw. hatte eines der Geschwisterkinder eine der folgenden Krankheiten)

			seit wann:	Name:
- Typ 1 Diabetes	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____	_____
- Typ 2 Diabetes	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____	_____
- Zöliakie	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____	_____
- Überfunktion der Schilddrüse (Basedow)	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____	_____
- Unterfunktion der Schilddrüse (Hashimoto)	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____	_____
- Unspezifische Schilddrüsenerkrankung	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____	_____
- Morbus Addison (Autoimmunerkrankung der Nebennierenrinde)	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____	_____
- Perniciöse Anämie (Vitamin B12 Mangel)	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____	_____
- Vitiligo	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____	_____
- Juvenile Arthritis	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____	_____
- Multiple Sklerose	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____	_____
- Neurodermitis	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____	_____
- Asthma	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____	_____

**Fragen an die Mutter:**

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geb.: \_\_\_\_\_ Blutgruppe: \_\_\_\_\_

**Höchster Bildungsabschluss:**

		Realschulabschluss	<input type="checkbox"/>
Kein Abschluss	<input type="checkbox"/>	Abitur	<input type="checkbox"/>
Hauptschulabschluss	<input type="checkbox"/>	Hochschulabschluss	<input type="checkbox"/>

**Wenn in dieser Schwangerschaft ein Gestations-Diabetes vorlag:**

Wann wurde die Diagnose gestellt: in der \_\_\_\_\_ Schwangerschaftswoche

Welche Therapie wurde durchgeführt: Insulin  ja  neinDiät  ja  nein**Haben Sie während der Schwangerschaft geraucht:** ja nein

Wenn ja, wie viele Zigaretten/Tag \_\_\_\_\_

**Haben Sie während der Schwangerschaft Seefisch verzehrt:**

<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Wenn ja, kreuzen Sie bitte die Häufigkeit des Verzehrs an:
		täglich oder mehrmals wöchentlich <input type="checkbox"/>
		einmal wöchentlich <input type="checkbox"/>
		einmal monatlich <input type="checkbox"/>

**Haben Sie während der Schwangerschaft eines der folgenden Produkte zu sich genommen:**

• **Fischöl-Kapseln** (z.B. Lebertran)

<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Produktname: _____
		Menge: _____
		täglich oder mehrmals wöchentlich <input type="checkbox"/>
		einmal wöchentlich <input type="checkbox"/>
		einmal monatlich <input type="checkbox"/>

**Folsäure**

<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	täglich oder mehrmals wöchentlich <input type="checkbox"/>
		einmal wöchentlich <input type="checkbox"/>

**Eisen**

<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	täglich oder mehrmals wöchentlich <input type="checkbox"/>
		einmal wöchentlich <input type="checkbox"/>
		einmal monatlich <input type="checkbox"/>

**Sonstige Vitamine oder Mineralstoffe**

<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Produktname: _____
		täglich oder mehrmals wöchentlich <input type="checkbox"/>
		einmal wöchentlich <input type="checkbox"/>
		einmal monatlich <input type="checkbox"/>

**Haben Sie während der Schwangerschaft Antibiotika eingenommen:**

<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	Produktname: _____
		Datum: _____ Anzahl der Tage: _____
		Produktname: _____
		Datum: _____ Anzahl der Tage: _____

**Ist innerhalb Ihrer Verwandtschaft ein Fall von Typ 1 oder Typ 2 bekannt:**

 ja

 nein

Wenn ja:

Ihr Vater:  Typ 1  Typ 2

Ihre Mutter:  Typ 1  Typ 2

Ihr Großvater  
väterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihr Großvater  
mütterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihre Großmutter  
väterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihre Großmutter  
mütterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihr Bruder:  Typ 1  Typ 2

Ihre Schwester:  Typ 1  Typ 2

Ihr Onkel  
väterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihr Onkel  
mütterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihre Tante  
väterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihre Tante  
mütterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

**Fragen an den Vater:**

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geb.: \_\_\_\_\_ Blutgruppe: \_\_\_\_\_

**Höchster Bildungsabschluss:**

Kein Abschluss

Hauptschulabschluss

Realschulabschluss

Abitur

Hochschulabschluss

**Haben Sie zum Zeitpunkt der Zeugung bzw. während der Schwangerschaft in der Umgebung Ihrer Frau geraucht:**

 ja

 nein

Wenn ja, wie viele Zigaretten/Tag \_\_\_\_\_

**Ist innerhalb Ihrer Verwandtschaft ein Fall von Typ 1 oder Typ 2 bekannt:**

 ja

 nein

Wenn ja:

