

Aus dem Diabetes-Forschungsinstitut an der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Abteilung Biometrie und Epidemiologie
Direktor: Herr Univ.-Prof. Dr. Guido Giani

Risikofaktoren des Typ 1-Diabetes im Vorschulalter
- eine Fall-Kontrollstudie mit Umgebungskontrollen –

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Peter Kaiser
2006

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. Giani
Korreferent: Prof. Dr.-Ing. Ranft

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	4
1.1	4
1.2	4
1.2.1	6
1.2.2	9
1.2.2.1	9
1.2.2.1.1	9
1.2.2.1.2	14
1.2.2.1.3	17
1.2.2.1.4	20
1.2.2.2	21
1.2.2.3	22
1.3	26
1.4	27
2	28
2.1	28
2.1.1	28
2.1.2	29
2.1.3	30
2.1.4	31
2.2	36
2.2.1	36
2.2.2	39
2.2.3	42
2.2.4	44
3	44
3.1	44
3.2	45
3.3	46
3.4	46
3.5	53
3.6	56

4	Diskussion	64
4.1	Vollständigkeit der Inzidenzerfassung	64
4.2	Studiendesign	64
4.2.1	Teilnahmequoten von Fällen und Kontrollen	65
4.2.2	Selektions- und Information-Bias	66
4.3	Ergebnisse	67
4.3.1	Frühkindliche Ernährung	67
4.3.2	Familiäre Diabetesanamnese	71
4.3.3	Familiäre Situation	71
4.3.4	Andere Expositions faktoren	73
5	Abschließender Kommentar	74
6	Zusammenfassung	76
7	Literatur	78
8	Anhang	87
	Fragebögen	
	Lebenslauf	
	Zusammenfassung	

1. Einleitung

1.1. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine Erkrankung des Glukosestoffwechsels, mit den Symptomen der Hyperglykämie, Glukosurie, Polydipsie, Polyurie, Gewichtsabnahme, Müdigkeit und Spätfolgen im Bereich der Gefäß- und Nervenerkrankungen. Nach der American Diabetes Association werden verschiedene Formen des Diabetes mellitus unterschieden (Expert Committee 1997): Typ 1-Diabetes mellitus, Typ 2-Diabetes mellitus, andere spezifische Diabetesformen (z.B. genetische Defekte, Erkrankungen des Pankreas), Gestationsdiabetes. Die vorliegende Studie befasst sich mit dem Typ 1-Diabetes mellitus. Beim Typ 1-Diabetes kommt es aufgrund eines zunehmenden Verlustes der insulinproduzierenden Betazellen zur Erkrankung, die sich erst nach Verlust von mehr als 90% der Zellen klinisch bemerkbar macht. Zur Behandlung werden die Patienten mit Insulin substituiert. Der Therapieerfolg hängt im Wesentlichen davon ab, wie gut der Patient auf einen gleichmäßigen Glukosespiegel im Normbereich (nüchtern: 80-120 mg/dl) im Blut eingestellt ist. Höhere Konzentrationen spiegeln sich im glykosylierten Hämoglobin HbA_{1c} wider, das zur Langzeitkontrolle dient und kleiner 6.5% betragen sollte (Dreyer et al. 2003). In Deutschland haben 5% der Bevölkerung Diabetes mellitus, der Anteil des Typ 1-Diabetes beträgt wiederum 5% (Giani et al. 2004). Einige Autoren beschreiben eine weltweite Zunahme der Neuerkrankungen mit Typ 1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter (Onkamo et al., 1999; EURODIAB ACE Study Group, 2000).

1.2. Typ 1-Diabetes

Nach Eisenbarth et al. (Eisenbarth 1986, Atkinson 1994, Atkinson 2001) lassen sich 6 Stadien der Krankheitsentwicklung unterscheiden.

Das Stadium 1 ist allein durch eine genetische Prädisposition gekennzeichnet. Kennzeichnend für diese genetische Empfänglichkeit scheinen Gene

des „Major Histokompatibilitätskomplexes“ (MHC) zu sein. Bei 95% der weißen Typ 1-Diabetiker ist das MHC Klasse II Gen HLA-DR3 oder HLA-DR4 oder beides vorhanden. Bei 30% der Nicht-Diabetiker liegt mindestens eines der Allele vor (Bognetti, et al., 1992). Diese Gene kodieren Antigene, die auf Oberflächen von Immunzellen eine Kommunikationsfunktion haben. Gemeint sind antigenrepräsentierende Zellen wie Monozyten und Makrophagen, sowie T-Lymphozyten.

Im Stadium 2 wird eine ungünstige Entwicklung der Betazellimmunität durch Umweltfaktoren getriggert.

Im Stadium 3 beginnt der Autoimmunprozess gegen die Betazellen.

Erst im Stadium 4 ist der Autoimmunprozess so weit fortgeschritten, dass er sich auf die Insulinproduktion auswirkt. Der Blutzuckerspiegel bleibt aber noch im Normbereich.

Im Stadium 5 ist der Zellverlust weit fortgeschritten. Ca. 80-90% der Betazellen sind bereits zerstört, so dass die körpereigene Insulinproduktion nicht mehr ausreicht und der Blutzuckerspiegel steigt. In diesem Stadium wird der Diabetes mellitus klinisch auffällig.

Das Stadium 6 zeichnet sich dadurch aus, dass keine Betazellen mehr vorhanden sind.

Nach heutigen Erkenntnissen entsteht der Typ 1-Diabetes durch das Zusammenwirken prädisponierender genetischer Faktoren und krankheitsauslösenden Umweltfaktoren.

Bevor ein Typ 1-Diabetes klinisch auffällig wird, hat bereits der destruktive Autoimmunprozess am Pankreas begonnen (Brooks-Worrell, et al., 2001). Die Autoren konnten in mehreren Fällen nachweisen, dass dem Typ 1-Diabetes eine erhöhte T-Zellreaktion gegen Inselzellproteine vorausging. Die zytotoxische T-Zellreaktion soll nach Meinung von Takahashi et al. (2001) jedoch nicht Typ 1-Diabetes spezifisch sein. Von den von ihnen untersuchten Personen hatten 1/3 der Typ 1-Diabetes-Risikogruppe und 1/3 der gesunden Kontrollpersonen T-Zellreaktionen auf das Inselzellprotein Tyrosinphosphatase IA-2. Die T-Zellreaktion lief über das Gewebeantigen HLA-A2. Bei allen reaktionspositiven Personen war ebenfalls eine T-Zellreaktion auf HLA-A2

begrenzte Proteine des Epstein-Barr-Virus vorzufinden. Möglicherweise kann die Virusinfektion eine Kreuzreaktion ausgelöst haben, woraufhin das Immunsystem eine Autoimmunreaktion gegen Inselzellproteine einleitete.

Die zytotoxische Aktivität der CD8-positiven T-Zellen von Typ 1-Diabetikern, in Reaktion auf den Kontakt mit Insulin oder Glutamatdecarboxylase, konnte erstmalig von Kimura et al. (2001) beschrieben werden.

Wenn ein Typ 1-Diabetes diagnostiziert wird, dann enthalten ca. 80% der Langerhansinseln keine β -Zellen mehr und sind stark von Lymphozyten infiltriert (Foulis et al., 1987). Die Inseln, mit noch intakten β -Zellen, weisen an allen Inselzellen überdurchschnittlich viele HLA-I Antigene auf. Die verbliebenen β -Zellen haben dagegen zusätzlich noch HLA-II Antigen auf ihrer Oberfläche und innerhalb der Zellen lässt sich immunreaktives Alphainterferon nachweisen.

Nach Meinung von Harrison und Honeyman (1999) geht die eigentliche Autoimmunaktivität gegen β -Zellen ursprünglich von der Darmschleimhaut und mukosaassoziierten lymphatischen Zellen aus. In der Muttermilch befinden sich reichlich speziesspezifische Wachstumsfaktoren und Zytokine, die eine förderliche Wirkung auf die Entwicklung des intestinalen Mukosagewebes haben. Bei unzureichender Muttermilchernährung ist die mukosavermittelte Reaktionsfähigkeit gegen mögliche, bovine Antigene, die eine Kreuzreaktion auslösen können, vermindert. Besonders empfänglich dafür seien Individuen mit einem haploiden Genotyp HLA A1-B8-DR3-DQ2. Weiterhin besteht eine erhöhte Empfänglichkeit für mögliche diabetogene enterologische Infektionen.

1.2.1. Genetische Faktoren

Genetische Faktoren für die Entstehung des Typ 1-Diabetes können in der prädisponierenden Eigenschaft des HLA-Genkomplexes vermutet werden. Die HLA-Gene sind auf dem kleinen Arm des Chromosoms 6 lokalisiert und autosomal-kodominant erblich. Die Allele HLA-DR3 und HLA-DR4 sind bei

Typ 1-Diabetikern signifikant häufiger zu finden als bei Nicht-Diabetikern (Bognetti, et al., 1992). Weiterhin sind die Allele bei Typ 1-Diabetikern mit frühem Krankheitsbeginn, in den ersten zwei Lebensjahren, noch häufiger zu finden als bei solchen mit späterem Krankheitsbeginn, bis 14 Jahre (Bognetti, et al., 1992). Allele des HLA-DQB1 Gens waren ebenfalls bei Typ 1-Diabetikern mit frühem Krankheitsbeginn, unter 20 Jahren, häufiger vorzufinden als bei Diabetikern mit spätem Beginn (Sabbah et al., 2000).

In einer Untersuchung von Gillespie et al. (2002), in 1299 Familien von Typ 1-Diabetikern, war das kumulative Risiko für die Entwicklung eines Typ 1-Diabetes bis zum 20. Lebensjahr bei Geschwistern von Typ 1-Diabetikern berechnet worden. Für die Geschwister eines Diabetikers mit Krankheitsbeginn vor dem 5. Lebensjahr war das kumulative Risiko mit 11.7% am höchsten. Bei einem Krankheitsbeginn zwischen dem 5. und 9. Lebensjahr war das Risiko 3.6% und wenn die Krankheit zwischen dem 10. und 14. Lebensjahr begann lag das Risiko für Geschwisterkinder bei 2.3%. Die Untersucher leiteten daraus ab, dass ein Krankheitsbeginn vor dem 5. Lebensjahr ein Marker für ein hohes familiäres Risiko ist.

Die Inzidenzrate des Typ 1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-14 Jahren unterscheidet sich in den europäischen Ländern erheblich. Grob betrachtet ist ein Nord-Süd-Gefälle zu beobachten. Die höchste Inzidenzrate pro 100.000 Personenjahre hat Finnland (35.3), gefolgt von Schweden (24.4), Norwegen (20.8), Dänemark (21.5). In Italien beträgt die Inzidenz nur 6.5 bis 11.6. Doch sind auch Abweichungen vom Nord-Süd-Gefälle beschrieben, so ist z.B. auf Sardinien (30.2) die zweithöchste Inzidenz vorzufinden. Auch in Estland (10.3) und Island (9.4) sind trotz ethnischer Ähnlichkeiten geringere Inzidenzen zu finden als in anderen nordischen Ländern (Karvonen, et al., 1993).

Typ 1-Diabetiker haben in etwa 10% der Fälle einen Elternteil mit Typ 1-Diabetes (Dahlquist et al., 1989).

Bei monozygoten Zwillingspaaren erkrankten in 13 bis 53% der Fälle beide an Typ 1-Diabetes (Kaprio et al., 1992; Leslie, 1993; Kyvik et al., 1995). Die Konkordanz für eineiige Zwillinge nimmt dabei in Abhängigkeit vom gemeinsamen Genotyp HLA-DR3 und 4 zu (Lo et al., 1991).

In einer italienischen Studie (Altobelli et al., 1998) zur familiären Vorbelastung für Typ 1-Diabetes fand man ein 11-fach erhöhtes Risiko, wenn der Vater an Typ 1-Diabetes erkrankt war. Wenn ein Bruder Typ 1-Diabetes hatte, dann war das Risiko für ein Geschwisterkind 20-mal höher als in der Kontrollgruppe. Ein Typ 2-Diabetes hatte keinen Einfluss auf das Risiko.

Gale et al. (2001) berichteten von einer dänischen und einer amerikanischen Zwillingsstudie. Die dänische Studie (Petersen et al., 1997) fand hohe Raten von diabetesrelevanten Autoantikörpern bei Zwillingen mit und ohne Typ 1-Diabetes. Da sich die Raten zwischen mono- und dizygoten Zwillingen nicht unterschieden, favorisierte die dänische Studie die Umwelt als wichtigen Faktor. Dagegen ermittelte die amerikanische Studie bei dizygoten niedrigere Raten als bei monozygoten Zwillingen, wodurch die Rolle der Gene hervorgehoben wurde. Gale et al. erklärten die unterschiedlichen Ergebnisse durch Verschiedenheiten im Studiendesign und hielten den genetischen Faktor für ausschlaggebend. Einschränkend soll betont werden, dass den beiden Zwillingsstudien niedrige Teilnehmerzahlen zugrunde lagen. Leslie und Pyke (1997) berichteten von 18 mono- und 18 dizygoten Zwillingspaaren einer britischen Studie, von denen jeweils nur einer an Typ 1-Diabetes erkrankt war. Der an Typ 1-Diabetes erkrankte Zwilling hatte mehr Antikörper und Kombinationen von Antikörpern als das nicht erkrankte Geschwisterkind.

In einer finnischen Studie (Hermann et al., 2003) wurden Veränderungen in der Häufigkeit von HLA-Genotypen unter Patienten mit Typ 1-Diabetes im Verlauf der letzten Jahrzehnte beschrieben. Die so genannten Hochrisikogenotypen (HLA DRB1-DQA1-DQB1) sind bei Patienten, die im Zeitraum 1990 bis 2001 diagnostiziert wurden, weniger häufig als bei solchen, welche in den Jahren 1939 bis 1965 diagnostiziert wurden. Die Autoren nehmen an, dass von Seiten der Umwelt ein Einfluss zugenommen haben muss, der Typ 1-Diabetes-Erkrankungen besonders bei Personen begünstigt, welche keine oder nur geringe genetische Empfänglichkeit haben.

Im Zusammenhang mit genetischer Prädisposition für Typ 1-Diabetes werden häufig Gene des Immunsystems betrachtet. Doch es kann auch ein nicht-autoimmun Prozess zur Beta-Zellzerstörung führen. Eine solche genetische Hypothese beschreibt die eingeschränkte Regenerationsfähigkeit der Beta-Zellen als ursächlichen Faktor. Yamada et al. (2001) untersuchten das

für den Transkriptionsfaktor der Beta-Zellen wichtige, NeuroD/BETA2 Gen. Typ 1-Diabetiker mit frühem Krankheitsbeginn unterschieden sich hinsichtlich der Allel-Frequenz des NeuroD/BETA2 Gens von nicht-diabetischen Kontrollpersonen. Dagegen waren keine Unterschiede zwischen Typ 1-Diabetikern mit spätem Krankheitsbeginn und gesunden Kontrollpersonen zu finden. Die Autoren sehen darin eine Bestätigung für die Bedeutung der Gene bei der Entstehung des frühen Typ 1-Diabetes, deren Funktion im Bereich der Zellregeneration und -differentiation liegen.

1.2.2. Umweltfaktoren

1.2.2.1. Frühkindliche Ernährung

1.2.2.1.1. Muttermilch und Muttermilchersatz

Mit der ökologischen Studie von Borch-Johnsen et al. (1984) nahm die Untersuchung des Einflusses von frühkindlicher Ernährung auf die Entwicklung eines Typ 1-Diabetes ihren Anfang. Sie fanden heraus, dass in Skandinavien Kinder, die in einer Zeit geboren wurden, in der Stillen in Mode war, weniger häufig Typ 1-Diabetes entwickelten. Umgekehrt waren unter den Kindern, deren Geburt in eine Zeit fiel, in der weniger gestillt wurde, mehr Typ 1-Diabetiker. Seit dieser Zeit wurde viel geforscht, doch widersprachen sich die Ergebnisse mancher Arbeiten, so dass die kausale Bedeutung des Stillens und des Muttermilchersatzes für die Entwicklung eines Typ 1-Diabetes letztlich nicht geklärt ist. Mit der ökologischen Studie von Scott (1990) wurde die Stillhäufigkeit im Alter von drei Monaten und die Inzidenz von Typ 1-Diabetes in 17 Ländern untersucht. Die Autoren fanden eine negative Korrelation ($r = -0.53$) und leiteten daraus einen schützenden Effekt des Stillens auf die Erkrankung an Typ 1-Diabetes ab. In einer Metaanalyse von Gerstein (1994) wurden 60 Untersuchungsberichte analysiert. Es verblieben nur 19 Arbeiten, die strengen wissenschaftlichen Kriterien standhielten. Gersteins Analyse ökologischer Studien ergab eine hohe Korrelation ($r = 0.86$ und 0.96) zwi-

schen dem Kuhmilchkonsum in verschiedenen Ländern und der Typ 1-Diabetes-Häufigkeit. Die ausgewerteten Fall-Kontrollstudien sprachen für ein erhöhtes Risiko für Typ 1-Diabetes bei Säuglingen, die bereits im Alter unter 3-4 Monaten Kuhmilch konsumierten. Der Effekt war statistisch signifikant, mit einer Odds ratio $>1,5$. In einer weiteren Metaanalyse fand sich ebenfalls ein signifikant protektiver Effekt der Stilldauer (> 3 Monate). Norris und Scott (1995) machten eine Metaanalyse über 17 Fall-Kontroll-Studien aus dem Zeitraum 1966-1994, die sie mittels Medline-Recherche fanden. Es wurden Odds ratios zum Säuglingsalter berechnet, ab dem Kuhmilchprodukte in der Nahrung enthalten waren. Die Odds ratios zeigten ein konsistent, leicht erhöhtes Risiko (1.30-1.81) für Typ 1-Diabetes, wenn Säuglinge bereits im Alter von ein bis neun Monaten Kuhmilchprodukte erhalten hatten.

Zum Stillverhalten in Deutschland wurden in einer prospektiven Studie Mütter von 1314 Säuglingen aus 6 Entbindungskliniken 5 deutscher Städte des Jahrgangs 1990 befragt (Bergmann et al., 1994). Dabei zeigte sich, dass es im Wesentlichen von den Kliniken abhing, ob ein Kind in den ersten Tagen nach der Geburt zugefüttert wurde oder nicht. Insgesamt 28% der Mütter stillten noch nach 3 Monaten ausschließlich und je höher der Bildungsstand, desto häufiger wurde in den ersten 3 Monaten ausschließlich gestillt.

Etwas später wurden in einer weiteren prospektiven Studie während der Jahre 1997 und 1998 die Stillbedingungen in 177 deutschen Kliniken und das Stillverhalten von 1717 Mutter-Kind-Paaren erfasst (Kersting und Dulong, 2002). Mit Verlassen der Klinik am 5. Tag stillten 73% der Mütter ausschließlich. Nach 4 Monaten stillten immer noch 33% ausschließlich.

In einer Fall-Kontroll-Studie (McKinney et al., 1999) wurden anhand von Krankenhausdaten einer Geburtshilfe- und Neugeborenenstation 196 Kinder mit Typ 1-Diabetes und 325 gesunde Kinder hinsichtlich verschiedener perinataler und neonataler Faktoren mittels konditionaler logistischer Regression ausgewertet. In das Regressionsmodell wurden aufgenommen: das Alter der Mutter, Typ 1-Diabetes der Mutter, Präeklampsie, Kaiserschnittgeburt, neonatale Erkrankung und Muttermilchernährung seit der Geburt. Bis auf den Faktor Kaiserschnittgeburt hatten alle anderen einen signifikanten Einfluss.

Im Besonderen waren ältere Mütter und neonatale Infektionserkrankung förderlich für die Entwicklung eines Typ 1-Diabetes. Dagegen hatte die initiale Muttermilchernährung einen protektiven Effekt.

In einer finnischen Fall-Kontroll-Studie (Hyppönen et al., 1999) an Kindern unter 14 Jahren, bei denen zwischen 1986 und 1989 Typ 1-Diabetes diagnostiziert wurde, wurde das Alter bei erster Kuhmilchfütterung (<3 vs. >3 Mon.), Gewichtszunahme, Dauer der Stillzeit, Zeitpunkt erster fester Nahrung und der sozioökonomische Status erhoben. Insgesamt gab es drei Körpergewichtserhebungen innerhalb des ersten Lebensjahres an 435 Diabetikern und 386 Kontrollkindern. Mittels logistischer Regression wurden die Odds ratios für die möglichen Risikofaktoren berechnet. Die Diabetiker waren statistisch signifikant früher mit Kuhmilch gefüttert worden und hatten eine größere Gewichtszunahme. Für die beiden Faktoren konnte keine Interaktion nachgewiesen werden. Die anderen Variablen hatten keinen nachweisbaren Effekt. Nach Meinung der Autoren ist die Insulinproduktion bei Muttermilchernährung niedriger als bei Kuhmilchfütterung. Die β -Zellüberfunktion bei Kuhmilchernährung kann einen zytotoxischen Effekt auf die β -Zellen der Bauchspeicheldrüse haben.