Ihr Vater:  Typ 1  Typ 2

Ihre Mutter:  Typ 1  Typ 2

Ihr Großvater  
väterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihr Großvater  
mütterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihre Großmutter  
väterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihre Großmutter  
mütterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihr Bruder:  Typ 1  Typ 2

Ihre Schwester:  Typ 1  Typ 2

Ihr Onkel  
väterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihr Onkel  
mütterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihre Tante

Ihre Tante

väterlicherseits:  Typ 1  Typ 2mütterlicherseits:  Typ 1  Typ 2**Fragen an die Eltern:**

Leiden Sie als Vater oder Mutter an folgenden Krankheiten:

	Mutter		Vater
- Typ 1 Diabetes	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
- Typ 2 Diabetes	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
- Zöliakie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
- Überfunktion der Schilddrüse (Basedow)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
- Unterfunktion der Schilddrüse (Hashimoto)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
- Unspezifische Schilddrüsenerkrankung	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
- Morbus Addison (Autoimmunerkrankung der Nebennierenrinde)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
- Perniciöse Anämie (Vitamin B12 Mangel)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
- Vitiligo	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
- Juvenile Arthritis	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
- Multiple Sklerose	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
- Neurodermitis	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
- Asthma	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	

**Angaben über ein weiteres diabetisches Familienmitglied:**

(Vater, Mutter, Geschwister des zu untersuchenden Kindes)

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Nationalität: \_\_\_\_\_ Blutgruppe: \_\_\_\_\_

Straße: \_\_\_\_\_ Postleitzahl: \_\_\_\_\_

Ort: \_\_\_\_\_ Bundesland: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_ E-Mail: \_\_\_\_\_

Typ 1 Diabetes seit: \_\_\_\_\_ (Bitte möglichst genaues Datum)

Letzter Hba1: \_\_\_\_\_ Letzter Hba1c: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

**Haben Sie folgende Komplikationen:**

Augenhintergrundsveränderungen |

- Lasertherapie erforderlich |

Nierenschäden

|

**Ich habe die Information zur Diabetes-Risiko- und Interventionsstudie gelesen und bin mit der HLA-Typisierung und der Antikörperuntersuchung der Blutproben für BABYDIÄT einverstanden. Die Daten werden ausschließlich den Eltern mitgeteilt und für wissenschaftliche Zwecke auf EDV gespeichert. Die Daten werden Dritten nicht zugänglich gemacht.**

.

Datum: \_\_\_\_\_ Unterschrift: \_\_\_\_\_

(Erziehungsberechtigte)

**Für Fragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.**

**Die Blutproben senden Sie bitte zusammen mit dem ausgefüllten Fragebogen an das:**

Institut für Diabetesforschung  
Prof. Dr. med. Anette G. Ziegler  
Kölner Platz 1



**BABYDIÄT - Modulation der Ernährung zur Primärprävention des Typ 1 Diabetes in einem genetisch definierten Hochrisikokollektiv**

## Fragebogen zur Nachuntersuchung im 12./24./36. Lebensmonat

*zutreffendes Kästchen bitte ankreuzen bzw. ausfüllen*

Fragebogen ausgefüllt am: \_\_\_\_\_

Mutter mit Typ 1 Diabetes

Vater mit Typ 1 Diabetes

Geschwister mit Typ 1 Diabetes

### Angaben über das zu untersuchende Kind:

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Nationalität: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Geschlecht: männlich  weiblich

Straße: \_\_\_\_\_ Postleitzahl: \_\_\_\_\_

Ort: \_\_\_\_\_ Bundesland: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_ E-Mail: \_\_\_\_\_

Größe in cm: \_\_\_\_\_ Gewicht in g: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

### Wo sind Sie derzeit wohnhaft:

Ländliche Umgebung:   
(< 10.000 Einwohner)

Kleinstadt:   
(> 10.000 Einwohner)

Großstadt:   
(> 100.000 Einwohner)