In einer weiteren retrospektiven Analyse von Hyppönen et al. (2000) an 586 Kindern, deren Typ 1-Diabetes vor dem 15. Lebensjahr diagnostiziert wurde, und 571 Kontrollkindern, waren Fettleibigkeit und Größe ein signifikanter Risikofaktor für Typ 1-Diabetes. Es wurde das relative Gewicht als das Gewicht relativ zum mittleren Gewicht von Kindern mit einer bestimmten Körperlänge unter Berücksichtigung des Geschlechts bestimmt. Bei einer relativen Gewichtszunahme von 10% stieg das Typ 1-Diabetes-Risiko vor dem 3. Lebensjahr um 50-60%. Zwischen dem 3. und 10. Lebensjahr war das Risiko um 20-40% erhöht. Wuchs die relative Körperlänge um eine Standardabweichung vom Mittelwert nach oben ab, dann nahm das Typ 1-Diabetes-Risiko um 20-30% zu.

Dahlquist et al. (1996) fanden, dass auch schon die pränatale Größe ein Risikofaktor für Typ 1-Diabetes ist. In ihrer retrospektiven, schwedischen Studie an 4584 Typ 1-Diabetes-Kindern, die nach 1973 geboren wurden und zwischen 1978 und 1992 diagnostiziert wurden, hatten die Kinder mit einer grö-

ßeren Körperlänge von mehr als 2 Standardabweichungen ein höheres Risiko (OR: 1,20; 95% KI: 1,02 – 1,42).

Die europäische Studie EURODIAB Substudy 2 (2002) untersuchte retrospektiv 499 Kinder mit Typ 1-Diabetes und 1377 Kontroll-Kinder. Die Diagnose wurde vor dem 15. Lebensjahr gestellt. Muttermilchernährung war mit einem reduzierten Risiko für Typ 1-Diabetes assoziiert (OR: 0,75; 95% KI: 0,58-0,96), während Kuhmilch und Zufütterung vor dem dritten Lebensmonat keinen Einfluss auf das Typ 1-Diabetes-Risiko hatte.

Wenige Untersuchungen betrachteten sowohl Anlage- als auch Umweltfaktoren. Pérez et al. (1996) unterschieden in einer chilenischen Fall-Kontroll-Studie an 80 Typ 1-Diabetikern und 85 Nicht-Diabetikern zwischen Hochrisiko- und Niedrigrisikogruppen. Das Kriterium für die Zugehörigkeit zur Hochrisikogruppe war die Anwesenheit des HLA-DQA1/B1 Genotyps. Die Diabetiker gehörten häufiger der Hochrisikogruppe an und wurden im Vergleich zu den Nicht-Diabetikern häufiger weniger als 3 Monate ausschließlich gestillt.

In einer groß angelegten prospektiven Studie (Virtanen et al., 2000) an 725 Geschwisterkindern von Typ 1-Diabetikern im Alter von 0 bis 25 Jahren entwickelten während eines zehnjährigen Beobachtungszeitraums 33 Kinder einen Typ 1-Diabetes. Es wurden Daten zur frühkindlichen Ernährung erhoben und das Blut auf Genotyp HLA-DQB1 untersucht. Zu den 33 Kindern wurde eine Kontrollgruppe aus den nicht-diabetischen Geschwistern gebildet. Diese Gruppe war nach Geschlecht, Alter und Risiko für Typ 1-Diabetes gematcht, wobei allerdings gematchte Fälle und Kontrollen nie aus der gleichen Familie stammten. Die Studie ergab einen geringen, nicht signifikanten Zusammenhang zwischen frühem Konsum von Kuhmilchprodukten und Typ 1-Diabetes. Die Ergebnisse wurden als Hinweis auf ein mögliches Risiko von Kuhmilchprodukten in der Säuglingsnahrung für die Entwicklung eines Typ 1-Diabetes bei Geschwisterkindern von Typ 1-Diabetikern gewertet.

In einer ungarischen Studie an 163 Kindern mit Typ 1-Diabetes und 326 Kontrollkindern, die nach Alter, Geschlecht und Wohnort gematcht waren, fand man keinen Unterschied hinsichtlich der Dauer der ausschließlichen Muttermilchernährung (Soltész et al, 1994).

Zu dem gleichen Ergebnis kamen Wadsworth et al. (1997). 218 Typ 1-Diabetiker unter 5 Jahren, bei denen erst kürzlich die Diagnose gestellt war, wurden mit 324 Nicht-Diabetikern verglichen. Die Dauer der ausschließlichen Muttermilchernährung unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Sardinien gehört zu den Gegenden mit einer der höchsten Inzidenzraten für Typ 1-Diabetes. Mütter von 100 Typ 1-Diabetikern und 100 Kontroll-Kindern im Alter von ein bis fünfzehn Jahren wurden zur Art der Kindesernährung im ersten Lebensjahr befragt (Meloni et al., 1997). Der Fragebogen bezog sich auf die Dauer der ausschließlichen Muttermilchernährung und das Säuglingsalter bei Zufütterung mit Kuhmilchprodukten. Die Ergebnisse der retrospektiven Studie sprachen nicht für einen schützenden Einfluss durch die Muttermilchernährung. Das Typ 1-Diabetes-Risiko für Kindern, die nicht gestillt wurden, war niedriger (OR: 0,41; 95% KI: 0,19-0,91) als das der Kinder, die gestillt wurden. Insgesamt wurden mehr diabetische Kinder gestillt als gesunde Kinder und man fand keinen Unterschied in der Stilldauer zwischen diabetischen und nicht-diabetischen Kindern. Weiterhin hatten mehr nicht-diabetische Kinder Kuhmilchprodukte vor dem dritten Lebensmonat erhalten. In einer retrospektiven, österreichischen Fall-Kontroll-Studie (Rami et al., 1999) wurden alle Eltern von Kindern (n:114) befragt, die in den Jahren 1989 bis 1994 die Diagnose Typ 1-Diabetes erhielten und mit Kontroll-Kindern (n:495) verglichen. Die Kinder waren zum Diagnosezeitpunkt unter 15 Jahre alt. Die Studie ergab keinen Unterschied bezüglich Dauer und Häufigkeit des ausschließlichen Bruststillens zwischen Kindern mit Typ 1-Diabetes und Kontroll-Kindern.

Esfarjani et al. (2001) befragten retrospektiv 104 Mütter von Typ 1-Diabetikern und Nicht-Diabetikern im Alter von ein bis 14 Jahren zu ihrem Stillverhalten. Die Kinder waren nach Alter, Geschlecht und sozialem Status gematcht. Die beiden Gruppen unterschieden sich weder in der Stilldauer noch im Zeitpunkt der Zufütterung von Kuhmilchprodukten. Somit konnte auch kein protektiver Effekt durch das Stillen aufgezeigt werden. Möglicherweise lag der Grund dafür in einem „Overmatching“, insbesondere durch den Sozialstatus.

1.2.2.1.2. Entwicklung von Antikörpern gegen Kuhmilch-Produkte

Nach der Hypothese einer Autoimmunreaktion durch Kreuzreaktion (Vaarala, 2000) wird vom Körper zunächst ein körperfremdes Antigen aufgenommen, gegen das das Immunsystem durch Bildung von Antikörpern oder durch spezifische Sensibilisierung von T-Lymphozyten reagiert. Durch Ähnlichkeit zwischen heterologen und homologen Strukturen kann es dazu kommen, dass die Immunreaktion dann auch gegen körpereigene Substanzen wirksam wird. Dieser Prozess wird auch molekulares Mimikry genannt (Schrezenmeir and Jagla, 2000). Unter Mimikry versteht man in der Biologie die Nachahmung von Körperbau- und Verhaltensmerkmalen einer Spezies durch eine andere zu deren Vorteil oder manchmal auch zum Nutzen beider Arten.

In vielen Studien konnten bei Typ 1-Diabetikern Antikörper gegen bovines Serumalbumin (BSA) nachgewiesen werden (Hammond-McKibben & Dosch, 1997; Hilger et al., 2001). Bei 42 Geschwisterpaaren mit identischem HLA-DQB1 Allelen, und somit ähnlichem genetischem Risiko für Typ 1-Diabetes, fanden sich höhere Antikörpertiter für BSA bei den diabetischen Geschwistern gegenüber ihren nicht-diabetischen Brüdern oder Schwestern (Saukkonen et al., 1998). Wenn die Nahrung von Säuglingen in den ersten neun Monaten Kuhmilchprodukte enthielt, dann hatten diese Kinder im Alter von sechs und neun Monaten signifikant höhere IgG-Antikörper gegen bovines Insulin als Kinder, deren Kuhmilchprodukte hydrolysiertes Protein enthielt (Vaarala et al., 1998). Über die Aufnahme von Kuhmilchprodukten gelangt BSA in den Darm. Dort entstehen durch Darmenzyme kleinere Peptide wie das ABBOS-Peptid. Diese Peptide sind nach Alting und Beresteijn (1997) in der Lage, die Darmwand zu passieren, und können dann über Kreuzreaktion die humorale und zelluläre Immunantwort auslösen. Um einer immunologischen Reaktion vorzubeugen, werden Milchprodukte zum Verkauf angeboten, deren Milchproteine hydrolysiert wurden. Immunoreaktive Epitope, wie das ABBOS-Epitop vom BSA, lassen sich dennoch in den Produkten nachweisen (Alting et al., 1998).

Harrison und Honeyman (1999) relativieren die Bedeutung von BSA-Antikörpern. BSA-Antikörper seien nicht spezifisch für Typ 1-Diabetes, da auch bei Geschwisterkindern und Nicht-Diabetikern häufig diese Antikörper zu fin-

den wären. Auch Virtanen et al. (1994) fanden IgA und IgG gegen Kuhmilch, BSA und Betalaktoglobulin (BLG) bei Geschwistern von Diabetikern. Sie berechneten die Odds ratios für die Antikörpertiter in einem logistischen Modell und fanden Unterschiede sowohl zwischen den Typ 1-Diabetikern und ihren Geschwistern, als auch zwischen den Typ 1-Diabetikern und einer Populationskontrollgruppe. Der IgG-Titer für BLG war umso höher, je früher Kinder mit Kuhmilch gefüttert wurden. IgA und IgG gegen BLG und BSA hatten signifikante Odds ratios und wiesen auf einen erhöhten Titer bei Typ 1-Diabetikern gegenüber ihren Geschwistern. Bis auf die IgG-Antikörper gegen BLG zeigte der Vergleich mit der Populationskontrolle das gleiche Resultat.

Nach der so genannten Mimikry-Hypothese soll die besondere Ähnlichkeit von ABBOS mit dem Inselzellprotein ICA69, neben der Immunreaktion gegen ABBOS, auch eine Aktivität gegen die Betazellen auslösen. Das Protein ICA69 ist jedoch ebenso in Gewebe von Gehirn, Lunge, Leber, Nieren und Herz vorzufinden (Pietropaolo et al., 1993).

Ein weiterer Kuhmilchbestandteil, der unter Verdacht steht, das Risiko für Typ 1-Diabetes zu erhöhen, ist das Beta-Kasein, im Besonderen die A1- und B-Fraktion. Elliot et al. (1999) werteten Untersuchungen zum Kasein-Konsum und Typ 1-Diabetes aus 10 verschiedenen Ländern aus. Verglichen wurden dabei der jährliche Kuhmilchproteinkonsum und die Inzidenz des Typ 1-Diabetes bei Kindern im Alter zwischen 0 und 14 Jahren. Der totale Kuhmilchproteinkonsum korrelierte nicht signifikant, während die β -Kasein A1 Komponente ($r=0,726$) und die A1+B- Komponenten ($r=0,982$) signifikant mit dem Risiko eines Typ 1-Diabetes korrelierten. Die Autoren nehmen an, dass die A1- und B-Varianten in Immunsuppressionsprozesse des Darms involviert sein können und darüber die Wahrscheinlichkeit einer Typ 1-Diabetes Erkrankung erhöhen. In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie von Thorsdottir et al. (2000) wurden in Island Mütter von Kindern mit Typ 1-Diabetes ($n=55$) und Mütter von gematchten Kontrollkindern ($n=165$) zur Ernährung im ersten halben Lebensjahr befragt. Die Autoren fanden keine Unterschiede hinsichtlich Häufigkeit und Dauer der Muttermilchernährung, sowie der Zufütterung mit Kuhmilchprodukten zwischen Fällen und Kontrollen. Die verglichen mit skandinavischen Ländern geringere Häufigkeit von Typ 1-Diabetes

in Island führten die Autoren auf die geringere Konzentration von Beta-Kasein in der isländischen Kuhmilch zurück. Die Zusammensetzung von Kuhmilch kann verschieden sein und sich auch regional unterscheiden. So wird, obgleich eher anekdotisch, berichtet, dass die Massai aus Afrika ihre Kinder mit einem bedeutenden Anteil an Kuhmilch ernähren und dennoch nur eine geringe Typ 1-Diabetes Inzidenz haben. Die Kuhherden bestehen aus *Bos indicus* Kühen, deren Milch einen niedrigen Proteinanteil haben, der zu einem großen Teil aus A2-Kasein besteht (Elliot et al. 1999). Für 19 Länder wurden der A1- β -Kasein-Konsum als Produkt aus dem Verbrauch von Milch, Käse und Sahne und der darin enthaltenen Menge an A1- β -Kasein geschätzt und mit der Typ 1-Diabetesinzidenz bei Kindern im Alter von 0-14 Jahren korreliert (Laugesen und Elliot, 2003). Es fand sich eine signifikante Korrelation von 0,91 für Jungen und 0,90 für Mädchen. Die Korrelation war nicht signifikant für die A2, B und C Variante des β -Kaseins.

In einer Familien-Studie von Padberg et al. (1999) wurde das Blut von 1257 Personen untersucht bei Typ 1-Diabetikern, deren Geschwistern, Eltern und gesunden Kontrollpersonen. Bei allen waren A1- und A2-IgG Antikörper gegen Beta-Kasein zu finden. Die höchsten Werte hatten dabei die Typ 1-Diabetiker und ihre Geschwister. In allen vier Gruppen korrelierte der Antikörpertiter invers mit dem Alter. Die Autoren favorisieren die Hypothese, dass Typ 1-Diabetes mit einer verminderten Immuntoleranz gegenüber Kuhmilchproteinen einhergeht.

Eine ausschließliche Ernährung von Säuglingen mit Muttermilch in den ersten vier Lebensmonaten soll einen protektiven Effekt gegen die Bildung von Antikörpern gegen bovines Beta-Kasein haben (Monetini et al., 2001). Mit Kuhmilch ernährte Kinder hatten höhere Antikörper-Titer als Kinder, die nur mit Muttermilch gefüttert wurden. Präpubertäre Typ 1-Diabetiker hatten ebenfalls höhere Antikörper-Titer als altersgematchte, gesunde Kinder, welche mit Kuhmilchprodukten ernährt wurden.

1.2.2.1.3. Entwicklung von Inselzell- und Insulin Antikörpern

In einer Untersuchung an 79 Typ 1-Diabetikern, 68 gesunden Geschwistern und 79 nicht-diabetischen Kontrollpersonen wurde nach Antikörpern gegen Inselzellen, Insulin und Glutamatdekarboxylase gesucht (Krochik et al., 2001). Keine der Kontrollpersonen war positiv hinsichtlich einer der Marker. Drei Geschwister wiesen Antikörper gegen Insulin, ein Geschwister Antikörper gegen Glutamatdekarboxylase und einer gegen Inselzellen auf. 83 bis 91% der Typ 1-Diabetiker wiesen gleichzeitig Antikörper gegen mehrere der untersuchten Antigene auf.

Die Antikörpertiter von Typ 1-Diabetikern wurden zwischen Frauen und Männern, sowie zwischen verschiedenen Altersgruppen verglichen (Bilbao, et al., 2001). Dabei zeigte sich, dass diabetische Frauen einen höheren Antikörpertiter gegen Glutamatdekarboxylase, Inselzellen und Tyrosinphosphatase haben. Mit zunehmendem Alter sank der Antikörpertiter für Inselzellen und Tyrosinphosphatase. Der Titer für Glutamatdekarboxylase-Antikörper wies keine Altersveränderung auf. In einer Untersuchung von Otha et al. (2001) konnte im ersten Jahr nach Diagnosestellung eines Typ 1-Diabetes bei 74% der Personen Antikörper gegen Tyrosinphosphatase IA-2 nachgewiesen werden. Der Prozentsatz der Personen mit positivem Antikörpertiter sank von Jahr zu Jahr. Im vierten Jahr nach Diagnosestellung lag der Prozentsatz nur noch bei 50% und nach 11 Jahren hatte keine der untersuchten Typ 1-Diabetiker nachweisbare Antikörper gegen Tyrosinphosphatase im Blut. Aber 29% der Typ 1-Diabetiker hatten noch nach 11 Jahren Antikörper gegen Glutamatdekarboxylase. Eine Möglichkeit wäre also, dass mit der Dauer der Erkrankung oder der Behandlung die Antikörper gegen Tyrosinphosphatase zurückentwickelt werden. Zu einem anderen Schluss kommen Nakamoto et al. (2000). Entscheidend soll eher das Alter bei Entstehung des Typ 1-Diabetes sein. Bei den 247 untersuchten Typ 1-Diabetikern hatten die älteren Personen bei gleicher Krankheitsdauer weniger häufig Antikörper gegen Tyrosinphosphatase als die jüngeren Patienten.

In einer prospektiven Studie (Couper et al., 1999) an 317 Kindern, die einen Typ 1-Diabetiker in der Verwandtschaft ersten Grades hatten, wurde der Muttermilchkonsum und die Zufütterung von Kuhmilchprodukten erfragt, sowie

die Entwicklung von Antikörpern gegen Glutamatdekarboxylase (GAD-Ab) und Tyrosinphosphatase (IA-2Ab) untersucht. Dabei fand sich kein Zusammenhang zwischen der Dauer des ausschließlichen oder totalen Stillens und der Bildung von Antikörpern. Ebenfalls fand sich kein Zusammenhang zwischen der Zufütterung von Kuhmilchprodukten und Antikörpern.

Virtanen et al. (1998) untersuchten an 725 Geschwistern von Typ 1-Diabetikern ebenfalls den Zusammenhang zwischen frühkindlichem Kuhmilchkonsum und Antikörpern gegen Glutamatdekarboxylase und Tyrosinphosphatase (IA-A2). Sie fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen hohem Kuhmilchkonsum in der Kindheit (mehr als 3 Gläser pro Tag) und der Bildung der beiden Antikörper (Odds ratio: 3,97).

In einer jugoslawischen Fall-Kontroll-Studie fanden Sipetic et al. (2002) einen Zusammenhang zwischen Typ 1-Diabetes und familiärer Belastung mit anderen Autoimmunerkrankungen. Das Risiko für Typ 1-Diabetes war signifikant erhöht, wenn in der Familie Personen an Zöliakie oder Morbus Crohn (Odds ratio: 11,02), Allergien (Odds ratio: 3,32) oder Typ 1-Diabetes (Odds ratio: 8,48) erkrankt waren.

In der prospektiven, deutschen Verlaufsuntersuchung BABYDIAB (Hummel und Ziegler, 2002) wurden seit 1989 über 2000 Kinder von Typ 1-Diabetikern von Geburt an beobachtet. Es wurden Insel-Autoantikörper (Inselzell-Antikörper, Insulin-Antikörper, Glutamatdekarboxylase-Antikörper, Tyrosinphosphatase-IA-2-Antikörper), Umweltfaktoren und genetische Risikomarker (HLA DR, HLA-DQ, Insulingenpolymorphismus) erfasst. Wenn Kinder vor dem 2. Lebensjahr mindestens zwei der genannten Antikörper entwickelten und behielten, dann war die Wahrscheinlichkeit vor dem 10. Lebensjahr an Typ 1-Diabetes zu erkranken 100%, unabhängig von den genetischen Risikomarkern. Dabei war es wichtig zwischen pränatal, via Nabelschnur von der Mutter erworbenen Antikörper und kindseigenen Antikörpern zu unterscheiden. Die von der Mutter übertragenen Antikörper hatten zum Zeitpunkt der Geburt einen hohen und dann über die Zeit abfallenden Titer. Wenn die Mutter antikörper-negativ war, oder niedrigere Titer als das Kind hatte, dann waren die Antikörper mit großer Wahrscheinlichkeit kindlichen Ursprungs. Es wurden zwei Typen von Krankheitsentwicklung festgestellt. Der fulminante Typ hat

eine explosionsartige massive Entzündungsreaktion mit Antikörperbildung und führt in kurzer Zeit, meist vor dem 3. Lebensjahr, zum manifesten Typ 1-Diabetes. Der chronische Typ hat eine langsame Verlaufsform mit wechselnden Phasen auf- und abflammender Entzündung. Die Manifestation kann hierbei bis zu 10 Jahren dauern. Kinder mit den HLA-Genotypen DRB1*03/04, DRB1*04/04, DQB1*0201/0302 oder DQB1*0302/0302 sind zu 20% vor dem 3. Lebensjahr positiv hinsichtlich oben genannter Insel-Autoantikörper, Kinder ohne diese Genotypen zu 2,7%. Eine Stilldauer von 3 Monaten oder länger hatte keinen protektiven Einfluss auf die Entwicklung von Insel-Autoantikörpern (Hummel et al., 2000). Ergebnisunterschiede zu anderen Studien erklären die Autoren damit, dass diese meist retrospektive Datenerhebungen beinhalten, meist den Endpunkt der Diabetesmanifestation untersuchen und einen familiären Diabetes unberücksichtigt ließen.