Mutter berufstätig: halbtags  ganztags  nein

Vater berufstätig: halbtags  ganztags  nein

**Ist bei Ihrem Kind eine der folgenden Erkrankungen aufgetreten:**

			<u>Zeitpunkt der Diagnose</u>
- Typ 1 Diabetes	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____
- Typ 2 Diabetes	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____
- Zöliakie	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____
- Überfunktion der Schilddrüse (Basedow)	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____
- Unterfunktion der Schilddrüse (Hashimoto)	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____
- Unspezifische Schilddrüsenerkrankung	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____
- Morbus Addison (Autoimmunerkrankung der Nebennierenrinde)	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____
- Perniciöse Anämie (Vitamin B12 Mangel)	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____
- Vitiligo	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____
- Juvenile Arthritis	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____
- Multiple Sklerose	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____
- Neurodermitis	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____
- Asthma	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____
- Windpocken	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____
- Mumps	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____
- Masern	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____
- Röteln	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	_____

**Hat Ihr Kind bereits eine Tagesmutter, Kinderkrippe oder einen Kindergarten besucht:**

Wenn ja, seit wann: \_\_\_\_\_ (Datum)  ja  nein

Welche Betreuungsart: \_\_\_\_\_

Wieviele Tage in der Woche wird Ihr Kind dort betreut: \_\_\_\_\_ Tage / Woche

Mit wie vielen anderen Kindern hat Ihr Kind dabei Kontakt: \_\_\_\_\_

**Fragen an den Vater:**

Rauchen Sie (in der Umgebung des Kindes):  ja  nein

Wenn ja, wie viele Zigaretten/Tag \_\_\_\_\_

**Ist innerhalb Ihrer Verwandtschaft ein Fall von Typ 1 oder Typ 2 Diabetes bekannt:**

ja  nein

Wenn ja:

Ihr Vater:  Typ 1  Typ 2

Ihre Mutter:  Typ 1  Typ 2

Ihr Großvater  
väterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihr Großvater  
mütterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihre Großmutter  
väterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihre Großmutter  
mütterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihr Bruder:  Typ 1  Typ 2

Ihre Schwester:  Typ 1  Typ 2

Ihr Onkel  
väterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihr Onkel  
mütterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihre Tante  
väterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihre Tante  
mütterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

**Fragen an die Mutter:**

Rauchen Sie (in der Umgebung des Kindes):

ja  nein

Wenn ja, wie viele Zigaretten/Tag \_\_\_\_\_

**Ist innerhalb Ihrer Verwandtschaft ein Fall von Typ 1 oder Typ 2 Diabetes bekannt:**

ja  nein

Wenn ja:

Ihr Vater:  Typ 1  Typ 2

Ihre Mutter:  Typ 1  Typ 2

Ihr Großvater  
väterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihr Großvater  
mütterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihre Großmutter  
väterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihre Großmutter  
mütterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihr Bruder:  Typ 1  Typ 2

Ihre Schwester:  Typ 1  Typ 2

Ihr Onkel  
väterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihr Onkel  
mütterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihre Tante  
väterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

Ihre Tante  
mütterlicherseits:  Typ 1  Typ 2

**Hat seit der Geburt Ihres Kindes ein Familienmitglied neu eine der folgenden Erkrankungen entwickelt oder inzwischen gehabt:**

	Vater		Mutter		Geschwister	
- Typ 1 Diabetes	ja	nein	ja	nein	ja	nein
- Typ 2 Diabetes	ja	nein	ja	nein	ja	nein
- Zöliakie	ja	nein	ja	nein	ja	nein
- Überfunktion der Schilddrüse (Basedow)	ja	nein	ja	nein	ja	nein
- Unterfunktion der Schilddrüse (Hashimoto)	ja	nein	ja	nein	ja	nein
- Unspezifische Schilddrüsenerkrankung	ja	nein	ja	nein	ja	nein
- Morbus Addison (Autoimmunerkrankung der Nebennierenrinde)	ja	nein	ja	nein	ja	nein
- Perniciöse Anämie (Vitamin B12 Mangel)	ja	nein	ja	nein	ja	nein
- Vitiligo	ja	nein	ja	nein	ja	nein
- Juvenile Arthritis	ja	nein	ja	nein	ja	nein
- Multiple Sklerose	ja	nein	ja	nein	ja	nein
- Asthma	ja	nein	ja	nein	ja	nein
- Neurodermitis	ja	nein	ja	nein	ja	nein

**Impfungen:**

Bitte senden Sie uns den aktuellen Impfstatus Ihres Kindes als Kopie des Impfbuches zu.

**Vorsorgeuntersuchungen:**

Senden Sie uns bitte eine Kopie der bisher schon durchgeführten Vorsorgeuntersuchungen Ihres Kindes (gelbes Heft, z.B. U1, U2, etc.) zu.

**Für Fragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.**

**Die Proben senden Sie bitte zusammen mit dem ausgefüllten Fragebogen an das:**

Institut für Diabetesforschung  
an der Klinik- und Hochambulanz  
für Kinder- und Jugendmedizin  
des Klinikums rechts der Isar der TU München  
Prof. Dr. med. Anette G. Ziegler  
Kölner Platz 1  
80804 München

Tel: 089 / 30 68 25 91  
Fax: 089 / 30 68 75 09  
e-mail: baby.diab@lrz.uni-muenchen.de

**Bitte achten Sie darauf, dass der Fragebogen vollständig ausgefüllt wird.  
Vielen Dank für Ihre Mithilfe!**

**Wochenprotokoll Ernährung des Kindes****Name des Kindes** \_\_\_\_\_**Geburtsdatum:** \_\_\_\_\_**Woche vom:** \_\_\_\_\_ **bis** \_\_\_\_\_

*Bitte kreuzen Sie täglich die entsprechenden Lebensmittel-Gruppen an, aus denen Ihr Kind ein Lebensmittel verzehrt hat.*

	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So
Stillen							
Industrielle Säuglingsmilch (z.B. Pre, O, HA, Folgemilch1) genaue Produktbezeichnung: _____ _____							
Industrielle Breimahlzeit (z.B. „Alete erster Milchbrei Kinder-Grieß“, „milupa Milchbrei Banane“) genaue Produktbezeichnung: _____ _____							
Vitamin D - Tabletten OHNE Fluor							
Vitamin D - Tabletten MIT Fluor							
Fluor - Tabletten							
Glutenfreies Getreide (Reis, Mais und daraus hergestellte Produkte, z.B. Brei mit Reisflocken)							
Glutenhaltiges Getreide (Weizen, Roggen, Hafer, Gerste und daraus hergestellte Produkte wie Brot, Nudeln, Brei, Zwieback, Kekse, Gläschen mit Nudeln, Obst-Getreide-Brei)							
Kartoffeln							
Gemüse							
Obst							
Fleisch / Wurst							
Fisch							
Hühnerei							
Sojaprodukte							
Kuh-Milchprodukte (z.B. Kuhmilch, Käse, Joghurt, Buttermilch, Milchspeiseeis)							

Wochenprotokoll Erkrankungen und Medikamente des Kindes

Name des Kindes \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Woche vom: \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_

	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
<b>Erkrankung</b> wenn ja, welche:							
<b>Fieber</b> (d.h. 38°C oder höher)							
<b>Arztbesuch</b> wenn ja, Diagnose:							
<b>Medikamente</b> wenn ja, welche:							
<b>Sonstige Gabe</b> von Vitaminen, Mineralstoffen oder Zusätzen wie Fischöl- Kapseln (z.B. Lebertran) wenn ja, welche							

## Publikationsliste

### Originalartikel

The effect of maternal T1DM on the fatty acid composition of erythrocyte phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine in infants during early life. Winkler C, Hummel S, **Pflüger M**, Ziegler AG, Geppert J, Demmelmair H, Koletzko B. Eur J Nutr. 2008 Apr;47(3):145-52. Epub 2008 Apr 28.

Maternal type 1 diabetes reduces the risk of islet autoantibodies: relationships with birthweight and maternal HbA(1c). Bonifacio E, **Pflüger M**, Marienfeld S, Winkler C, Hummel M, Ziegler AG. Diabetologia. 2008 Jul;51(7):1245-52. Epub 2008 May 8.

Effect of breastfeeding on the risk of becoming overweight in offspring of mothers with type 1 diabetes. Kreichauf S, **Pflüger M**, Hummel S, Ziegler AG. Dtsch Med Wochenschr. 2008 May;133(22):1173-7.

Predictors of overweight during childhood in offspring of parents with type 1 diabetes. Hummel S, **Pflüger M**, Kreichauf S, Hummel M, Ziegler AG. Diabetes Care. 2009 May;32(5):921-5. Epub 2009 Feb 19.

Autoantibodies to zinc transporter 8 and SLC30A8 genotype stratify type 1 diabetes risk. Achenbach P, Lampasona V, Landherr U, Koczvara K, Krause S, Grallert H, Winkler C, **Pflüger M**, Illig T, Bonifacio E, Ziegler AG. Diabetologia. 2009 Sep;52(9):1881-8. Epub 2009 Jul 10.