In der prospektiven, finnischen Diabetes-Studie DIPP (Diabetes Prediction and Prevention) wurden von 1994 bis 1998 25938 Neugeborene auf ihr genetisches Diabetesrisiko hinsichtlich des HLA-Typs DQB1 untersucht (Kimpimäki et al., 2001). Von 3596 HLA-DQB1-positiven Kindern konnten 2949 Kinder auf Inselzell-Antikörper untersucht werden. Unter diesen fanden sich 65 Kinder mit Inselzell-Antikörper. In der Studie wurden diese 65 Kinder mit 390 Kontrollkindern ohne Inselzell-Antikörper bezüglich Geschlecht, HLA-DQB1 Genotyp, geographischer Region und Geburtsdatum gematcht. Kinder die vier Monate lang ausschließlich gestillt wurden hatten ein geringeres Risiko für Inselzell-Antikörper als Kinder die nur 2 Monate gestillt wurden. Die Odds ratio für Tyrosinphosphatase war 0,24 (95% KI: 0,06-0,94) und für alle vier oben genannten Antikörper 0,17 (95% KI: 0,03-0,86). Diese Studie spricht für einen protektiven Einfluss des Stillens auf Zeichen der β -Zellautoimmunität und damit auf die Entwicklung des Typ 1-Diabetes.

Lernmark (1999) berichtete, dass eine diagnostische Untersuchung auf Antikörper einen hohen prädiktiven Wert habe, besonders dann wenn sie mit einer genetischen Untersuchung kombiniert würde. In Tabelle 1 sind Sensitivität und Spezifität von Antikörpertests für Typ 1-Diabetes angegeben.

Tab.1: Diagnostische Sensitivität und Spezifität von Antikörpern für Typ 1-Diabetes

Autoantigen	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Insulin	40-70	99
GAD65	70-80	99
IA-2	50-70	99

Hinweise auf geographische oder ethnische Unterschiede in der Häufigkeit von Antikörpern fanden Mendoza-Morfin et al. (2000). Mexikanische Typ 1-Diabetiker haben weniger häufig Antikörper gegen Glutamatdekarboxylase als europäische.

Die Insulin-Antikörper könnten mitverantwortlich für die geistige Retardierung von Kindern diabetischer Mütter sein. Von den Insulin-Antikörpern wiesen 30-35% eine hohe polyklonale Ähnlichkeit mit dem Nervous growth factor (NGF) auf (Poletaev et al., 2000). Der NFG des Fetus einer schwangeren Diabetikerin, könnte durch die Antikörper in seiner Funktion gestört werden, die Entwicklung des zentralen Nervensystems zu fördern.

1.2.2.1.4. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Ernährung

So genannte BB-Ratten (biobreeding) entwickeln durch eine genetische Veranlagung spontan Diabetes mellitus. Die Beigabe von Kuhmilchproteinen in die Rattennahrung hatte einen Anstieg der Diabetesrate auf fast 100% zur Folge (Elliot & Martin, 1984). Gab man BB-Ratten statt der Kuhmilchproteine hydrolysierte Proteine, dann reduzierte sich die Diabetesrate gegen Null. Der Einfluss von Kuhmilchproteinen auf Diabetes konnte von verschiedenen Autoren bestätigt werden (Daneman et al., 1987; Scott et al., 1988; Scott et al., 1989; Colman et al., 1990; Leslie & Elliot, 1994), andere konnten die Ergebnisse dagegen nicht replizieren (Scott & Marliss, 1991; Hoorfar et al., 1993).

Pflanzliche Proteine, im besonderen Soja, können ebenfalls mögliche Trigger von Diabetes sein (Hoorfar et al., 1991).

Scott et al. (1996) beurteilen die Tierexperimente zum Typ 1-Diabetes insgesamt dahingehend, dass die Ernährung mit Fremdprotein ein wichtiger diabetogener Faktor ist und Weizen, Soja und Kuhmilch dabei eine wichtige Rolle spielen.

Beales et al. (2002) untersuchten die diabetogene Wirkung von β -Kasein auf NOD-Mäuse und BB-Ratten. NOD-Mäuse entwickeln je nach Zuchtstamm spontan innerhalb von 30 Tagen zu 40 beziehungsweise 70% Typ 1-Diabetes. Die Ernährung bestand aus hydrolysierte Milch oder Milchersatznahrung auf Sojabasis, der Kuhmilchproteine in Form von Kasein oder vollständigem Kuhmilchprotein zugesetzt waren. Eine Kontrollgruppe erhielt eine vorwiegend auf Getreide basierende Nahrung (NTP) die auch Soja- und Fischmehlbestandteile enthielt. Der Zusatz von β -Kasein (A1, A2) führte nicht zu einer Erhöhung der Typ 1-Diabetes-Erkrankungen. Eine signifikante Erhöhung fand sich in der Gruppe mit NTP-Nahrung und bei Zusatz mit vollständigem Kuhmilchprotein. Das Ergebnis dieser Untersuchung wurde dahingehend interpretiert, dass sowohl milchfreie, auf Weizen basierende Kost diabetogen sein kann, als auch vollständig Kuhmilchprotein enthaltende Nahrung. Daher können andere Nahrungsbestandteile als β -Kasein von größerer Bedeutung sein.

Ein unterschiedlicher Einfluss der A1- und A2- β -Casein-Varianten auf das Diabetesrisiko scheint im Tiermodell nicht gesichert (Scott 2003).

1.2.2.2. Virale Infektionen

Eine virale Infektion kann möglicherweise Typ 1-Diabetes auslösen. Dafür beschreiben Lo et al. (1991) drei verschiedene Mechanismen. Ein Virus kann eine Kreuzreaktion des Immunsystems auslösen, die dann eine Autoimmunaktivität gegen β -Zellen bewirkt. Weiterhin kann der Virusbefall von β -Zellen deren Funktion stark beeinträchtigen, ohne die Zellen zu zerstören. Als dritte Möglichkeit wird die zytolytische Destruktion der β -Zellen beschrieben. Be-

sonders werden hier Infektionen mit Zytomegalievirus, Coxsackie B4- und Rubella-Virus diskutiert.

In einigen Studien wird von einem positiven Zusammenhang zwischen verschiedenen Infektionserkrankungen wie Masern, Mumps, Röteln oder Coxsackie-B5-Virus und Typ 1-Diabetes berichtet (Wagenknecht et al, 1991; Blom et al., 1991)

In einer Studie (McKinney et al., 2000) wurden 220 Kinder mit Typ 1-Diabetes und 433 Kontroll-Kinder, im Alter von 0 bis 15 Jahren miteinander verglichen. Betrachtet wurden Aspekte der Tagesbetreuung außerhalb der eigenen Familie und Infektionserkrankungen während des ersten Lebensjahres. Die Ergebnisse der konditionalen, logistischen Regressionsanalyse ergaben, dass sich die Tagesbetreuung protektiv auf die Entwicklung eines Typ 1-Diabetes auswirkte. Die Autoren vertreten die so genannte „hygiene hypothesis“. Durch den vermehrten Kontakt mit anderen Kindern würde die Ansteckung mit Infektionserkrankungen begünstigt und diese Erkrankungen stärkten das Immunsystem durch einen Übungseffekt. In einer Meta-Analyse von 11 Fall-Kontroll-Studien (Kaila und Taback, 2001) konnte die Hypothese, dass Infektionen vor Typ 1-Diabetes schützen, nicht bestätigt werden, die Ergebnisse der einzelnen Studien waren zu heterogen.

Couper (2001) vertritt die Hypothese, dass enterale Infektionen zu den Risikofaktoren für Typ 1-Diabetes gehören. Der genetische HLA-Typ des Immunsystems würde dabei die Empfänglichkeit für die Diabeteserkrankung bedingen und eine Muttermilchernährung würde vor enteralen Infektionen schützen. Enterale Infektionen erhöhten die Permeabilität der Darmwand und vergrößerten darüber die immunologische Reaktion gegen nahrungsbedingte Antigene. Über Kreuzreaktionen mit diesen Antigenen käme es dann zur Autoimmunreaktion mit Pankreaszellen.

1.2.2.3. Andere nicht-genetische Einflussfaktoren

Ernährung mit Fleisch

In einer weltweiten, ökologischen Studie (Muntoni et al., 2000) wurden die Eßgewohnheiten aus 40 Ländern hinsichtlich der Deckung des Energiebe-

darfs aus fleischlicher oder pflanzlicher Nahrung aus den Jahren 1979-1981 und 1988-1990 untersucht. Dabei wurde die Ernährung mit den Inzidenzraten für Typ 1-Diabetes verglichen. Die Energieaufnahme über fleischliche Nahrung korrelierte signifikant mit Typ 1-Diabetes ($r=0,61$; $P<0,01$), während pflanzliche Nahrung invers assoziiert war ($r=-0,35$; $P<0,05$).

Jahreszeitlicher Aspekt

Der Typ 1-Diabetes wird in der kalten Jahreshälfte häufiger diagnostiziert als in der warmen. Dieser Unterschied ist sowohl in der nördlichen, wie auch in der südlichen Hemisphäre zu finden (Lo et al., 1991). Es ist denkbar, dass Mütter im Winter, z.B. wegen Infektionserkrankungen, häufiger zum Arzt gehen und der Diabetes mellitus des Kindes nebenbei bemerkt wird, auch kann ein durstiges Kind im Winter auffälliger sein als im Sommer.

Kinder, die in der warmen Jahreszeit geboren wurden, entwickeln häufiger einen Typ 1-Diabetes, als Kinder, die in der kalten Jahreszeit zur Welt kamen. Samuelsson und Ludvigsson (2001) fanden dabei auch einen Unterschied in der Stlldauer. Die Stlldauer der Sommerkinder war kürzer.

Sozioökonomischer Status

Die bisherigen Ergebnisse zum sozioökonomischen Status sind widersprüchlich. Außerdem gibt es keine einheitliche Definition und Kriterien für die Erfassung des sozioökonomischen Status. Einige Autoren berichten von einem erhöhten Risiko für Typ 1-Diabetes, wenn der sozioökonomische Status hoch ist (Blom et al., 1989; Patterson et al., 1994; Virtanen et al., 1998). Dagegen wurde von einem verminderten Risiko für Typ 1-Diabetes bei hohem sozioökonomischem Status von anderen Untersuchern berichtet (Virtanen et al., 1991; Kostraba et al., 1993; Soltész et al., 1994).

In verschiedenen Studien wies der sozioökonomische Status von Vater und Mutter keinen Zusammenhang mit dem Typ 1-Diabetesrisiko auf (Mayer et al., 1988; McKinney et al., 1997; Meloni et al., 1997; Wadsworth et al., 1997; Jones et al., 1998; Virtanen et al., 2000).

Mütterliches Alter

Blom et al. (1989) fanden im Vergleich zwischen 213 Typ 1-Diabetikern und 326 Nicht-Diabetikern signifikant häufiger ältere Mütter unter den Diabetikern, die im Alter von 40 oder mehr Jahren ihr Kind gebären. Das Alter der Mutter kann, auch nach Meinung von Dahlquist und Källen (1992), ein Risikofaktor für Typ 1-Diabetes sein. Im Vergleich zwischen 2757 Müttern von Typ 1-Diabetikern und 8271 Müttern von Kindern ohne Diabetes, lag eine höheres Diabetesrisiko (Odds ratio: 1,26) vor, wenn die Mütter älter als 35 Jahre waren. Allerdings waren nur 8.8% der Diabetiker-Mütter und 7% der anderen Mütter über 35 Jahre, so dass von diesem möglichen Risikofaktor nur ein kleiner Teil betroffen wäre. Das Alter der Mutter war auch in einer Studie in Großbritannien ein signifikanter Risikofaktor (Odds ratio: 2,13) bei einem Vergleich von 196 Typ 1-Diabetikern und 325 Nicht-Diabetikern (McKinney et al., 1997). Auch hier waren nicht sehr viele Mütter über 35 Jahre alt, 10% bei den Diabetikern und 6.8% in der Kontrollgruppe. Ein erhöhtes Risiko für ältere Mütter (Odds ratio: 1,3) ergab auch die multizentrische EURODIAB Substudy 2 (1999), in der man ältere Mütter als solche definierte, die über dem Durchschnittsalter (>25 Jahre) der gebärenden Frauen lagen.

In der prospektiven Bart's Oxford Familienstudie (Bingley et al., 2000) wurden in der Zeit von 1985 bis 1995 1375 Familien erfasst, bei denen ein Kind (n=1431) einen Typ 1-Diabetes entwickelte. Die Studie erfasste Familien, die im Mittel 2,1 Kinder hatten. Das mittlere Alter der Diabetiker bei Diagnosestellung war 10,5 Jahre. Die Diabetiker wurden in einem Regressionsmodell mit ihren nicht-diabetischen Geschwistern (n=1790) verglichen. Das Risiko für Typ 1-Diabetes stieg mit dem Alter der Mutter, alle fünf Jahre um 25%. Wenn die Mutter bei Geburt des Kindes über 40 Jahre alt war, dann ergab sich eine Odds ratio von 3,1. Das Ergebnis spiegelte somit auch die Geburtenreihenfolge der Geschwister wider. Die Diabetiker waren eher Zweitgeborene oder sogenannte Nachzügler.

Soltész et al (1994) fanden im Vergleich zwischen 163 Kindern mit Typ 1-Diabetes und 326 Kontrollkindern das mütterliche Alter über 35 Jahren als signifikanten Risikofaktor. Auch bei Samuelsson et al. (1993) war das mütterliche Alter ein Risikofaktor, wenn es über 35 Jahren lag.

In anderen Untersuchungen wies das Alter der Mutter, bei Geburt des Kindes, keinen Zusammenhang mit dem Typ 1-Diabetes-Risiko auf (Mayer et al., 1988; Kyvik et al., 1992; Jones et al., 1998).

Rauchen

Nicht-Raucherinnen hatten erstaunlicherweise ein höheres Risiko dafür, dass ihre Kinder Typ 1-Diabetes entwickelten (Dahlquist und Källen, 1992). Eine mögliche Erklärung wäre dabei ein Zusammenhang mit einer autoimmunen Schwangerschaftserkrankung. So ist die Präeklampsie bei Nicht-Raucherinnen häufiger als bei Raucherinnen (Duftus and MacGillivray, 1968) und Präeklampsie ist ebenfalls ein Risikofaktor für Typ 1-Diabetes. Bei Siemiatycki et al. (1989) war das Rauchen von Vater und Mutter dagegen kein Risikofaktor.

Vitamin D

Vitamin D soll, neben der Regulation des Calciumhaushalts, auch eine immunmodulierende oder immunsuppressive Wirkung haben (Zella und DeLuca, 2003). So kann möglicherweise Vitamin D auch vor Typ 1-Diabetes schützen, da einige Untersuchungen zeigten, dass Typ 1-Diabetiker weniger Vitamin D in der Kindheit konsumiert hatten als nicht-diabetische Kontrollgruppen (EURODIAB, 1999; Stene et al., 2000; Soltész, 2003). In einer prospektiven, finnischen Kohortenstudie (Hyppönen et al., 2001) wurden 12055 schwangere Frauen erfasst, die im Jahre 1966 ihre Kinder zur Welt brachten. Im ersten Lebensjahr wurden Häufigkeit und Dosis der Vitamin D-Gabe und bis ins Jahr 1997 die Typ 1-Diabetes-Erkrankungen dokumentiert. In der statistischen Analyse konnten letztendlich 10366 Kinder ausgewertet werden, davon erkrankten 81 während der Studie. Vitamin D war mit einem geringeren Risiko für Typ 1-Diabetes assoziiert, im Vergleich zwischen regulärer Vitamin-Gabe und keiner Vitamin-Gabe ergab sich eine Odds ratio von 0,12 mit dem 95%-Konfidenzintervall (0,03-0,51).

Zusammenfassend wird also angenommen, dass der Typ 1-Diabetes in einer kurzen empfänglichen Phase der frühkindlichen Entwicklung durch Umweltfaktoren ausgelöst werden kann. Empfänglich für den Auslöser macht die genetische Prädisposition. Die Muttermilchernährung kann sich schützend auswirken und andere Ereignisse, wie virale Infektionen, könnten sich förderlich auf eine Diabeteserkrankung auswirken.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse vieler Studien für eine genetische Prädisposition und einen Einfluss frühkindlicher Ernährung auf die Entstehung von Typ 1-Diabetes, wobei auch regionale Unterschiede eine Rolle spielen können. Leider gibt es auch widersprüchliche Ergebnisse, so dass sich kein einheitliches Bild ergibt. Diese Widersprüche können zum Teil auf die Validität retrospektiver Datenerfassung zurückzuführen sein, im Besonderen, wenn die Erinnerung an weiter zurückliegende Zeiträume erfragt wird.

1.3. Die populationsbasierte ESPED-Fall-Kontroll-Studie

In einer großen, deutschlandweiten Studie mit Populationskontrollen wurden im Zeitraum Juli 1992 bis Dezember 1995 neuerkrankte Diabetiker im Alter unter fünf Jahren erfasst (Rosenbauer et al., 1998, DFG-Abschlussbericht, Rosenbauer 1999b, Rosenbauer 2003a). Die Datenanalyse erfolgte über 760 Typ 1-Diabetiker und 1871 nach Alter (± 12 Monate), Wohnort und Geschlecht gematchte Kontrollkinder. Die Diabetiker wurden mit der Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) erfasst, die Kontrollkinder mit Hilfe der Einwohnermeldeämter (Rosenbauer 1999b, Rosenbauer 2003a, Schmidt 1993). Eine längere Stilldauer hatte einen protektiven Effekt hinsichtlich der Entwicklung eines Typ 1-Diabetes. Auch ein höheres Alter bei der ersten Exposition mit Flaschennahrung oder mit fester Nahrung minderte das Diabetesrisiko signifikant (Rosenbauer 1998, Rosenbauer 1999a). Wer ein Familienmitglied mit Typ 1-Diabetes hatte, besaß ein mehr als 10fach erhöhtes Risiko (Rosenbauer 1998, Rosenbauer 2003b). Die Mütter diabetischer Kinder waren bei Geburt des Kindes signifikant häufiger älter als 40 oder jünger als 20 Jahre. Auch die soziale

Situation zeigte signifikante Zusammenhänge mit dem Diabetesrisiko (Rosenbauer 1998). So erhöhte sich das Risiko, wenn ein Elternteil nicht mehr in der Familie lebte und es war vermindert, wenn die Gesamtkinderzahl in der Familie hoch, oder mehrere ältere Geschwister existierten. Der sozioökonomische Status, operationalisiert über die Schulbildung und die berufliche Stellung der Eltern, war in den Familien gesunder Kinder signifikant höher, als in den Familien mit einem diabetischen Kind. Bekanntermaßen haben aber Eltern mit höherem sozioökonomischem Status eine größere Bereitschaft an Studien teilzunehmen. Wenn dies in dieser Studie für nicht betroffene Kontroll-Familien in größerem Ausmaße zutrifft als für Fall-Familien, dann wäre das Ergebnis hinsichtlich des Sozialstatus möglicherweise auf diese Selektion zurückzuführen, wäre also Folge einer Selektionsverzerrung (selection bias). Keinerlei Zusammenhang mit dem Diabetesrisiko zeigten der Kaffeekonsum und das Rauchverhalten der Mutter in der Schwangerschaft, sowie das aktuelle Rauchverhalten von Vater und Mutter (Rosenbauer 1998).

1.4. Fragestellung dieser Studie

Die in der populationsbasierten ESPED-Fall-Kontroll-Studie gefundenen Zusammenhänge beruhen auf einem Vergleich zwischen Kindern mit Typ 1-Diabetes und nach Alter, Wohnort und Geschlecht gematchten nicht-diabetischen Kontrollkindern aus der allgemeinen Bevölkerung.