Predictors of overweight during childhood in offspring of parents with type 1 diabetes: Response to Rodekamp et al. Hummel S, **Pflüger M**, Kreichauf S, Hummel M, Ziegler AG. Diabetes Care. 2009 Nov;32(11):e139.

Early infant diet in children at high risk for type 1 diabetes. **Pflüger M**, Winkler C, Hummel S, Ziegler AG. Hormone and metabolic research. Horm Metab Res. 2010 Feb;42(2):143-148.

Prevalence and Predictors of overweight and insulin resistance in offspring of mothers with with gestational diabetes mellitus. Boerschmann H, **Pflüger M**, Henneberger L, Ziegler AG, Hummel S. Submitted for publication.

### Abstracts

#### 2007

Achenbach P, Walter M, Grober N, **Pflüger M**, Ziegler AG, Bonifacio E. IA-2beta Autoantibodies identify Children who Rapidly Progress to Type 1 Diabetes. American Diabetes Association 67th Scientific Sessions 2007, June 22 - 26, 2007, Chicago, IL.

2008

Kreichauf S, **Pflüger M**, Hummel S, Ziegler AG. Einfluss des Stillens auf das Risiko für Übergewicht bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes. DDG 43. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Diabetologie und Stoffwechsel, S1-S126 (3): S8, Abstractnummer: 12, 2008.

**Pflüger M**, Hummel S, Ziegler AG. Der Zeitpunkt der Einführung von Beikost beeinflusst das Risiko der Inselautoimmunität bei Kindern der Interventionsstudie BABYDIÄT. DDG 43. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Diabetologie und Stoffwechsel, S1-S126 (3): S32, Abstractnummer:84, 2008.

**Pflüger M**, Hummel S, Ziegler AG. The Risk of Islet Autoimmunity is Associated with the Age of Food Introduction in Children Participating in the BABYDIET Dietary Intervention Trial. American Diabetes Association 68th Scientific Sessions 2008, June 6 - 10, 2008, San Francisco, California.

Hummel S, Kreichauf S, **Pflüger M**, Winkler C, Hummel M, Ziegler AG. Prevalence and predictors of overweight in offspring with a first-degree relative with type 1 diabetes. 44<sup>th</sup> Annual Meeting EASD, September 8-11, 2008, Rome, Diabetologia, 51 (1): S115, 264.

2009

**Pflüger M**, Knopff A, Winkler C, Ziegler AG, for the TEDDY Study Group, Finland, Sweden, Germany & the US  
The rate of progression to type 1 diabetes in children at high genetic risk has increased since 1989. DDG 44. Jahrestagung der Deutschen Diabetes- Gesellschaft, Diabetologie und Stoffwechsel, S1-S114 (4): S43, Abstractnummer: P119, 2009.

Koczwarra K, Knopff A, Krause S, **Pflüger M**, Winkler C, Bonifacio E, Ziegler AG. Die transplazentäre Übertragung von Inselautoantikörpern korreliert auch nach fünf zusätzlichen Nachverfolgungsjahren mit einem verringerten Diabetesrisiko der Nachkommen. Diabetologie & Stoffwechsel 4, page S96, P 281, 2009

Ziegler AG, **Pflüger M**, Koczwarra K, Winkler C, for The TEDDY Study Group. Is the increase in type 1 diabetes incidence due to faster progression from autoantibody positivity to disease? IDS Immunology of Diabetes Society, Program & Abstracts, 10th International Congress 2009, page 25, Abstract No 28, 2009

Achenbach P, Lampasona V, Landherr U, Koczwarra K, Krause S, Grallert H, Winkler C, **Pflüger M**, Illig T, Bonifacio E, Ziegler AG. Autoantibodies to zinc transporter 8 and SLC30A8 genotype stratify type 1 diabetes risk. IDS Immunology of Diabetes Society, Program & Abstracts, 10th International Congress 2009, page 62, Abstract No 101, 2009

Koczwarra K, Knopff A, Krause S, **Pflüger M**, Winkler C, Bonifacio E, Ziegler AG. Transmission of maternal islet antibodies remains after five additional follow-up years still associated with a decreased risk of autoimmune diabetes in offspring of mothers with type 1 diabetes. IDS Immunology of Diabetes Society, Program & Abstracts, 10th International Congress 2009, page 42, Abstract No 62, 2009

---

**Pflueger M**, Achenbach P, Hummel S, Winkler C, Krause S, Roivainen M, Ziegler AG. Association between strains of enterovirus and islet autoimmunity in children participating in the BABYDIET dietary intervention trial.