In der vorliegenden Studie wurde die gleiche Fallgruppe von diabetischen Kindern mit einer Gruppe nicht-diabetischer Kinder verglichen, die aus der jeweiligen Umgebung der Fall-Familien stammte. Die teilnehmenden Fallfamilien wurden gebeten, jeweils einen Fragebogen an zwei Familien aus ihrem persönlichen Umfeld weiterzureichen. Diese Vorgehensweise ermöglicht eine Überprüfung der Ergebnisse der ersten Studie mit einer Kontrollpopulation, die sich nach anderen Kriterien zusammensetzt. Bei einer Umgebungs-kontrolle kann hinsichtlich mancher Aspekte, wie auch des sozioökonomischen Status, eher eine Tendenz zur Ähnlichkeit mit der Fallgruppe ange-

nommen werden. Somit soll diese zweite Studie dazu dienen, die Ergebnisse der ersten zu validieren.

2. Methoden

2.1. Datenerhebung

2.1.1. Definition von Fällen und Kontrollen, Studienzeitraum

In dieser Studie wurden Kinder mit Typ 1-Diabetes mit nicht-diabetischen Kindern hinsichtlich ihrer Exposition mit ausgewählten Einflussfaktoren verglichen. Als Fälle wurden in die Studie in Deutschland wohnende Kinder aufgenommen, bei denen sich der Typ 1-Diabetes vor dem 5. Geburtstag manifestierte und die Diagnose im Zeitraum Juli 1992 bis Dezember 1995 gestellt wurde. Der Diagnosezeitpunkt wurde entsprechend internationalen Empfehlungen (EURODIAB ACE Study Group 2000) durch das Datum der ersten Insulininjektion festgesetzt.

Kinder mit transientem Diabetes mellitus oder sekundärem Diabetes mellitus als Folge einer Mukoviszidose, Thalassämie, oder Pankreasoperation wurden von der Studie ausgeschlossen. Kontrollkinder wurden aus der „Umgebung“ der Fall-Familien rekrutiert. Hierzu wurden die an der Studie teilnehmenden Fall-Eltern gebeten, jeweils einen Fragebogen an zwei Familien aus ihrem persönlichen Umfeld weiterzureichen, die ein Kind im Alter vor dem fünften Geburtstag hatten. Sofern dieses Kind keinen Diabetes hatte, wurde es als Kontrollkind in die Studie aufgenommen.

Sowohl Fall- als auch Kontrollkinder, die Adoptivkinder waren, wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Die Daten wurden im Zeitraum von Juli 1992 bis März 1996 erhoben.

2.1.2. Erfassung von Fällen und Kontrollen

Fälle

Die Fälle wurden mit der Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) erfasst (Schmidt 1993). Dieses klinikbasierte aktive Surveillance-System wurde im Juli 1992 an der Kinderklinik der Universität Düsseldorf zur Erfassung seltener pädiatrischer Erkrankungen in Deutschland eingerichtet. Das Erfassungssystem erhielt eine zunehmende Unterstützung der Ärzte nach regelmäßiger schriftlicher und telefonischer Erinnerung. Das System basiert auf aktiven monatlichen Umfragen bei allen deutschen Kinderkliniken anhand von Meldekarten. Erfragt werden verschiedene im Vormonat aufgetretene Erkrankungen. Die Meldekarten sollten auch dann zurückgesendet werden, wenn im Vormonat keine der erfragten Erkrankungen aufgetreten waren. Die Erhebungseinheit ESPED leitete die registrierten Fälle mit neu aufgetretenem Typ 1-Diabetes an die Diabetes-Studienzentrale weiter, die dann den behandelnden Ärzten die Fragebögen zur Erfassung von Basisdaten der neu diagnostizierten, diabetischen Kinder (Geburtsdatum, Geschlecht, Manifestationsdatum) zusandte.

Die behandelnden Ärzte wurden ferner gebeten, den Eltern der an Diabetes mellitus erkrankten Kinder den Elternfragebogen und Informationsmaterialien zur Studie weiterzuleiten, mit der Bitte um Teilnahme an der Studie. Im Fragebogen war auch die Dokumentation einer Nicht-Teilnahme vorgesehen, so dass die Eltern, die nicht an der Studie teilnehmen wollten, gebeten waren, nur diesen Teil des Fragebogens einzusenden. Wenn weder der beantwortete Elternfragebogen noch der Ablehnungsbescheid zurückgesendet wurde, wurde der behandelnde Arzt schriftlich oder telefonisch darüber informiert und gebeten, die Eltern nochmals zur Teilnahme an der Studie zu motivieren. Wenn nach dieser Aufforderung keine Nachricht der Eltern eintraf, wurde dies als ablehnender Bescheid interpretiert und nicht weiter interveniert.

Kontrollen

Den teilnehmenden Eltern der Fall-Kinder wurden jeweils zwei Fragebögen mit entsprechender Information zur Studie für Kontrollkinder durch die Diabe-

tes-Studienzentrale zugesandt, mit der Bitte diese an zwei Familien aus ihrem persönlichen Umfeld mit Kindern unter 5 Jahren weiterzureichen. Über die tatsächliche Weitergabe der Fragebögen an potentielle Kontrollfamilien und die Anzahl von Kontaktversuchen existiert keine Rückmeldung.

2.1.3. Der Elternfragebogen

Der Elternfragebogen (siehe Anhang) sollte von den Eltern allein und nach Möglichkeit vollständig ausgefüllt werden. Aber auch unvollständig ausgefüllte Fragebögen wurden zur Auswertung zurückerbeten. Der Fragebogen enthielt 62 Fragen und erhob Angaben zu Name und Adresse des Kindes, Geburtsdatum, Geschlecht und möglicher Adoption, oder ob es sich um ein Pflegekind handelte. Weiterhin wurden das Gewicht und die Größe bei der Geburt, sowie das Diagnosedatum der Diabeteserkrankung erfragt. Die Erkrankungen Thalassämie, Mukoviszidose und eine frühere Bauchspeicheldrüsenoperation waren Ausschlusskriterien. Ein Fragenteil bezog sich auf Infektionserkrankungen und mögliche Schutzimpfungen und ein anderer auf die frühkindliche Ernährung im ersten Lebensjahr mit Muttermilch, Kuhmilchprodukten und Brei oder fester Nahrung. Die Eltern sollten auch Angaben über eine eigene Diabeteserkrankung machen, wenn dies für sie zutraf. Der Kaffee- und Zigarettenkonsum der Eltern wurde erfragt, sowie die Schulausbildung und die berufliche Stellung. Einige Fragen bezogen sich auf die familiäre Situation, so die Anzahl der leiblichen Eltern, welche mit dem Kind zusammenlebten, das Alter der Eltern bei Geburt des Kindes, die Geschwisterzahl, die Geburtenreihenfolge, auch die Zahl der diabeteserkrankten Geschwister und die Anzahl der Umzüge seit der Geburt des Kindes.

Der Fragenteil zu Infektionserkrankungen und Schutzimpfungen ist Gegenstand einer anderen Dissertationsarbeit und wurde nicht in der vorliegenden Arbeit verwendet.

2.1.4. Untersuchte Einflussfaktoren

Die untersuchten Einflussfaktoren werden hier so beschrieben, wie sie in die Auswertung eingingen. Für einige Faktoren wurden im Fragebogen differenzierter erfasste Ausprägungen oder Intervalle für die Auswertung, z.T. nur für multivariate Analysen, zusammengefasst.

1. Gesamte Stilldauer: die Zeitdauer in der gestillt wurde: vier Ausprägungen

A) < 2 Wochen
B) 2-6 Wochen
C) 7 Wochen bis 4 Monate
D) ≥ 5 Monate

2. Art der Flaschennahrung im ersten Lebensjahr: fünf Ausprägungen

A) spezielle kuhmilchproteinfreie Milchnahrung,
B) hypoallergene Milchnahrung
C) übliche Milchnahrung
D) Kuhmilch
E) keine

3. Alter bei Einführung von Flaschennahrung: unterschieden in 4 Intervallen

A) < 2 Wochen
B) 2-6 Wochen
C) 7 Wochen bis 4 Monate
D) ≥ 5 Monate

4. Alter bei Einführung von fester Nahrung wie Brei, „Gläschennahrung“ oder andere feste Nahrung: unterschieden in 2 Intervallen

A) ≤ 4 Monate
B) ≥ 5 Monate

5. Kuhmilchkonsum vor der Krankheitsmanifestation: unterschieden in 3 Ausprägungen

A) nein
B) <200 ml/d
C) ≥ 200 ml/d

6. Familiärer Typ 1-Diabetes: das untersuchte Kind hat ein Familienmitglied (Eltern, Großeltern, Geschwister) mit Typ 1-Diabetes, ja vs. nein
7. Familiärer Typ-2-Diabetes: das untersuchte Kind hat ein Familienmitglied (Eltern, Großeltern, Geschwister) mit Typ-2-Diabetes, ja vs. nein
8. Sozioökonomischer Status: Erfasst wurden berufliche Stellung und höchster Schulabschluss von Vater und Mutter. Aus diesen Angaben wurde entsprechend der folgenden Definition, die auch in der popula-

tionsbasierten Fall-Kontroll-Studie verwendet wurde (Rosenbauer et al., 1998, Rosenbauer 2003a), ein Score mit einer Werteskala von 1 bis 3 gebildet, wobei 1 bzw. 3 dem niedrigsten bzw. höchsten sozio-ökonomischen Status zugeordnet war:

Elter keinen Berufsabschluss/ ungelernter Arbeiter

und

keine Angabe zum Schulabschluss, oder Elter ohne Schulabschluss oder mit Abschluss von Haupt-, Volks- oder polytechnischer Oberschule	Wert 1
Abitur	Wert 2
Hochschul-/Fachhochschulabschluss	Wert 3

Elter ist Facharbeiter, Beamter oder Angestellter im einfachen Dienst

und

ohne Schulabschluss	Wert 1
Abschluss von Haupt-, Volks-, polytechnischer Oberschule oder ohne Angabe	Wert 2
Abitur/Fachabitur oder Hochschul-/Fachhochschulabschluss	Wert 3

Elter ist Meister/ Leitender Angestellter/ Leitender Beamter

und

Ohne Schulabschluss/ keine Angaben/ anderer Abschluss von Haupt-, Volks-, polytechnischer Oberschule	Wert 2
Abitur/Fachabitur oder Hochschul-/Fachhochschulabschluss	Wert 3

Elter ist leitender Beamter/Angestellter, Selbständiger oder Freiberufler

und

Ohne Schulabschluss	Wert 2
mindestens Abschluss von Haupt-, Volks-, polytechnischer Oberschule oder keine Angaben zum Schulabschluss	Wert 3

Elter ist Hausfrau/ Hausmann

und

ohne Schulabschluss	Wert 1
Abschluss von Haupt-, Volks-, polytechnischer Oberschule	Wert 2
Abitur/Fachabitur oder Hochschul-/Fachhochschulabschluss	Wert 3

Elter ist arbeitslos

und

Ohne Schulabschluss/ohne Angabe, Abschluss von Haupt-, Volks-, polytechnischer Oberschule	Wert 1
Abitur/Fachabitur	Wert 2
Hochschul-/Fachhochschulabschluss	Wert 3

Elter ist in Ausbildung

und

Ohne Schulabschluss/ ohne Angaben	Wert 1
mindestens Abschluss von Haupt-, Volks-, polytechnischer Oberschule	Wert 2

Wenn jemand überhaupt keine Angaben zu Beruf und Schulabschluss gemacht hatte, oder die einzige Angabe Hausfrau/ Hausmann war, dann wurde sein sozioökonomischer Status als ´fehlender Wert´ beurteilt. Der sozioökonomische Status der Familie wurde dann durch Aufrundung des Mittelwerts aus den Status-Werten beider Eltern berechnet. Fehlte von einem Elter die Beurteilung des sozioökonomischen Status, so wurde der Wert des anderen Elters als Status der Familie verwendet.

9. Alter der Mutter bei Geburt des untersuchten Kindes: unterschieden in 4 Ausprägungen

A) <21 Jahre
B) 21-25 Jahre
C) 26-40 Jahre
D) >40 Jahre

10. Alter des Vaters bei Geburt des untersuchten Kindes: unterschieden in 4 Ausprägungen

A) <21 Jahre
B) 21-25 Jahre
C) 26-45 Jahre
D) >45 Jahre

11. Kaffeekonsum der Mutter während der Gravidität: unterschieden in 3 Ausprägungen

A) nein
B) 1-2 Tassen/d
C) >2 Tassen/d

12. Rauchen der Mutter während der Gravidität: unterschieden in 3 Ausprägungen

A) nein
B) 1-9 Zig./d
C) >9 Zig./d

13. Aktuelles Rauchen der Mutter: ja vs. nein

14. Aktuelles Rauchen des Vaters: ja vs. nein

15. Umzug im Jahr oder Vorjahr vor der Manifestation bzw. Studienteilnahme: ja vs. nein

16. Ein Elternteil nicht in der Familie: ja vs. nein

17. Anzahl der Kinder in der Familie: 3 Ausprägungen, 1, 2, >2

18. Anzahl älterer Geschwister: 3 Ausprägungen, 0, 1, >1

19. Geschlecht: männlich vs. weiblich

20. Alter bei Manifestation: 5 Ausprägungen, 0-4 Jahre

2.2. Statistische Methoden

2.2.1. Epidemiologische Assoziationsmaße: Relatives Risiko und Odds ratio

In der analytischen Epidemiologie werden zur Aufklärung der Ätiologie von Erkrankungen mögliche Einflussfaktoren für eine Erkrankung untersucht. Dabei werden Gruppen, die sich bezüglich eines Expositionsfaktors unterscheiden hinsichtlich des Auftretens eines interessierenden Ereignisses (z.B. eine Erkrankung) miteinander verglichen. Bei einer häufigen Erkrankung kann mittels einer prospektiven Kohorten-Studie - in diesem Studiendesign werden Personen mit und ohne Exposition rekrutiert - das relative Risiko für das Auftreten der Erkrankung für eine bestimmte Exposition im Vergleich zu Nicht-

Exposition als Quotient der Inzidenzen bzw. Risiken (Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten der Erkrankung, siehe Tab.2) unter Exposition und unter Nicht-Exposition geschätzt werden.

$$\begin{aligned}
 \text{Relatives Risiko} &= \frac{\text{Inzidenz unter Exposition}}{\text{Inzidenz unter Nicht-Exposition}} \\
 &= \frac{\text{Risiko unter Exposition}}{\text{Risiko unter Nicht-Exposition}} \\
 &= \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}
 \end{aligned}$$

Ist eine Erkrankung jedoch relativ selten, dann müsste die Fallzahl in einer Kohorten-Studie sehr hoch sein, um genügend Ereignisse beobachten zu können. Daher wären der Zeit- und Kostenaufwand der Studie erheblich. Aus diesem Grund ist bei einer seltenen Erkrankung zur Untersuchung von Einflussfaktoren das Design einer Fall-Kontroll-Studie ökonomischer (Breslow and Day, 1987). In diesem Studiendesign werden Fälle (erkrankte Personen) und Kontrollen (nicht erkrankte Personen) rekrutiert und dann retrospektiv deren Expositions faktoren erfasst. Relative Risiken lassen sich in diesem Fall-Kontroll-Design approximativ durch Odds ratios (OR: Chancenverhältnis, Quotenverhältnis, siehe Tab.2) schätzen (Mausner, 1985, Breslow and Day, 1987).

Tab.2: Darstellung der Gruppen bezüglich der beiden Merkmale Krankheit und Exposition

	Krankheit	
	Ja	Nein
Exposition	a	b
	c	d

$$\begin{aligned}
 \text{Odds ratio} &= \frac{\text{Odds für Erkrankung unter Exposition}}{\text{Odds für Erkrankung unter Nicht-Exposition}} \\
 &= \frac{\text{Odds für Exposition bei Erkrankung}}{\text{Odds für Exposition bei Nicht-Erkrankung}} \\
 &= \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \times d}{b \times c}
 \end{aligned}$$

Nimmt die OR Werte größer als eins an, dann spricht dies für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Exposition mit dem fraglichen Risikofaktor. Bei Werten kleiner als eins kann von einem protektiven Effekt gesprochen werden. Das heißt, dass bei Exposition mit dem Faktor das Risiko für die Krankheit geringer ist als ohne Exposition. Eine OR von eins besagt, dass kein Zusammenhang zwischen fraglichem Risikofaktor und der Erkrankung nachweisbar ist. Signifikante Konfidenzintervalle für die Odds ratio schließen den Wert eins nicht ein.

2.2.2. Confounder und Effektmodifikatoren

In einer Untersuchung können stets viele Variable einen Einfluss auf die Zielvariable haben. Manche Variablen versucht man zu kontrollieren, indem man z.B. bei der Studienplanung beide Untersuchungsgruppen nach diesen Variablen matcht, oder durch Randomisierung eine gleiche Verteilung hinsichtlich der Variablen in beiden Gruppen herbeiführt.

Eine weitere Möglichkeit besteht auf der Ebene der Datenanalyse mittels der Methode des Stratifizierens. Hierbei wird eine Schichtung z.B. nach den Ausprägungen einer Störgröße durchgeführt und dann der mögliche Einfluss einer interessierenden Exposition auf eine Zielgröße (Auftreten einer Erkrankung) untersucht. Dabei wird zwischen Confounder und Effektmodifikatoren unterschieden. Wenn in einer Studie der Einfluss der Exposition E auf die Erkrankung K untersucht werden soll, dann ist ein Confounder eine Variable C, die mit der „unabhängigen“ Exposition E und der Erkrankung K korreliert ist, aber nicht den Zusammenhang zwischen E und K beeinflusst (Abb.1). Nach Stratifizierung hinsichtlich eines Confounders sind die Odds ratios in den einzelnen Strata gleich, d.h. homogen. Diese können daher zu einer adjustierten Schätzung der Odds ratio zusammengefasst werden. Die Differenz zwischen adjustierter und nicht-stratifizierter, roher Odds ratio spiegelt den Einfluss des Confounders wider (Breslow and Day, 1987).

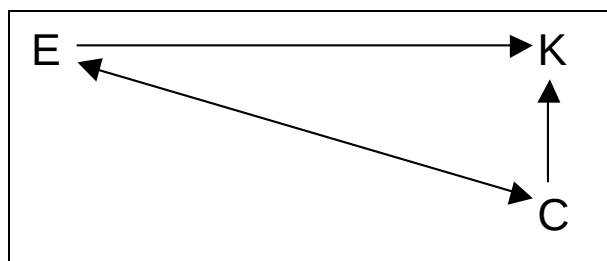


Abb.1: Darstellung der Wirkungen von Exposition (E) und Confounder (C) auf die Erkrankung (K)

Ein Effektmodifikator dagegen nimmt Einfluss auf den Zusammenhang zwischen Exposition E und Erkrankung K, der sich auf den verschiedenen Strata unterschiedlich auswirkt. Somit sind die Odds ratios der Strata ebenfalls verschieden. In diesem Fall lassen sich statistisch Interaktionen beschreiben, bei einem Confounder lägen dagegen keine Interaktionen vor.

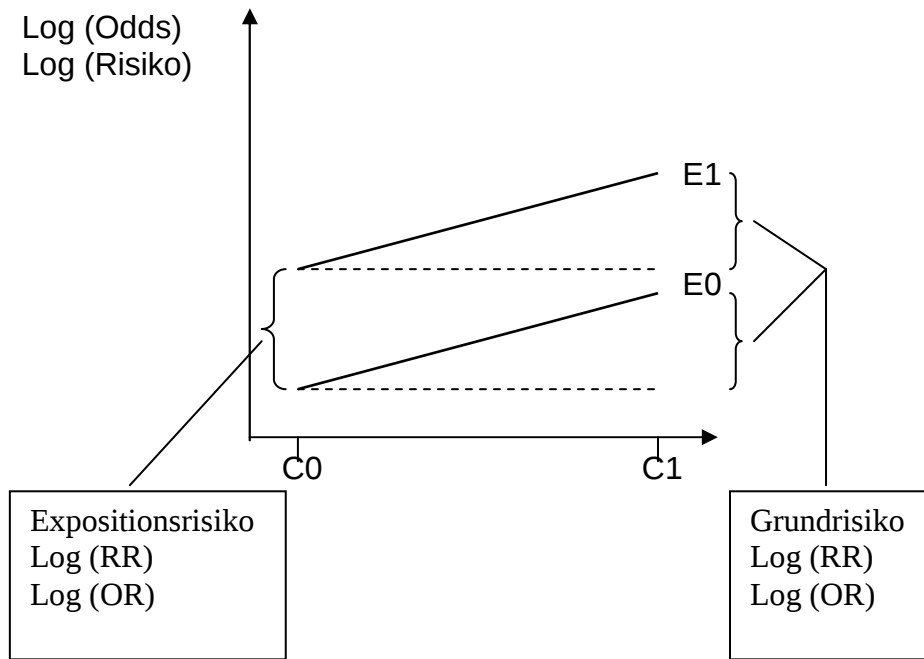


Abb.2: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Exposition (E_0 : ohne Exposition, E_1 : unter Exposition) und Erkrankungsrisiko ($\log(\text{Odds})$) unter Berücksichtigung einer Störgröße C als Confounder (C_0, C_1)

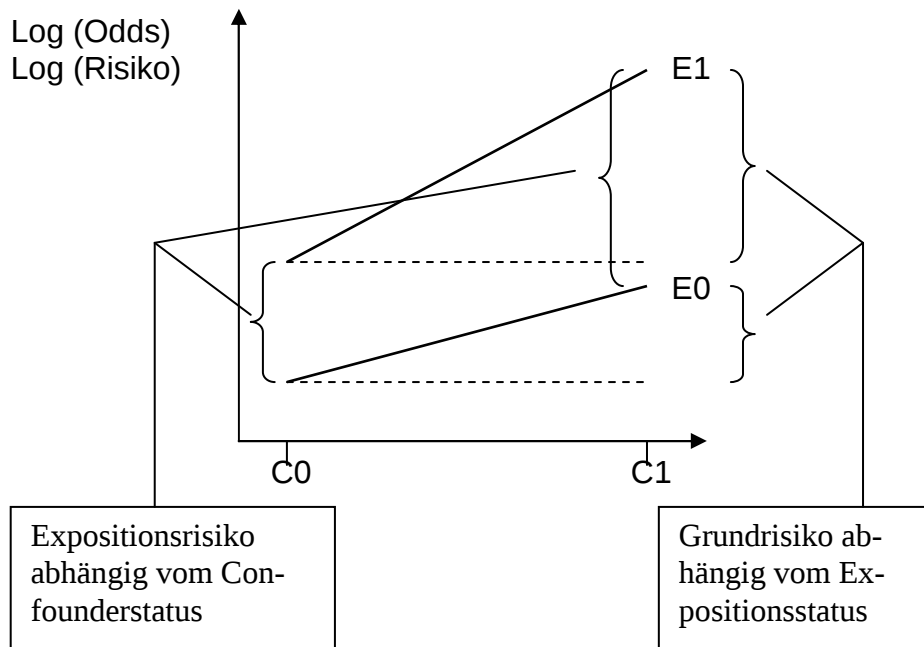


Abb.3: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Exposition (E_0 : ohne Exposition, E_1 : unter Exposition) und Erkrankungsrisiko ($\log(\text{Odds})$) unter Berücksichtigung einer Störgröße C als Effektmodifikator (C_0, C_1)

In den Abbildungen 2-3 sind Confounder und Effect modifier dargestellt. In Abb.2 sind zwei „parallel verlaufende Geraden“ dargestellt. Dies bedeutet, dass der Einfluss der Exposition E auf die Erkrankung unabhängig von der Ausprägung der Variablen C ist, die Variable C ist ein Confounder. In Abb.3 dagegen wird der Einfluss der Exposition E auf die Erkrankung durch die Ausprägung der Störgröße C moduliert; die „Geraden“ verlaufen nicht parallel zueinander. Hierbei stellt die Störgröße C einen Effektmodifikator dar.

2.2.3. Deskriptive Analysen und logistische Regressionsanalysen

Mit Hilfe von univariaten deskriptiven Analysen wurden die Häufigkeiten der Risikofaktoren für die Fall- und Kontrollgruppe berechnet. Um die Relevanz der Expositionsfaktoren auf das Diabetesrisiko zu beurteilen, wurden zunächst in univariaten, logistischen Regressionsmodellen Odds ratios mit entsprechenden Konfidenzintervallen geschätzt (Breslow and Day, 1987). Da sich die Altersverteilung bei Fällen und Kontrollen unterschied und das Diabetesrisiko auch unter 5 Jahren altersabhängig ist (EURODIAB ACE Study Group 2000), erfolgten die Odds ratio-Schätzung für die einzelnen untersuchten Einflussfaktoren adjustiert für die Faktoren Alter und Geschlecht. Möglicherweise wird jedoch die Beziehung zwischen einer Exposition und der Diabeteserkrankung durch weitere Einflussgrößen beeinflusst. Diesem Umstand kann man durch Stratifizierung (Schichtung) des Datenmaterials (siehe 2.2.2.) oder Anwendung der multivariaten logistischen Regressionsanalyse Rechnung tragen. Durch die simultane Berücksichtigung der relevanten Variablen in Regressionsmodellen erfolgt die Schätzung der Odds ratios adjustiert und bereinigt von Störeinflüssen (Wahrendorf, 1993). Da eine stratifizierte Analyse nur bei der Untersuchung von wenigen Kovariablen sinnvoll ist, wurden in dieser Arbeit zur Berücksichtigung von Confounding multivariate logistische Regressionsmodelle verwendet (Breslow and Day, 1987). Auch diese multivariaten Modelle wurden jeweils für Alter und Geschlecht adjustiert.

Die Einflussfaktoren wurden zunächst in einer Selektionsprozedur auf eine relevante Anzahl reduziert und dann erneut einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse unterzogen. Die Selektionsprozedur wurde dabei vorwärts bzw. rückwärts durchlaufen und schloss alle Faktoren aus, deren Irrtumswahrscheinlichkeit für die Likelihood-Ratio-Statistik größer als 0,2 war. Die entstandenen reduzierten Modelle wurden mit Hilfe eines verallgemeinerten Likelihood-basierten Bestimmtheitsmaßes R^2 und einem Goodness-of-Fit-Test hinsichtlich der Anpassungsgüte an die Daten überprüft (Nagelkerke, 1991, Breslow and Day, 1987).

Die beiden Variablen Stilldauer und Alter bei Einführung von Flaschennahrung weisen naturgemäß eine starke Abhängigkeit auf (vgl. 3.3). Wenn eine Mutter das Kind in der Säuglingszeit abstillte, dann hatte sie das Kind in der Regel mit Flaschennahrung weiterernährt. Da in der Studie jedoch die Gesamtstilldauer und nicht die Zeit der ausschließlichen Muttermilchernährung erfasst wurde, kann es einen Zeitraum gegeben haben, in dem das Kind sowohl Muttermilch, als auch Flaschennahrung bekommen hatte. Mit zunehmendem Alter des Kindes wird die Wahrscheinlichkeit größer, dass es zusätzlich mit Flaschennahrung ernährt wird. Aus diesen Überlegungen heraus wurden getrennte Modelle für die Variablen Stilldauer und Alter bei erster Flaschennahrung berechnet. Für die Variablen Stilldauer, Alter bei erster Flaschennahrung und Kuhmilchkonsum vor Manifestation wurden zusätzlich Trend-Tests durchgeführt.

Für die relevanten Expositionsfaktoren in den erhaltenen „Endmodellen“ wurden anschließend Likelihood-Ratio- und Wald- χ^2 -Statistiken berechnet und multivariat adjustierte Odds ratios und zugehörige Konfidenzintervalle geschätzt.

Für alle Tests in den logistischen Regressionsanalysen - abgesehen von den schrittweisen Prozeduren - wurde ein Signifikanzniveau von 5% gewählt, Konfidenzintervalle wurden zum Vertrauensniveau von 95% geschätzt.

Die statistische Auswertungen erfolgten mit dem Statistik-Programmpaket SAS (SAS for Windows, Release 8, SAS Institut, Cary, N.C., USA).

2.2.4. Datenschutz und Ethikkommission

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität und dem Landesdatenschutzbeauftragten von Nordrhein-Westfalen genehmigt.

3. Ergebnisse

3.1. Response-Raten

Der Studienzentrale wurden im Zeitraum von Juli 1992 bis Dezember 1995 1151 neu diagnostizierte Typ 1-Diabetiker gemeldet, welche die oben genannten Kriterien für die Definition der Fälle für die Studienteilnahme erfüllten. Für 1069 diabetische Kinder wurden den Kliniken Fragebögen zur Weiterleitung an die betroffenen Familien zugesandt. Die Kliniken ihrerseits reichten 904 Fragebögen an die Fall-Familien weiter. Die Studienzentrale bekam insgesamt von 760 Familien verwendbare Fragebögen zurückgesendet. Den teilnehmenden Fall-Familien wurden 1397 Fragebögen für die Umgebungs-kontrollen zugeschickt. Davon erreichten 630 ausgefüllte Bögen die Studienzentrale und standen der Analyse zur Verfügung (Tab.3).

Tab.3: Teilnehmeraten bei Fällen und Umgebungs-Kontrollen

	Fälle	Kontrollen
Typ 1-Diabetiker, 07.92 – 12.95	1151	
ausgesandte Fragebögen	1069 (92,9%)	1397
von Kliniken weitergereichte Fragebögen	904 (78,5% bzw. 84,6%)	
für Analyse verfügbare Fragebögen	760 (84,1% bzw. 71,1%)	630 (45,1%)

3.2. Alters- und Geschlechtsverteilung

An der Studie nahmen 760 Kinder mit Typ 1-Diabetes und 630 Kontrollkinder ohne Typ 1-Diabetes teil.

In beiden Gruppen war die Anzahl der Jungen größer als die der Mädchen (Abb.4). Die Geschlechtsverteilungen bei Fall- und Kontrollkindern unterschieden sich nicht ($p = 0,345$)

Außer in der Altersgruppe unter 1 Jahr lag in allen Altersgruppen die absolute Teilnehmerzahl an Typ 1-Diabetikern höher als die der Kontrollkinder. Während die Besetzung der Altersgruppen zwei, drei und vier Jahre ähnlich ausfällt, ist in den jüngeren Gruppen eine Abnahme der Gruppenstärke zu verzeichnen. Die Altersverteilung bei diabetischen Kindern und Kontrollkindern unterscheidet sich tendenziell ($p = 0,052$). Unterschiede finden sich in den beiden jüngsten Altersgruppen, während die Anteile von Fällen und Kontrollen in den Altersgruppe von 2 bis 4 Jahren ähnlich sind (Abb.5). Das mittlere Alter von Kontroll- und Fallkinder unterscheidet sich jedoch nicht. Das mittlere Alter von Fällen und Kontrollen lag bei 2,50 (SD 1,17) bzw. 2,52 (SD 1,19) Jahren.

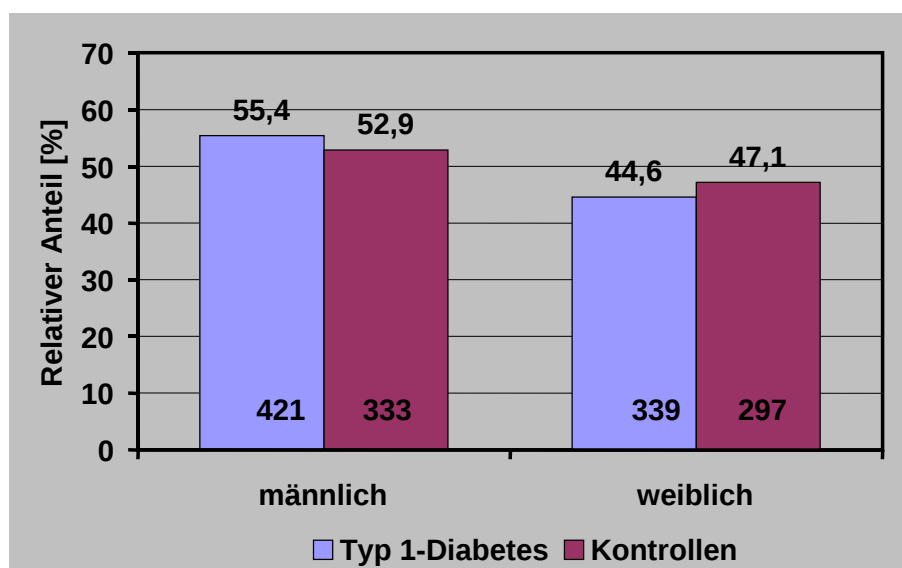


Abb.4: Geschlechtsverteilung bei Typ 1-diabetischen Kindern und Kontrollkindern

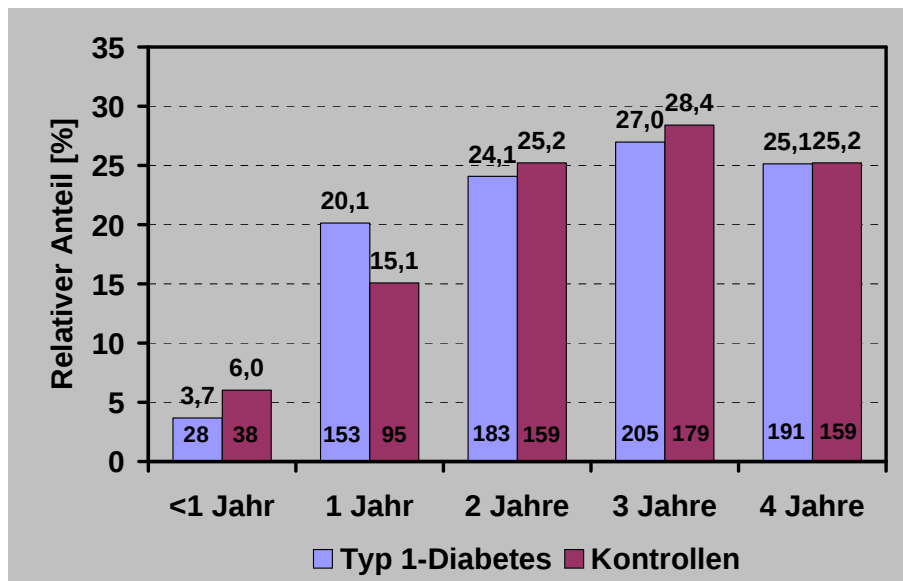


Abb.5: Altersverteilung bei Typ 1-diabetischen Kindern und Kontrollkindern

3.3. Korrelation zwischen Stilldauer und Alter bei erster Flaschen-nahrung

Die Rang-Korrelation nach Spearman betrug zwischen den beiden Variablen Stilldauer und Alter bei erster Flaschennahrung $r = 0,857$ ($p = 0,001$).

3.4. Deskriptive Analyse und univariate logistische Regression

In der univariaten logistischen Regressionsanalyse (Tab.4) zeigte die Stilldauer einen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,001$) mit Typ 1-Diabetes. In beiden Untersuchungsgruppen wurden die meisten Kinder mindestens fünf Monate lang gestillt. In der Kontrollgruppe waren es mit 44% mehr Kinder als in der Gruppe der Typ 1-Diabetiker, bei denen nur 33% mindestens fünf Monate lang gestillt wurden. Auffällig war hier, dass unter den Typ 1-Diabetikern viele Kinder (28%) kürzer als zwei Wochen gestillt wurden, in der Kontrollgruppe dagegen nur 21%. Ein Vergleich zwischen den vier Gruppen unter-

schiedlicher Stilldauer ergab einen protektiven Effekt mit der Länge der Stilldauer. Bei einer Stilldauer von 7 Wochen bis 4 Monate und einer Stilldauer von ≥ 5 Monaten waren die Odds ratios signifikant verschieden von 1 ($p = 0,023$; $p = 0,001$), das Diabetesrisiko war um 31% bzw. 44% vermindert. Der Trendtest belegte eine signifikante „Dosis-Wirkungs-Beziehung“ für die Stilldauer ($p = 0,012$).

Ein ähnliches Ergebnis hatte die Analyse des Alters bei Einführung von Flaschennahrung. Der Trendtest zeigte auch hier eine signifikante „Dosis-Wirkungs-Beziehung“ ($p = 0,014$). Das Diabetesrisiko sank bei einem späteren Beginn der Flaschenernährung. Die Odds ratio des Zeitintervalls ≥ 5 Monate (0,57) war signifikant kleiner als 1 ($p = 0,001$) und entsprach einer 43%-igen Risikoreduktion. Auch die Einführung der Flaschenersatznahrung im Lebensalter von 7 Wochen bis 4 Monaten war mit tendenziell 27% niedrigerem Diabetesrisiko assoziiert. Bei Betrachtung der Expositionshäufigkeiten erhalten von den Typ 1-Diabetikern besonders viele Kinder nach weniger als zwei Wochen (33%), oder erst nach vier Monaten (29%) eine Ernährung über die Flasche. Die meisten Kontrollkinder (40%) erhielten erst nach dem vierten Monat Flaschennahrung.

Die Art der Flaschennahrung im ersten Lebensjahr war dagegen kein signifikanter Risikofaktor, obgleich das Diabetesrisiko bei Gabe von üblicher Fertigmilch im ersten Lebensjahr tendenziell erhöht war ($OR = 1,38$; $p = 0,064$). In beiden Untersuchungsgruppen war der Hauptanteil bei der Art der Flaschennahrung die Fertigmilch. 534 Typ 1-Diabetiker (71%) und 405 Kontrollkinder (64%) hatten Fertigmilch in ihrer Flasche.

Wenn das Alter bei Einführung fester Nahrung ≥ 5 Monate betrug, dann war das Diabetesrisiko signifikant um 32% verringert ($OR = 0,68$; $p = 0,001$). Von den Typ 1-Diabetikern waren 57% jünger als fünf Monate, als sie erstmalig feste Nahrung erhielten, während 53% der Kontrollkinder mindestens fünf Monate alt oder älter waren. Der Kuhmilchkonsum vor der Krankheitsmanifestation war ebenfalls ein signifikanter Einflussfaktor. Im Trendtest zeigte sich eine „Dosis-Wirkungs-Beziehung“ ($p = 0,0435$). Eine tägliche Kuhmilchaufnahme von mindestens 200 ml/d vor der Krankheitsmanifestation, war mit einer 31%-igen Risikoreduktion assoziiert ($p = 0,021$). In beiden Untersuchungsgruppen erhielten die meisten Kinder mindestens 200 ml/d. In der

Kontrollgruppe waren es mit 52% mehr Kinder als bei den Typ 1-Diabetikern (47%).

Wenn ein Familienmitglied Typ 1-Diabetes hatte, so war das Risiko für einen Typ 1-Diabetes signifikant um den Faktor 11,4 erhöht ($p = 0,001$). 10% der Typ 1-Diabetiker hatten einen Verwandten, der ebenfalls Typ 1-Diabetes hatte. In der Kontrollgruppe hatte nur 1% der Kinder einen entsprechend erkrankten Verwandten. Ein familiärer Typ-2-Diabetes hatte hingegen keinen nachweisbaren Einfluss auf das Typ 1-Diabetesrisiko. Von den Typ 1-Diabetikern hatten 23% und in der Kontrollgruppe 19% einen Verwandten mit Typ-2-Diabetes.

Ein höherer sozioökonomischer Status war dagegen mit einem verminderten Typ 1-Diabetesrisiko assoziiert. Im Vergleich zum niedrigsten sozialen Status waren die Odds ratios für den mittleren und höchsten Status signifikant kleiner als 1 ($p = 0,001$). In der Gruppe mit hohem sozioökonomischem Status befanden sich 57% der Kontrollkinder und 46% der Kinder mit Typ 1-Diabetes. Einen niedrigen Status hatten insgesamt wenig Kinder, 7% der Typ 1-Diabetiker und 2% der Kontrollkinder.

Die meisten Kinder dieser Untersuchung hatten erwartungsgemäß Mütter, deren Alter bei Geburt des Kindes zwischen 26 und 40 Jahren lag. Die Kinder ohne Typ 1-Diabetes hatten mit 75% häufiger eine Mutter in diesem Alter als Kinder mit Typ 1-Diabetes, bei denen der Prozentsatz bei 68% lag. Kinder jüngerer Mütter hatten ein signifikant höheres Diabetesrisiko. Im Vergleich zur Altersgruppe 26-40 Jahre waren die Odds ratios für die Altersintervalle ≤ 20 Jahre bzw. 21 bis 25 Jahre bei 1,87 (0,026) bzw. 1,30 ($p = 0,046$). Das Diabetesrisiko war also um knapp 90% bzw. 30% erhöht. Der Einfluss für die Altersgruppe > 40 Jahre ($OR = 1,35$) war nicht signifikant, möglicherweise aufgrund der sehr geringen Fallzahlen.

In beiden Untersuchungsgruppen waren die meisten Väter bei Geburt des Kindes zwischen 26 und 45 Jahren alt, wobei die Gruppe der Typ 1-Diabetiker prozentual kleiner war, 81% gegenüber 86%. Die Typ 1-Diabetiker hatten häufiger Väter im Alter zwischen 21 und 25 Jahren. Ein Alter des Vaters zwischen 21 und 25 Jahren bei Geburt des Kindes war mit einer signifikanten Risikoerhöhung assoziiert ($OR = 1,47$; $p = 0,020$). Auch für die Altersgruppen ≤ 20 Jahre und > 45 Jahre waren die Odds ratios größer als

1,3; vermutlich aufgrund der geringen Fallzahlen in diesen Altersgruppen erwies sich der Einfluss allerdings als nicht signifikant.