2010

**Pflüger M**, Orešič M, Achenbach P, Ziegler AG. Alters- und Inselautoimmunität-assoziierte Unterschiede von Metaboliten des Aminosäurestoffwechsels bei Kindern mit einem erhöhten Typ 1 Diabetesrisiko. 45. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft Stuttgart, Deutschland, eingereicht.

**Pflueger M**, Ziegler AG, Achenbach P, Orešič M. Age-related and islet autoimmunity associated differences in the metabolites of the amino acid and lipid metabolism in children at high risk for type 1 diabetes. 46<sup>th</sup> Annual Meeting EASD, September 20-24, 2008, Stockholm, Sweden, eingereicht.

## **Danksagung**

Mit der Fertigstellung der Dissertationsschrift ist es an der Zeit, denjenigen zu danken, die mich begleitet und unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt dabei zunächst Frau Prof. Dr. Anette-G. Ziegler für die Vergabe des Promotionsthemas und für die Möglichkeit diese Dissertation am Institut für Diabetesforschung durchführen zu können. Neben der wertvollen wissenschaftlichen Betreuung meines Dissertationsprojektes bin ich ihr dankbar für die große Unterstützung und die zahlreichen Anregungen und dafür, dass sie mir die Teilnahme an nationalen und internationalen Kongressen ermöglicht hat.

Nicht weniger zu danken gilt es meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Dirk Haller für die universitäre Betreuung und Begleitung meines Promotionsverfahrens.

Frau Dr. Sandra Hummel danke ich für ihr unermüdliches Korrekturlesen und ihrer Hilfs- und Diskussionsbereitschaft bei der Planung der Arbeit und Veröffentlichung der Ergebnisse.

Weiterhin möchte ich Herrn Prof. Dr. Ezio Bonfacio für die fachliche Unterstützung bei der Auswertung und Veröffentlichung der Daten danken.

Frau Annette Knopff und Frau Ulrike Mollenhauer danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und Unterstützung im Labor und für die Durchführung der immunologischen Untersuchungen.

Auch danken möchte ich meinen Kollegen und Kolleginnen der Arbeitsgruppe, von denen einige meine Freunde geworden sind, für die angenehme Arbeitsatmosphäre und gemeinsamen Aktivitäten, sowie meinen langjährigen Freunden für ihre aufmunternden Worte und stets offene Ohren: Christiane Winkler, Lydia Pan, Daniela Müller, Stephanie Klein, Miriam Lühring, Doreen Bürgelt, Stefanie Hanke, Ivonne Müller, Ulrike Mundt.

Meinen Eltern und Geschwistern Mark und Meike bin ich sehr dankbar für die liebevolle und vielseitige Unterstützung während meiner gesamten Ausbildung, die maßgeblich zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

---

## Lebenslauf

### Persönliche Angaben

Maren Pflüger  
geboren am 16.06.1979 in Güstrow  
ledig  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### Promotion

Seit 03/2006

bei Prof. Dr. rer. nat. Dirk Haller an der  
Technische Universität München-Z I E L –  
Lehrstuhl für Biofunktionalität der  
Lebensmittel in Kooperation mit dem  
Institut für Diabetesforschung der  
Forschergruppe Diabetes e.V am Helmholtz  
Zentrum München  
Leitung: Prof. Dr. med. AG.Ziegler

### Hochschulstudium

10/2003 – 04/2005

Masterstudium der Ökotoxikologie an der  
Christians-Albrechts-Universität zu Kiel  
Fachrichtung: Ernährungswissenschaft  
Abschluss: Master of Science

10/1999 – 10/2003

Bachelorstudium der Ökotoxikologie an der  
Christians-Albrechts-Universität zu Kiel  
Fachrichtung: Ernährungswissenschaft  
Abschluss: Bachelor of Science

### Schulische Ausbildung

09/1986 – 08/1991

POS Ernst-Barlach

09/1991 – 08/1992

6.Realschule, Güstrow

08/1992 – 07/1999

John-Brinckman-Gymnasium Güstrow,  
Abschluss: Abitur

München, den 20.04.2010