Das aktuelle Rauchen des Vaters war ein weiterer signifikanter Risikofaktor ($p = 0,017$). Insgesamt waren in beiden Gruppen etwas mehr Nichtraucher (58 bzw. 64%). Unter den Vätern der Typ 1-Diabetiker befanden sich mit einem Anteil von 42% mehr Raucher als unter den Vätern nicht-diabetischer Kinder, bei ihnen betrug der Anteil 36%. Die meisten Mütter der Kinder beider Gruppen hatten während der Schwangerschaft (85 bzw. 86%) und zum Zeitpunkt der Untersuchung (72 bzw. 73%) nicht geraucht. Ein Hinweis auf eine Risikoerhöhung fand sich für das Rauchen von mehr als 10 Zigaretten pro Tag der Mutter während der Schwangerschaft, wenn auch der Effekt nicht signifikant war ($OR = 1,62$; $p = 0,153$). Der Kaffeeconsum der Mutter während der Gravidität hatte ebenso wie Umzüge im Zweijahreszeitraum vor der Krankheitsmanifestation keinen nachweisbaren Einfluss auf das Diabetesrisiko. Etwa die Hälfte aller Mütter tranken 1-2 Tassen Kaffee pro Tag, jeweils ein Viertel der Mütter trank dagegen gar keinen oder mehr als zwei Tassen pro Tag. Von einem Umzug betroffen waren 19% der Fall-Familien und 17% der Kontroll-Familien. Ein tendenziell erhöhtes Diabetesrisiko zeigte sich für Kinder, die nur mit einem Elternteil zusammenlebten ($OR = 1,51$; $P = 0,069$). Betroffen waren hiervon 8% der Kinder mit Typ 1-Diabetes und 5% der Kontroll-Kinder. Für weitere Aspekte der familiären Situation, wie Anzahl der Kinder in der Familie und die Anzahl älterer Geschwister (also die Geburtenreihenfolge) fand sich keine Assoziation zum Diabetesrisiko. In den meisten Familien waren ein bis zwei Kinder in der Familie. In beiden Untersuchungsgruppen hatte die Index-Person dabei überwiegend keine älteren Geschwister (55% bzw. 54%) und zu etwa 1/3 ein älteres Geschwisterkind.

Tab.4: Ergebnisse der Deskription und der univariaten logistischen Regression										
Risikofaktor		Fälle			Kontrollen			Univariate logistische Regression*		
		N	n	%	N	n	%	n	pL/pW	Odds ratio (95%-KI)*
Gesamte Stildauer		760			630			0	0,001	
	< 2 Wochen		214	28,2		134	21,3			1
	2 - < 7 Wochen		147	19,3		83	13,2		0,490	1,13 (0,79-1,60)
	7 Wo - 4Mo		146	19,2		134	21,3		0,023	0,69 (0,50-0,95)
	>= 5 Mo		253	33,3		279	44,3		0,001	0,56 (0,43-0,74)
Alter bei Einführung von Flaschennahrung		758			630			2	0,001	
	< 2 Wochen		247	32,6		160	25,4			1
	2 - < 7 Wochen		148	19,5		91	14,5		0,757	1,05 (0,76-1,47)
	7 Wo – 4 Mo		141	18,6		126	20,0		0,051	0,73 (0,54-1,00)
	>= 5 Mo		222	29,3		253	40,2		0,001	0,57 (0,43-0,74)
Art der Flaschennahrung im ersten Lebensjahr		750			629			11	0,077	
	keine		78	10,4		80	12,7			1
	milchproteinfrei		21	2,8		24	3,8		0,654	0,86 (0,44-1,67)
	hypoallergen		61	8,1		63	10,0		0,922	0,98 (0,61-1,57)
	Fertigmilch		534	71,2		405	64,4		0,064	1,38 (0,98-1,93)
	Kuhmilch		56	7,5		57	9,1		0,897	1,03 (0,64-1,68)
Alter bei Einführung von fester Nahrung		751			625			14	0,001	
	<= 4 Mo		427	56,9		296	47,4			1
	>= 5 Mo		324	43,1		329	52,6		0,001	0,68 (0,55-0,84)
Kuhmilchkonsum (vor Manifestation)		757			629			4	0,044	
	Nein		151	20,0		105	16,7			1
	< 200 ml/d		253	33,4		196	31,2		0,323	0,85 (0,61-1,18)
	>= 200 ml/d		353	46,6		328	52,1		0,021	0,69 (0,51-0,95)
Familiärer Typ 1-Diabetes		760			630			0	0,001	
	Nein		685	90,1		624	99,1			1
	ja		75	9,9		6	1,0		0,001	11,42 (4,93-26,45)
Familiärer Typ 2-Diabetes		760			630			0	0,138	
	nein		589	77,5		511	81,1			1
	ja		171	22,5		119	18,9		0,138	0,93 (0,75-1,15)

Tab.4 (Fortsetzung)

Risikofaktor		Fälle			Kontrollen			Univariate logistische Regression		
		N	n	%	N	n	%	n	pL/pW	Odds ratio (95%-KI)*
Sozioökonomischer Status		760			630			0	0,001	
	niedrig (1)		55	7,2		16	2,4			1
	mittel (2)		342	45,0		249	39,6		0,001	0.38 (0.21-0.69)
	hoch (3)		349	46,0		356	56,6		0,001	0.27 (0.15-0.48)
	missing		14	1,8		9	1,4		0,106	0.44 (0.16-1.19)
Alter der Mutter bei Geburt		748			617			25	0,043	
	26-40 Jahre		509	68,1		460	74,6			1
	21-25 Jahre		192	25,7		133	21,6		0,046	1,30 (1,01-1,68)
	<= 20 Jahre		41	5,5		20	3,2		0,026	1,87 (1,08-3,25)
	> 40 Jahre		6	0,8		4	0,7		0,646	1,35 (0.38-4,87)
Alter des Vaters bei Geburt		742			610			37	0,059	
	26-45 Jahre		599	80,7		527	86,4			1
	21-25 Jahre		115	15,5		68	11,2		0,020	1,47 (1,06-2,03)
	<= 20 Jahre		11	1,5		7	1,2		0,457	1.44 (0,55-3,75)
	> 45 Jahre		17	2,3		8	1,3		0,164	1,83 (0,78-4,29)
Kaffeekonsum der Mutter während Gravidität		746			625			19	0,851	
	nein		187	25,1		158	25,3			1
	1-2 Tassen		359	48,1		308	49,3		0,982	1,00 (0.77-1.30)
	>= 3 Tassen		200	26,8		159	25,4		0,653	1.07 (0.79-1.44)
Rauchen der Mutter während Gravidität		755			628			7	0,330	
	nein		645	85,4		539	85,8			1
	1-9 Zig./d		84	11,1		75	12,0		0,741	0.95 (0.67-1.32)
	>=10 Zig./d		26	3,4		14	2,2		0,153	1.62 (0.84-3.16)
Aktuelles Rauchen der Mutter		741			629			20	0,756	
	nein		532	71,8		457	72,7			1
	ja		209	28,2		172	27,3		0,756	1.04 (0.82-1.32)
Aktuelles Rauchen des Vaters		719			612			58	0,017	
	nein		415	57,7		392	64,1			1
	ja		304	42,3		220	35,9		0,017	1,31 (1,05-1,64)

Tab.4 (Fortsetzung)

Risikofaktor		Fälle			Kontrollen			Univariate logistische Regression		
		N	n	%	N	n	%	n	pL/pW	Odds ratio (95%-KI)*
Umzug im Jahr der Studienteilnahme od. den Jahren davor		752			614			24	0,360	
	nein		610	81,1		512	83,4			1
	ja		142	18,9		102	16,6		0,360	1,14 (0,86-1,51)
Ein Elternteil nicht in der Familie		759			630			1	0,069	
	nein		701	92,4		597	94,8			1
	ja		58	7,6		33	5,2		0,069	1,51 (0,97-2,35)
Anzahl der Kinder in der Familie		760			629			1	0,412	
	1		302	39,7		234	37,2			1
	2		333	43,8		299	47,5		0,238	0,87 (0,69-1,10)
	>=3		125	16,5		96	15,3		0,928	1,02 (0,74-1,39)
Anzahl älterer Geschwister		760			630			0	0,755	
	0		418	55,0		339	53,8			1
	1		250	32,9		219	34,8		0,521	0,93 (0,73-1,17)
	>=2		92	12,1		72	11,4		0,838	1,04 (0,74-1,46)

*: adjustiert für Alter (in Jahren) und Geschlecht

pL/pW: P-Werte der Likelihood-Ratio- bzw. der Wald-Statistik

95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

3.5. Schrittweise logistische Regression

Mit der schrittweisen logistischen Regression wurden, adjustiert für Alter und Geschlecht, im Verfahren der Rückwärtselimination und der Vorwärtsselektion Variablen ermittelt, deren Effekte eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,2 nicht überschritten. Aufgrund der hohen Korrelation zwischen der Stilldauer und dem Alter bei erster Flaschennahrung wurden (siehe 3.3) die schrittweisen Prozeduren jeweils in zwei Modellen durchgeführt:

Modell A: mit Stilldauer

Modell B: mit Alter bei 1.Flasche

Die Rückwärtselimination und die Vorwärtsselektion ergaben in beiden Modellen A und B die gleichen Faktoren (Tab.5 und 6). Dies waren:

Familiärer Typ 1-Diabetes

Stilldauer bzw. Alter bei erster Flaschennahrung

Sozialstatus

Kuhmilchkonsum

Alter bei Einführung von fester Nahrung

Tab.5: Ergebnisse der schrittweisen Selektionsprozeduren im Model mit Stilldauer, adjustiert für Alter und Geschlecht

Modell mit Stilldauer					
Rückwärtselimination*			Vorwärtsselektion*		
Schritt	Risikofaktor	pW	Schritt	Risikofaktor	pW
1	Familiärer Typ1-Diabetes	< 0,001	1	Familiärer Typ1-Diabetes	< 0,001
2	gesamte Stilldauer	< 0,001	2	gesamte Stilldauer	< 0,001
3	Sozialstatus	0,006	3	Sozialstatus	0,005
4	Kuhmilchkonsum	0,083	4	Kuhmilchkonsum	0,083
5	Alter bei Einführung von fester Nahrung	0,092	5	Alter bei Einführung von fester Nahrung	0,092
6	aktuelles Rauchen des Vaters	0,212	6	aktuelles Rauchen des Vaters	0,211
7	Alter des Vaters bei Geburt	0,289	7	Alter des Vaters bei Geburt	0,282
8	aktuelles Rauchen der Mutter	0,341	8	aktuelles Rauchen der Mutter	0,341
9	Rauchen der Mutter während Gravidität	0,313	9	Rauchen der Mutter während Gravidität	0,306
10	familiärer Typ2-Diabetes	0,426	10	Familiärer Typ2-Diabetes	0,426
11	Umzug im Jahr oder Vorjahr vor der Manifestation bzw. Studienteilnahme	0,436	11	Umzug im Jahr oder Vorjahr vor der Manifestation bzw. Studienteilnahme	0,436
12	Kaffeekonsum der Mutter während Gravidität	0,469	12	Kaffeekonsum der Mutter während Gravidität	0,469
13	ein Elternteil nicht in der Familie	0,621	13	ein Elternteil nicht in der Familie	0,620
14	Art der Flaschennahrung im 1.Lebensjahr	0,823	14	Art der Flaschennahrung im 1.Lebensjahr	0,823
15	Alter der Mutter bei Geburt	0,859	15	Alter der Mutter bei Geburt	0,858
16	Anzahl älterer Geschwister	0,949	16	Anzahl älterer Geschwister	0,949
17	Anzahl der Kinder in der Familie	0,963	17	Anzahl der Kinder in der Familie	0,963

*: Adjustiert für Alter und Geschlecht

pW: p-Wert der Wald-Statistik

Tab.6: Ergebnisse der schrittweisen Selektionsprozeduren im Model mit Alter bei erster Flaschennahrung, adjustiert für Alter und Geschlecht

Modell mit Alter bei 1.Flasche					
Rückwärtselimination*			Vorwärtsselektion*		
Schritt	Risikofaktor	pW	Schritt	Risikofaktor	pW
1	Familiärer Typ1-Diabetes	< 0,001	1	Familiärer Typ1-Diabetes	< 0,001
2	Alter bei erster Flaschennahrung	< 0,001	2	Sozialstatus	< 0,001
3	Sozialstatus	0,003	3	Alter bei Einführung von fester Nahrung	0,003
4	Kuhmilchkonsum	0,060	4	Kuhmilchkonsum	0,035
5	Alter bei Einführung von fester Nahrung	0,105	5	Alter bei erster Flaschennahrung	0,093
6	aktuelles Rauchen des Vaters	0,202	6	aktuelles Rauchen des Vaters	0,202
7	Alter des Vaters bei Geburt	0,303	7	Alter des Vaters bei Geburt	0,296
8	aktuelles Rauchen der Mutter	0,349	8	aktuelles Rauchen der Mutter	0,349
9	Rauchen der Mutter während Gravidität	0,323	9	Rauchen der Mutter während Gravidität	0,317
10	familiärer Typ2-Diabetes	0,390	10	Familiärer Typ2-Diabetes	0,390
11	Umzug im Jahr oder Vorjahr vor der Manifestation bzw. Studienteilnahme	0,438	11	Umzug im Jahr oder Vorjahr vor der Manifestation bzw. Studienteilnahme	0,438
12	Kaffeekonsum der Mutter während Gravidität	0,501	12	Kaffeekonsum der Mutter während Gravidität	0,501
13	ein Elternteil nicht in der Familie	0,531	13	ein Elternteil nicht in der Familie	0,530
14	Art der Flaschennahrung im 1.Lebensjahr	0,693	14	Art der Flaschennahrung im 1.Lebensjahr	0,692
15	Alter der Mutter bei Geburt	0,827	15	Alter der Mutter bei Geburt	0,827
16	Anzahl älterer Geschwister	0,968	16	Anzahl älterer Geschwister	0,968
17	Anzahl der Kinder in der Familie	0,956	17	Anzahl der Kinder in der Familie	0,956

*: Adjustiert für Alter und Geschlecht

pW: p-Wert der Wald-Statistik

3.6. Multivariate logistische Regression

Für die in den schrittweisen logistischen Regressionsprozeduren erhaltenen multivariaten Modellen wurden für die enthaltenen Einflussgrößen multivariat adjustierte Odds ratios geschätzt und zugehörige Likelihood-Ratio- bzw. Wald-Statistiken berechnet.

Modell A mit Stilldauer

Dieses multivariate logistische Modell mit Stilldauer zeigte gemessen an dem verallgemeinerten R^2 von 11,4% eine gute Datenanpassung. Auch der Goodness-of-Fit-Test bestätigte dies ($p = 0,691$). Im multivariaten Modell bestätigte sich der signifikante Einfluss der Stilldauer ($p = 0,018$), eines familiären Typ 1-Diabetes und des Sozialstatus auf das Diabetesrisiko (Tab.7). Insbesondere der Trendtest unterstrich eine Dosis-Wirkungsbeziehung für die Stilldauer ($p = 0,012$). Die multivariat adjustierten Odds ratio für einen familiären Typ 1-Diabetes entsprach der univariaten Schätzung, für die Stilldauer und den Sozialstatus ergaben sich abgeschwächte Effekte mit in Richtung 1 verschobenen Odds ratio-Schätzungen. Für eine mindestens fünfmonatige Stilldauer ergab sich ein 30%ige Risikoreduktion, ein höherer Sozialstatus war mit einer deutlichen Risikoreduktion assoziiert. Für den Kuhmilchkonsum zeigte zumindest der Trendtest einen signifikanten Einfluss auf das Diabetesrisiko an. Ein Kuhmilchkonsum von mindestens 200ml/d war tendenziell mit einer Risikoreduktion von ca. 25% assoziiert. Das Alter bei Einführung von fester Nahrung hatte, im Gegensatz zum univariaten Modell, keinen signifikanten Einfluss mehr auf das Diabetesrisiko (Tab.7).

Modell B mit Alter bei erster Flaschennahrung

Das multivariate logistische Modell mit Alter bei erster Flaschennahrung ergab ebenso eine gute Datenanpassung ($R^2 = 11,1\%$, Goodness-of-Fit-Test: $p = 0,399$). In gleicher Weise wie im Modell A mit Stilldauer bestätigte sich der signifikante Einfluss einer familiären Diabetesanamnese und des Sozialstatus auf das Diabetesrisiko. Für das Alter bei erster Flaschennahrung fand sich wie im univariaten Modell ein protektiver Effekt, der sich im Trendtest als signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung erwies ($p = 0,014$). Die Einführung der Flaschenersatznahrung erst nach dem fünften Lebensmonat war mit einer knapp 30%igen Risikoreduktion assoziiert. Die Odds ratio-Schätzungen für die übrigen Expositionen waren konsistent mit den Schätzungen aus dem Modell mit Stilldauer. Der Trendtest zum Kuhmilchkonsum zeigte nur tendenziell eine Dosis-Wirkungs-Beziehung an ($p=0,057$) (Tab.8).

Tab.7: Multivariat adjustierte Odds ratio-Schätzungen im Model A mit Stilldauer

Risikofaktoren	Ausprägung	Fälle (N = 749)		Kontrollen (N = 624)		Modell A mit Stilldauer	
		n	%	n	%	pL/pW*	Odds ratio* (95%-KI)
Familiärer Typ 1-Diabetes	nein	674	90,0	618	99,0	< 0,001	
	ja	75	10,0	6	1,0	< 0,001	11,67 (5,01 – 27,17)
gesamte Stilldauer						0,019	
	<2 Wochen	211	28,2	131	21,0		
	2 - <7 Wochen	145	19,4	82	13,1	0,318	1,20 (0,84 – 1,72)
	7 Wo - 4Mo	143	19,1	133	21,3	0,125	0,77 (0,55 – 1,08)
	>= 5 Mo	250	33,4	278	44,6	0,038	0,71 (0,52 – 0,98)
Sozialstatus (Score)						0,004	
	niedrig (1)	52	6,9	16	2,6		
	mittel (2)	338	45,1	245	39,3	0,008	0,45 (0,24 – 0,81)
	hoch (3)	345	46,1	354	56,7	0,001	0,35 (0,19 – 0,64)
	Missing	14	1,9	9	1,4	0,207	0,52 (0,19 – 1,44)
Alter bei Einführung von fester Nahrung						0,126	
	<=4 Monate	427	57,0	295	47,3		
	>= 5 Monate	322	43,0	329	52,7	0,126	0,83 (0,65 – 1,06)
Kuhmilchkonsum (vor Manifestation)						0,163	
	Nein	145	19,4	102	16,4		
	< 200 ml/d	252	33,6	195	31,3	0,589	0,91 (0,64 – 1,29)
	>= 200 ml/d	352	47,0	327	52,4	0,099	0,76 (0,55 – 1,05)

*: Adjustiert für Alter (in Jahren) und Geschlecht
pL/pW: p-Wert Likelihood-Ratio- bzw. der Waldstatistik
95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

Tab.8: Multivariat adjustierte Odds ratio-Schätzungen im Model B mit Alter bei erster Flaschennahrung

Risikofaktoren	Ausprägung	Fälle (N = 748)		Kontrollen (N = 624)		Modell B mit Alter bei erster Flaschennahrung	
		n	%	n	%	pL/pW*	Odds ratio* (95%-KI)
Familiärer Typ 1-Diabetes	nein	673	90,0	618	99,0	<0,001	
	ja	75	10,0	6	1,0	<0,001	11,63 (5,00 – 27,10)
Alter bei erster Flaschennahrung	<2 Wochen	244	32,6	157	25,2	0,062	
	2 - <7 Wochen	146	19,5	90	14,4	0,500	1,11 (0,80 – 1,58)
	7 Wo – 4 Mo	140	18,7	125	20,0	0,288	0,84 (0,60 – 1,16)
	>= 5 Mo	218	29,1	252	40,4	0,036	0,72 (0,52 – 0,98)
Sozialstatus (Score)	niedrig (1)	52	6,9	16	2,6	0,002	
	mittel (2)	338	45,1	245	39,3	0,008	0,44 (0,24 – 0,81)
	hoch (3)	345	46,1	354	56,7	0,001	0,34 (0,19 – 0,63)
	Missing	14	1,9	9	1,4	0,216	0,53 (0,19 – 1,46)
Alter bei Einführung Von fester Nahrung	<= 4 Monate	427	57,0	295	47,3	0,129	
	>= 5 Monate	322	43,0	329	52,7	0,129	0,83 (0,64 – 1,06)
Kuhmilchkonsum (vor Manifestation)	Nein	145	19,4	102	16,4	0,127	
	< 200 ml/d	252	33,6	195	31,3	0,468	0,88 (0,62 – 1,25)
	>= 200 ml/d	352	47,0	327	52,4	0,067	0,74 (0,53 – 1,02)

*: Adjustiert für Alter (in Jahren) und Geschlecht

pL/pW: p-Wert der Likelihood-Ratio- und Waldstatistik

95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

In den Abbildungen 6 bis 11 sind die Odds ratios der Einflussfaktoren aus den multivariaten Modellen zum Vergleich zwischen den uni- und multivariaten Modellen graphisch dargestellt. Insgesamt liegen die multivariat adjustierten Schätzungen der Odds ratios im Vergleich zu den univariaten OR-Schätzungen näher zur 1 hin, d.h. die Effekte der Einflussgrößen stellen sich in den multivariaten Modellen etwas abgeschwächt dar.

Die Stilldauer war im univariaten Modell in den Intervallen 7 Wochen bis 4 Monate und mindestens 5 Monaten signifikant, während sie im multivariaten Modell nur bei einer Stilldauer von mindestens 5 Monaten ein signifikanter protektiver Faktor war (Abb.6). Die Gabe von Flaschennahrung ab einem Alter von 5 Monaten war im univariaten und multivariaten Modell signifikant, mit Odds ratios kleiner eins (Abb.7). Der Milchkonsum vor der Krankheitsmanifestation hatte nur im univariaten Modell eine signifikante Odds ratio bei einer Milchmenge von mindesten 200ml/d (Abb.8). Der Risikofaktor familiärer Typ 1-Diabetes war signifikant in allen drei Modellen, mit ähnlichen Odds ratios (Abb.9). Die Odds ratios des sozioökonomischen Status war in allen drei Modellen für den mittleren und hohen Status signifikant (Abb.10). Die Odds ratio für das Alter bei Einführung fester Nahrung war für das Alter von mindestens 5 Monaten nur im univariaten Modell signifikant kleiner eins (Abb.11).

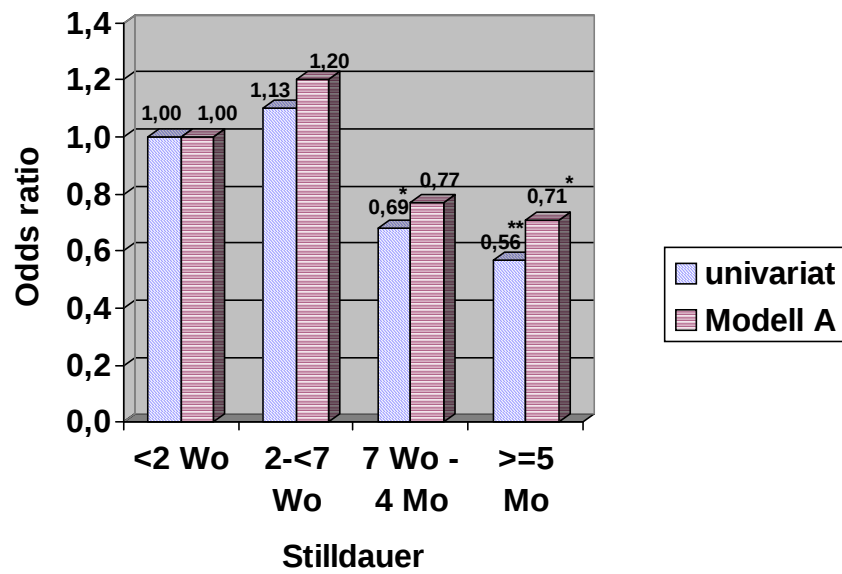


Abb.6: Odds ratio-Schätzungen für Stilldauer im univariaten Modell und im multivariaten Modell A (*:p<0,05; **:P<=0,001)

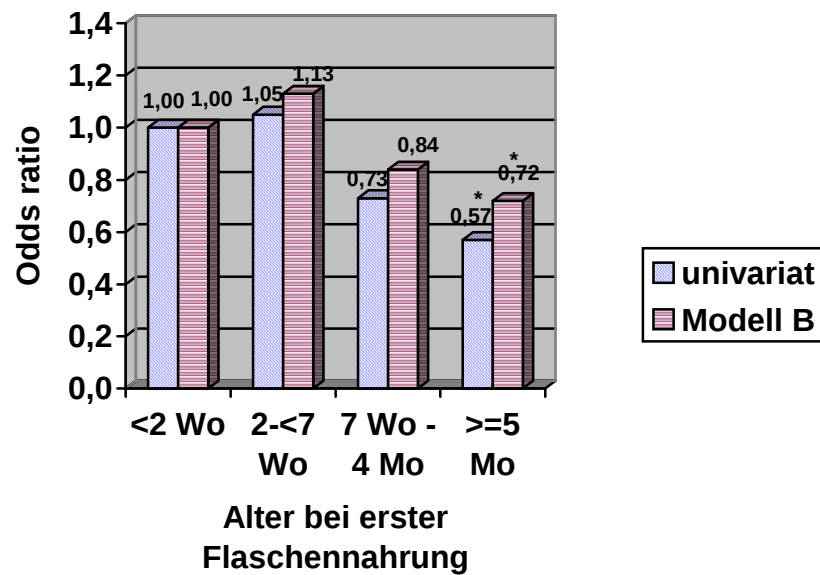


Abb.7: Odds ratio-Schätzungen für Alter bei erster Flaschennahrung im univariaten Modell und im multivariaten Modell B (*:p<0,05)

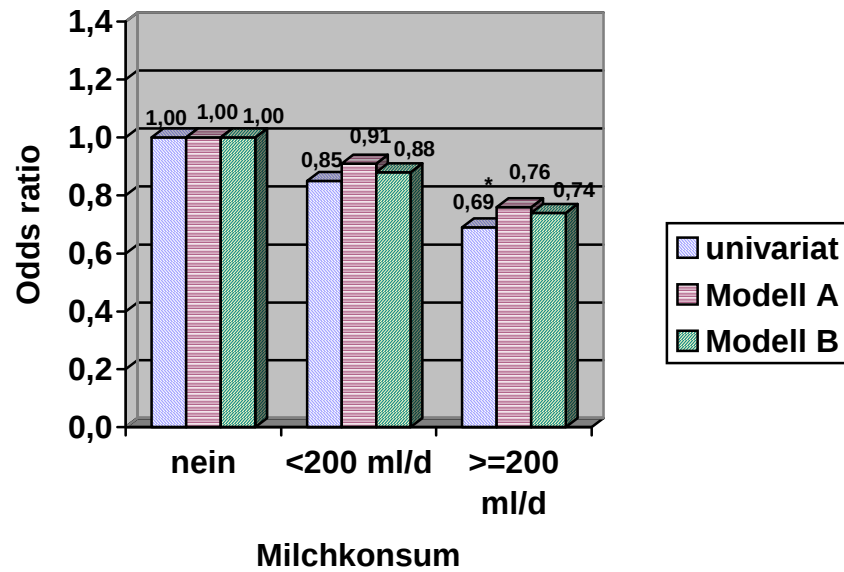


Abb.8: Odds ratio-Schätzungen für Milchkonsum vor Manifestation im univariaten Modell und in den multivariaten Modellen A und B (*:p<0,05)

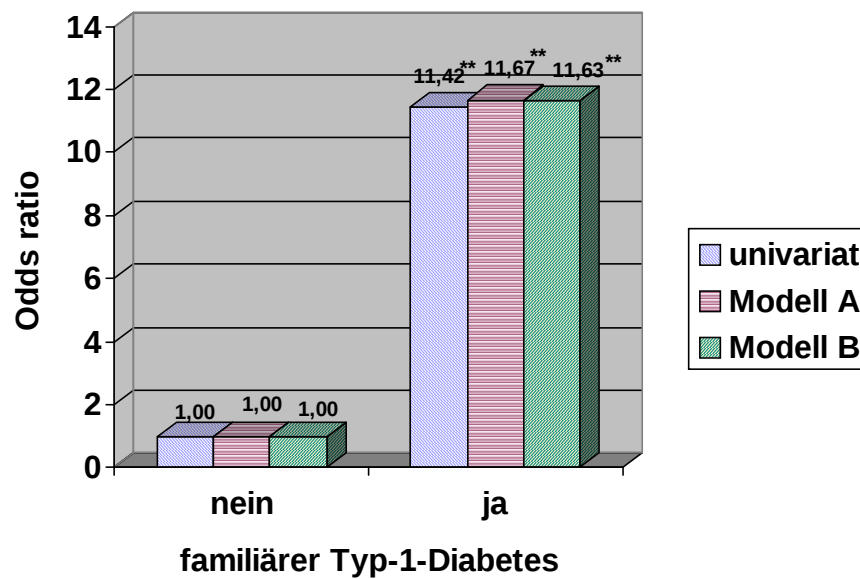


Abb.9: Odds ratio-Schätzungen für familiären Typ 1-Diabetes im univariaten Modell und in den multivariaten Modellen A und B (**:p<0,001)

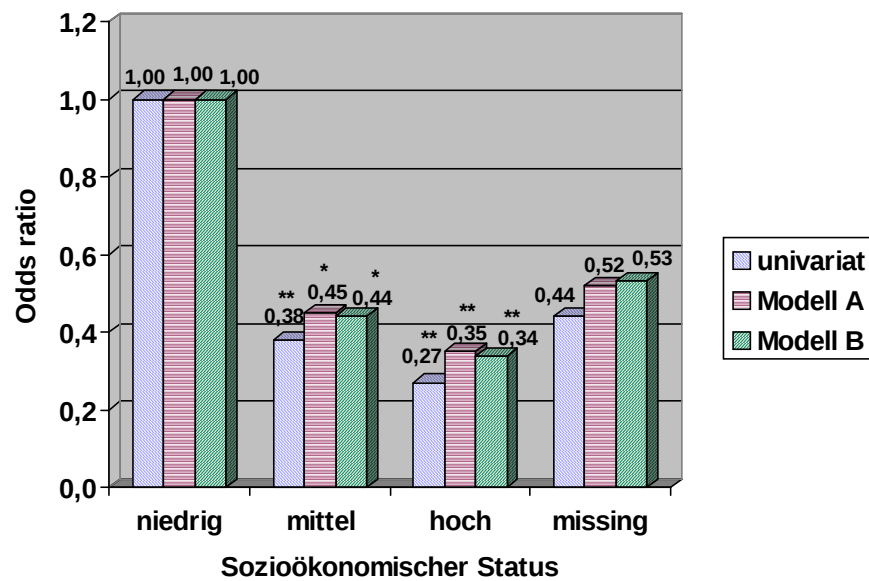


Abb.10: Odds ratio-Schätzungen für sozioökonomischen Status im univariaten Modell und in den multivariaten Modellen A und B (*:p<0,05; **:p<0,001)

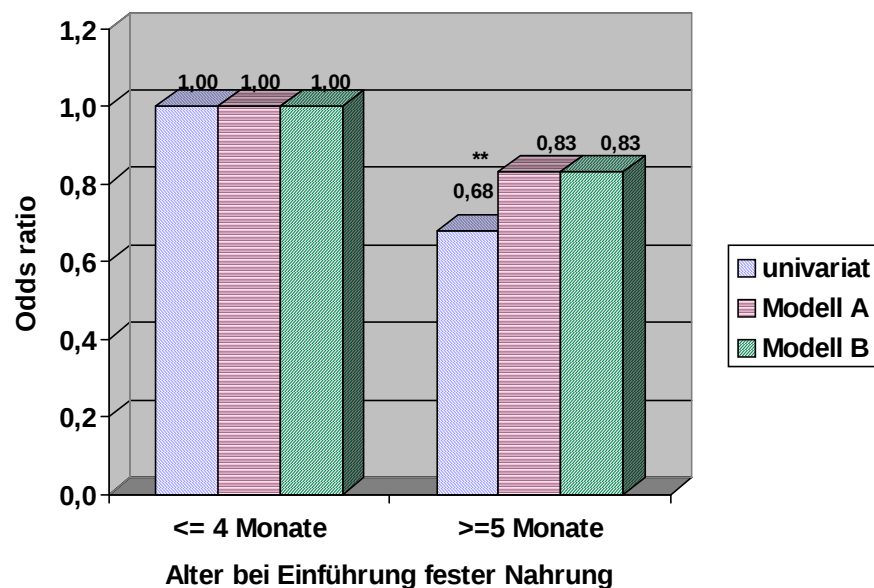


Abb.11: Odds ratio-Schätzungen für Alter bei Einführung fester Nahrung im univariaten Modell und in den multivariaten Modellen A und B (**:p=0,001)

4. Diskussion

4.1 Vollständigkeit der Inzidenz-Erfassung

Zur Beurteilung der Inzidenz-Erfassung auf Vollständigkeit lassen sich zwei Capture-Recapture-Analysen (Rosenbauer et al., 1999b) heranziehen. Im Baden-Württemberger Raum wurden im Jahr 1993 41 Kinder erfasst, welche neu an Typ 1-Diabetes erkrankten. Mit dieser Studie wurden in Baden-Württemberg im gleichen Zeitraum 37 Kinder erfasst, wobei 34 Kinder in beiden Studien vorkamen. Dies entspricht einem Erfassungsgrad von 82,9% (95%-KI: 79,8-86,3) für die ESPED-basierte Studie in Baden-Württemberg im Jahre 1993. Im Studienzeitraum 1993 bis 1995 wurden in der Düsseldorfer Region 39 neu erkrankte Kinder unter 5 Jahren mit Typ 1-Diabetes durch das klinikbasierte ESPED-System gezählt. Im Vergleich dazu meldeten niedergelassene Ärzte 27 Kinder. Davon waren 23 Kinder in beiden Systemen erfasst. Der Erfassungsgrad für die ESPED-basierte Studie betrug dabei 85,2% (95%-KI: 59,0-93,9). Für die bundesweite Erfassung inzidenter Diabetesfälle kann also eine Vollständigkeit von ca. 85% angenommen werden.

Die Fragebögen hatten für die Fall-Gruppe einen Rücklauf von 71,1%. Berücksichtigt man den Inzidenz-Erfassungsgrad und die Rücklaufquote der Fragebögen, dann lässt sich schätzen, dass von etwa 60% der neu erkrankten Typ 1-Diabetiker unter 5 Jahren, die Daten zur Säuglingsernährung, erfasst wurden. Dieses Ergebnis kann als zufrieden stellend bewertet werden, denn die untersuchten Fälle sollen repräsentativ für die gesamte Fallgruppe sein, da dadurch die Güte der Risiko-Abschätzung mittels Odds ratio steigt.

4.2 Studiendesign

Die vorliegende Studie hat ein Fall-Kontroll-Design mit retrospektiver Datenerfassung. Dieses Verfahren ist bei relativ seltenen Erkrankungen ökonomisch. Bei einer geschätzten bundesweiten erfassungskorrigierten Inzidenz von 9,53 pro 100000 Personenjahre (Rosenbauer et al., 1999b) müssen in

einer prospektiven Studie erheblich mehr Personen über einen längeren Zeitraum erfasst werden, um auf vergleichbare Gruppengrößen wie in dieser Studie zu kommen. Weiterhin kann auch der zeitliche Aufwand pro Person deutlich höher sein, wenn wiederholte Datenerhebungen den Verlauf dokumentieren sollen, während in einer retrospektiven Erfassung eine einmalige Fragebogenaktion mit einem geringeren Zeitaufwand einen vergangenen Zeitraum beschreiben kann. Vorteilhaft ist weiterhin, dass durch einen relativ kurzen Beobachtungszeitraum mögliche Kohorteneffekte, wie sie z.B. beim Stillverhalten auftreten können, gering gehalten werden. Mögliche Nachteile des vorliegenden Studien-Designs können sich durch Bias-Probleme ergeben (siehe unten).

4.2.1 Teilnahmequoten von Fällen und Kontrollen

Der Fragebogenrücklauf betrug bei den Fall-Familien 71% und bei den Kontroll-Familien dagegen nur 45%. Dadurch, dass die Personen nicht direkt angesprochen werden konnten, sondern die Fall-Familien durch behandelnde Ärzte und die Kontroll-Familien wiederum durch die Fall-Familien, war die Teilnahme auch von der Kommunikation zwischen den beteiligten Personen abhängig. Eltern erkrankter Kinder haben ein gewisses Eigeninteresse an der Erforschung der Krankheit ihres Kindes. Dieses Interesse motiviert zu einer Bereitschaft den Fragebogen auszufüllen, oder mögliche Kontroll-Familien anzusprechen, sich ebenfalls an der Untersuchung zu beteiligen. Unter den Fall-Familien befanden sich mehr als doppelt so viele interessierte Familien als desinteressierte Familien ohne Bereitschaft zur Teilnahme. Insofern beteiligte sich die Mehrheit der von Typ 1-Diabetes betroffenen Familien mit Kindern im Erkrankungsalter unter 5 Jahren. Mögliche Kontroll-Familien sind selbst nicht von der Erkrankung betroffen und haben dadurch zunächst auch weniger Eigeninteresse an der Erforschung der Krankheit. Sie mussten wahrscheinlich zum Teil durch die betreffenden Fall-Familien motiviert werden. Es liegen nur Informationen zu der Menge ausgegebener Kontroll-Fragebögen und den tatsächlich erfolgten Rücklauf vor. Jede teilnehmende

Fall-Familie hatte zwei weitere Fragebögen erhalten mit der Bitte um Weitergabe an zwei Familien aus ihrem Umfeld. Da keine Informationen über die tatsächlich angesprochenen Kontroll-Familien vorliegen, sind die genannten 45% keine Angabe zur Teilnahmebereitschaft unter den potentiellen Kontroll-Familien, sondern das Resultat aus der Teilnahmebereitschaft und der tatsächlich erfolgten, aber unbekannten Weitergabe der Fragebögen. Der 45%ige Rücklauf der Kontroll-Fragebögen kann aber auch ein Hinweis auf die Schwierigkeit gewesen sein, eine teilnahmebereite Familie zu finden. Möglicherweise können sich dann die teilnahmebereiten Familien durch eine engere Beziehung zur Fall-Familie auszeichnen. Eine engere Beziehung kann unter Umständen durch größere Ähnlichkeit zwischen den Familien gekennzeichnet sein.

4.2.2 Selektions- und Information-Bias

Ein charakteristisches Problem retrospektiver Studien ist die mögliche Informationsverfälschung durch fehlerhafte Erinnerung zurückliegender Ereignisse (recall-bias, misclassification bias). Dieser recall-bias kann bei Fällen und Kontrollen in gleicher Weise (indifferential recall bias) oder unterschiedlich (differential recall bias) ausgeprägt sein. Wenn beide Gruppen ein vergleichbar gutes Erinnerungsvermögen haben und Missklassifikationen von Expositionen in gleicher Weise auftreten, dann ist kein Effekt auf die Odds ratio-Schätzungen zu erwarten. Sind hingegen die Erinnerungen zwischen beiden Gruppen und damit die Neigung zu Missklassifikationen verschieden, dann sind dadurch Verzerrungen der Odds ratio-Schätzungen möglich. So ist es denkbar, dass Informationen besser im Gedächtnis gespeichert werden, wenn sie mit anderen wichtigen Ereignissen gekoppelt sind. Da die Säuglingsernährung von der Allgemeinbevölkerung eher nicht in Zusammenhang mit einer Typ 1-Diabetes Erkrankung gebracht wird, ist hierbei zunächst kein unterschiedliches Erinnerungsvermögen und differente Missklassifikationen zwischen den beiden Gruppen anzunehmen. Kark et al. (1984) beschreiben eine hohe Validität der erinnerten Informationen zur Stillgewohnheit, auch

nach 20 Jahren. Bei einem Vergleich der erinnerten Stillgewohnheit mit Klinikakten stimmten 91% der Daten überein.

Eine weitere Möglichkeit zur Verzerrung der Odds ratio Schätzung kann durch selektive Teilnahme von Fällen oder Kontrollen geschehen, wobei die Selektion mit den zu untersuchenden Faktoren zusammenhängen muss. So kann möglicherweise ein hoher sozioökonomische Status mit der Teilnahmebereitschaft an Studien zusammenhängen. Wenn dieser Effekt dann bei Kontroll-Familien ausgeprägter wäre als bei Fall-Familien - wie auch in dieser Untersuchung -, würde dies zu einer Verzerrung der Odds ratio Schätzung führen und der Eindruck entstehen, dass ein hoher sozioökonomischer Status protektiv sei. Bei den von Diabetes betroffenen Familien ist von einer höheren Teilnahmebereitschaft auszugehen, da sie durch die Krankheit auch eher ein persönliches Interesse an der Erforschung der Krankheit haben. Diese Selektion spiegelt sich unter Umständen im unterschiedlichen Rücklauf der Fragebögen wider.

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Frühkindliche Ernährung

Mit der vorliegenden Studie konnten wesentliche Ergebnisse zur vorangegangenen, populationsbasierten Studie (Rosenbauer et al. 1998, 1999a, 2003a,b) bestätigt werden. Zunächst lässt sich feststellen, dass die grundsätzliche Aussage zur Stilldauer und dem Alter bei erster Flaschennahrung bestätigt werden konnte. Eine längere Stilldauer und eine spätere Einführung von Flaschennahrung sind Faktoren, die mit einem protektiven Effekt hinsichtlich der Entwicklung eines Typ 1-Diabetes assoziiert sind. In der univariaten, logistischen Regression konnten im Vergleich zu den Ergebnissen der populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie (Rosenbauer et al. 1998, 1999a, 2003a,b) folgende Einflussfaktoren bestätigt werden: Stilldauer, Alter bei erster Flaschennahrung, Alter bei Einführung von fester Nahrung und Kuhmilch-

konsum. Dagegen hatte der Risikofaktor Art der Flaschennahrung in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Effekt.

Die beiden Risikofaktoren Stilldauer und Alter bei erster Flaschennahrung waren auch im alters- und geschlechtsadjustierten, multivariaten Modell signifikant (Abb.6 und 7). Das Risiko für Typ 1-Diabetes verminderte sich hier um 28-29%, wenn die Stilldauer oder das Alter bei Einführung der 1.Flasche mindestens fünf Monate betrug. Das Ergebnis der Trendanalyse der beiden Risikofaktoren war auch in dieser Studie signifikant, so dass ein Kausalzusammenhang zwischen der Zeit der ausschließlichen Muttermilchernährung und der Entwicklung eines Typ 1-Diabetes in Betracht gezogen werden kann. Eine längere Stilldauer von mindestens fünf Monaten hat demnach einen protektiven Effekt. Der protektive Einfluss des Stillens wurde in den ökologischen Studien von Borch-Johnsen et al. (1984) und Scott (1990), sowie in den Meta-Analysen von Gerstein (1994) und von Norris und Scott (1995) beschrieben. Bei Gerstein erhöhte sich das Risiko für Typ 1-Diabetes um 50%, wenn vor dem dritten Lebensmonat Kuhmilch zugefüttert wurde. Norris und Scott gaben eine Risikosteigerung von 30 bis 80% an, wenn zwischen dem 1. und 9. Lebensmonat Kuhmilch zugefüttert wurde. Den protektiven Einfluss des Stillens beschrieben weitere Fall-Kontroll-Studien (Pérez et al., 1996; McKinney et al., 1999; Hypönen et al., 1999, EURODIAB ACE Study Group 2002), während andere keinen Zusammenhang sahen (Soltéz et al., 1994; Wadsworth et al., 1997; Meloni et al., 1997; Rami et al., 1999; Esfarjani et al., 2001). In verschiedenen Kohorten-Studien fand sich kein Nachweis einer Risikosteigerung für eine Inselzellautoimmunität oder einen Typ 1-Diabetes durch eine kurze ausschließliche Stilldauer (Norris et al., 1996; Couper 1999; Hummel, 2000; Norris et al., 2003; Ziegler, 2003). Kimpimäki et al. (2001) fanden dagegen weniger Inselzellantikörper bei einer längeren Stilldauer von 4 Monaten gegenüber 2 Monaten und leiteten daraus einen protektiven Einfluss der längeren Stilldauer für die Entwicklung eines Typ 1-Diabetes ab.

Die weltweite randomisierte Studie Trial to Reduce Type I Diabetes in the Genetically at Risk (TRIGR) untersucht den Einfluss der Kinderernährung in den ersten sechs Lebensmonaten auf die Entwicklung von Typ 1-Diabetes bei Kindern mit genetischem Risiko. Erste Ergebnisse weisen auf einen pro-

tektiven Effekt, wenn in den ersten Monaten keine Kuhmilchprodukte zugefüttert werden (Wilson und Buckingham, 2001).

Der Kuhmilchkonsum vor der Krankheitsmanifestation zeigte sich nur in der univariaten Analyse als protektiver Faktor bei einem Milchkonsum von mindestens 200 ml am Tag (Tab.4, 7 und 8, Abb.8). Die signifikante Trendanalyse wies auf einen potentiellen Wirkungszusammenhang hin. Bei Rosenbauer et al. (1998, 1999a) war der Kuhmilchkonsum uni- und multivariat signifikant, sie fanden zusätzlich einen protektiven Zusammenhang für eine Milchmenge von weniger als 200 ml am Tag. Der Befund des Kuhmilchkonsums als protektiver Faktor bestätigt die Resultate aus einer schwedischen Fall-Kontroll-Studie (Dahlquist 1991). Ein höherer Milchkonsum ($> 25\%$ -Quantil) in der Altersgruppe 0-4 Jahre war, adjustiert für weitere Einflussfaktoren, mit einem deutlich reduzierten Diabetesrisiko assoziiert (OR: 0,33 95%-KI: 0,12 – 0,93; $p = 0,036$). Die Resultate anderer Studien stehen allerdings im Widerspruch hierzu. Gerstein et al. (1994) fanden in der Analyse ökologischer Studien eine hohe Korrelation ($r=0,86$ und $0,96$) zwischen dem Kuhmilchkonsum verschiedener Länder und der Typ 1-Diabetes Häufigkeit. Sardinien ist das Land, das, entgegen des beschriebenen Nord-Süd-Gefälles der Typ 1-Diabetes Verteilung, nach Finnland die zweithöchste Inzidenz hat und dabei einen eher geringeren Kuhmilchkonsum (Muntoni et al., 1994). Weiterhin fand sich auf Sardinien kein schützender Effekt durch ausschließliche Muttermilchernährung. Nicht-gestillte Kinder hatten ein geringeres Risiko für Typ 1-Diabetes (Meloni et al., 1997).

Das Alter bei Einführung erster fester Nahrung war nur im univariaten Modell signifikant (Tab. 4,7 und 8, Abb.11). War das Kind mindestens fünf Monate alt, dann war dies ein protektiver Faktor. Auch in der populationsbasierten ESPED-Fall-Kontroll-Studie (Rosenbauer et al. 1998, 1999a) verringerte sich das Risiko für Typ 1-Diabetes, wenn feste Nahrung erst ab dem fünften Monat gefüttert wurde. Dieses Ergebnis bestätigt den Befund von Pérez-Bravo et al. (1996) und Kostraba et al. (1993), während Fort et al. (1986) und Meloni et al. (1997) das Alter bei Einführung fester Nahrung nicht im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Typ 1-Diabetes sahen.

In den meisten Studien wurde nicht zwischen verschiedenen Arten der Flaschennahrung differenziert. Die in der Einleitung (1.2.2.1.2. und 1.2.2.1.3.) beschriebenen Studien zur Bildung von Antikörpern weisen deutlich in die Richtung, dass die zugeführten Kuhmilchproteine einen Einfluss auf die Antikörperbildung haben. Kinder die in den ersten neun Monaten Kuhmilch erhielten hatten mehr IgG-Antikörper gegen bovines Insulin als Kinder, die Produkte mit hydrolysierten Proteinen erhielten (Vaarala et al., 1998). Thorsdottir et al. (2000) führten die geringere Typ 1-Diabetes Häufigkeit in Island darauf zurück, dass die isländische Kuhmilch eine geringere Konzentration an Beta-Kasein habe. In der populationsbasierten ESPED-Fall-Kontroll-Studie (Rosenbauer et al. 1998, 1999a) wurde auch für industriell gefertigte Säuglingsnahrung (normale, hypoallergene, oder hydrolysierte milchproteinfreie) ein erhöhtes Typ 1-Diabetes Risiko im univariaten Modell gefunden, während in der vorliegenden Studie die Art der Flaschennahrung keinen signifikanten Effekt auf das Risiko zeigte. Die milchproteinfreie und hypoallergene Kost wurde in beiden Gruppen fast gleich häufig verwendet, während die einfache Fertigmilch deskriptiv häufiger bei Typ 1-Diabetikern Verwendung fand. Das entsprechende Risiko verfehlte die statistische Signifikanz ($p=0,063$). Nach Alting et al. (1998) kann das Hydrolysieren der Milchproteine kein Schutz sein, da sich auch nach dieser Behandlung immunoreaktive Epitope, wie das ABBOS-Epitop vom BSA, in den Produkten nachweisen lässt.

Aus den vorliegenden Ergebnissen ist abzuleiten, dass die Zeitdauer in der ausschließlich gestillt wurde und der Zeitpunkt der Zufütterung von besonderer Bedeutung für das Risiko einer Typ 1-Diabetes Erkrankung sind. Andererseits ist die frühkindliche Ernährung nur ein Teilaspekt neben anderen wichtigen Faktoren, wie beispielsweise der genetischen Prädisposition, die sich z.B. durch den HLA-Typ definieren lässt, oder durch die familiäre Anamnese.

4.3.2 Familiäre Diabetesanamnese

Wenn unter den Eltern, Großeltern oder Geschwistern bereits jemand Typ 1-Diabetes hatte, dann war das Risiko für eine weitere Typ 1-Diabetes-Erkrankung um das 11,6-fache erhöht. Die Signifikanz dieses Risikofaktors fand sich sowohl im univariaten als auch im multivariaten Modell (Abb.9). In der populationsbasierten ESPED-Studie (Rosenbauer et al. 1998, 2003b) war das Risiko ebenfalls um mehr als das 11fache erhöht. Dahlquist et al. (1991) fanden in Schweden eine Risikoerhöhung um den Faktor 10,6. Insgesamt unterstützen mehrere Studien den familiären Einfluss und damit den genetischen Aspekt. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass wenn ein Familienmitglied bereits Typ 1-Diabetes hat, das Risiko für eine weitere Typ 1-Erkrankung deutlich erhöht ist (Dahlquist et al., 1989; Patterson et al., 1994; Altobelli et al., 1998, Gillespie et al., 2002). Auch in verschiedenen Zwillingsstudien konnte der genetische Einfluss auf die Entwicklung eines Typ 1-Diabetes bestätigt werden (Lo et al., 1991; Kaprio et al., 1992; Leslie et al., 1993; Kyvik et al, 1995). Kein Einfluss auf das Diabetesrisiko fand sich in der vorliegenden Untersuchung für den Typ 2-Diabetes. Das Risiko für einen Typ 1-Diabetes änderte sich nicht in Abhängigkeit davon, ob unter Eltern, Großeltern oder Geschwistern bereits jemand an Typ 2-Diabetes erkrankt war. Die populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie (Rosenbauer et al. 1998, 2003b) fand ebenfalls keinen Hinweis auf einen Einfluss des Typ 2-Diabetes, im Gegensatz zu Dahlquist et al. (1991). Somit ist eine Typ 1-Diabetes-Erkrankung in der Familie ein relevanter Risikofaktor.

4.3.3 Familiäre Situation

Die untersuchten Aspekte zur familiären Situation, wie ein Umzug der Familie im Zweijahreszeitraum vor Studienteilnahme, nur ein in der Familie lebender Elternteil, Anzahl der Kinder und Anzahl der älteren Geschwister, stellten sich in der vorliegenden Untersuchung nicht als signifikante Einflussfaktoren

heraus. Einzig der Sozialstatus zeigte eine statistische Signifikanz. Ein höherer sozialer Status war im uni- und im multivariaten Modell mit einem geringeren Risiko für Typ 1-Diabetes verbunden (Tab.4, 7 und 8, Abb.10). Da hierbei ein Selektionseffekt nicht ausgeschlossen werden konnte, sozial höher gestellte Familien nehmen an derartigen Untersuchungen eher teil und sind daher überrepräsentiert, insbesondere unter den Kontrollfamilien (vgl. 4.2.2, Tab.4, 7 und 8), deutet der beobachtete Zusammenhang nicht notwendigerweise auf einen kausalen Zusammenhang hin. Dieser Faktor sollte daher nur als Confounder gewertet werden. Durch die spezielle Wahl der Kontrollgruppe, nämlich einer Umgebungskontrolle, sollte hinsichtlich des sozioökonomischen Status eher eine Tendenz zur Ähnlichkeit gesetzt werden. Unter Umständen spiegelt der Selektionseffekt wider, dass es den Fall-Familien leichter fiel andere Familien zur Teilnahme zu motivieren, wenn sie einen vergleichbaren oder höheren sozialen Status hatten. In der Literatur wird zu den genannten Aspekten der familiären Situation kein einheitliches Bild beschrieben. Während einige Autoren von einem erhöhten Risiko für Typ 1-Diabetes berichten, wenn der sozioökonomische Status hoch ist (Blom et al., 1989; Patterson et al., 1994; Virtanen et al., 1998), sprechen andere von einem verminderten Risiko bei hohem sozioökonomischen Status (Virtanen et al., 1991; Kostraba et al., 1993; Soltész et al., 1994). Ein Problem dabei ist die uneinheitliche Definition des sozioökonomischen Status.

Patterson et al. (1994) und Siemiatycki et al. (1989) fanden einen Zusammenhang der Geschwisteranzahl mit Typ 1-Diabetes, dagegen konnten dies andere Autoren nicht bestätigen (Blom et al., 1989; Soltész et al., 1994; Meloni et al., 1997). In der Geburtenreihenfolge hatte das erstgeborene Kind ein erhöhtes Risiko (Wagener et al., 1983; Patterson et al., 1994). Dieses Ergebnis fand in anderen Untersuchungen jedoch keine Bestätigung. Glatthaar et al. (1988) und Kostraba et al. (1993) sahen keinen Zusammenhang zwischen der Geburtenreihenfolge und Typ 1-Diabetes. In der populationsbasierten ESPED-Fall-Kontroll-Studie (Rosenbauer et al. 1998, 1999a) zeigte sich in der univariaten Analyse für Erstgeborene ein erhöhtes Diabetesrisiko, dieses konnte nach multivariater Adjustierung nicht mehr bestätigt werden. Ein Umzug im Jahr vor der Krankheitsmanifestation hatte bei Rosenbauer et al. ebenfalls keinen Einfluss auf das Typ 1-Diabetes-Erkrankungsrisiko. Bei

Soltész et al. (1994) fand sich ein Einfluss von Umzügen auf das Erkrankungsrisiko, während Glatthaar et al. (1988) wiederum keinen Einfluss beschrieben.

Dagegen war in der vorliegenden Untersuchung das Diabetesrisiko erhöht, wenn ein Elternteil nicht mehr in der Familie lebte. Ein erhöhtes Risiko bei alleinerziehenden Eltern fanden ebenfalls die ESPED-Fall-Kontroll-Studie (Rosenbauer et al. 1998, 1999a) und Patterson et al. (1994), keinen Zusammenhang fanden dagegen Blom et al. (1989) und Siemiatycki et al. (1989).

4.3.4 Andere Expositionsfaktoren

In dieser Studie war im univariaten Modell das Alter der Mutter bei Geburt ein signifikanter Risikofaktor, wenn das Alter 25 oder weniger Jahre betrug. Die ESPED-Studie mit Populationskontrollen (Rosenbauer et al. 1998, 1999a) fand ebenfalls ein erhöhtes Diabetes-Risiko für die Altersgruppe der jungen Mütter im univariaten Modell, allerdings waren diese 20 Jahre oder jünger. Mit einem erhöhten Risiko im univariaten und multivariaten Modell war in dieser populationsbasierten Untersuchung ein Alter der Mutter von über 40 Jahren assoziiert, im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung. Durch die geringe Besetzung in der Altersgruppe über 40 Jahren mit sechs und vier Familien, sowohl in der vorliegenden Untersuchung, als auch in der ESPED-Studie, ist die Aussagekraft des Ergebnisses für die über vierzigjährigen Mütter jedoch eingeschränkt. In der Literatur wurde ein erhöhtes Typ 1-Diabetes-Risiko beschrieben, wenn die Mutter älter als 35 Jahre war (Dahlquist u. Källen, 1992; Samuelsson et al., 1993; Soltész et al., 1994; McKinney et al., 1997). Dahlquist et al. fanden in der EURODIAB-Substudy 2 (1999) bereits ein höheres Risiko, wenn Mütter über 20 Jahre alt waren. Blom et al. (1989) beschreiben als Risikofaktor ein mütterliches Alter über 40 Jahren. In einer großen, prospektiven Studie von Bingley et al. (2000) stieg das Risiko für einen Typ 1-Diabetes mit dem mütterlichen Alter alle fünf Jahre um 25%. Bei einem Alter von mehr als 40 Jahren war die Odds ratio 3,1. Insofern bestätigt die vorliegende Untersuchung nicht die in der Literatur beschriebene Aussage von einem höheren Risiko bei älteren Müttern.

Im univariaten Modell der vorliegenden Untersuchung erhöhte sich das Risiko für Typ 1-Diabetes um das 1,5-fache, wenn der Vater im Alter zwischen 21 und 25 Jahren war. In anderen Untersuchungen wurde kein signifikanter Zusammenhang mit dem Alter des Vaters gefunden (Rosenbauer et al. 1998, Soltész et al. 1994, Blom et al. 1989).

Das Rauchen und der Kaffeeconsum der Mutter in der Schwangerschaft, ebenso wie das aktuelle Rauchen der Mutter, waren in der vorliegenden Untersuchung keine signifikanten Einflussfaktoren des Typ 1-Diabetesrisikos. In der Literatur wird dies ebenfalls beschrieben, wobei auch für das Rauchverhalten des Vaters kein Zusammenhang gefunden wurde (Rosenbauer et al. 1998, Soltész et al. 1994, Siemiatycki et al. 1989). In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich jedoch in der univariaten Analyse eine Assoziation zwischen aktuellem Rauchen des Vaters und Diabetes, aktuelles Rauchen des Vaters erhöhte das Risiko für eine Typ 1-Diabetes-Erkrankung um das 1,3-fache.

5 Abschließender Kommentar

Die herausragenden Ergebnisse dieser Untersuchung sind die Bedeutung des Stillens und der Aspekt eines Familienmitglieds mit Typ 1-Diabetes als Risikofaktoren für die Entwicklung eines Typ 1-Diabetes sowie die Quantifizierung der entsprechenden Risiken.

Wie Untersuchungen zeigten wird der Typ 1-Diabetes eher durch das Zusammenwirken mehrerer Faktoren begünstigt, deren Einfluss auch unterschiedlich groß sein kann. Neben dem Umweltfaktor Säuglingsernährung betrachteten andere Studien auch anlagebedingte Immuncharakteristika. Personen mit Typ 1-Diabetes gehörten häufiger einer HLA-Risikogruppe an (Lo et al., 1991; Bognetti et al., 1992; Pérez et al., 1996, Sabbah et al., 2000), von der angenommen wird, dass sie für die Entwicklung der Krankheit prädestiniert. Hermann et al. (2003) beobachteten einen Rückgang der Häufigkeit der HLA-Hochrisikogene unter den Patienten mit Typ 1-Diabetes und folgerten daraus, dass der Umwelteinfluss mit der Zeit zugenommen hat und

der genetische Einfluss dagegen nachgelassen hat. Vielfach wurden bei Typ 1-Diabetikern vermehrt Antikörper gegen körpereigene Substanzen wie Inselzellen, Insulin, Tyrosinphosphatase oder Glutamatdecarboxylase beschrieben (Krochnik et al., 2001; Bilbao et al., 2001; Otha et al., 2001; Hilger et al., 2001; Hummel und Ziegler, 2001). Einen Zusammenhang zwischen Stillen und der Bildung von Antikörpern gegen oben genannte körpereigene Substanzen sahen Varaala et al. (1998) und Kimpimäki et al. (2001). Andere Autoren konnten einen Zusammenhang dagegen nicht bestätigen (Virtanen et al., 1998; Couper et al., 1999; Hummel et al., 2000).

Bei Kontakt mit Antigenen reagiert das Immunsystem mit der Bildung von Antikörpern, über eine Kreuzreaktion können dabei Antikörper gegen körpereigene Substanzen entstehen (Harrison und Honeyman, 1999; Varaala, 2000). Hohe Antikörper-Titer gegen Antigene bovinen Ursprungs fanden sich vermehrt bei Patienten mit Typ 1-Diabetes (Hammond-McKibben und Dosch, 1997; Saukkonen et al., 1998; Hilger et al., 2001; Krochnik et al., 2001; Monetini et al., 2001; Hummel und Ziegler, 2002). Andere Autoren konnten dies nicht bestätigen (Virtanen et al., 1994; Couper et al., 1999; Harrison und Honeyman, 1999). Die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse lassen sich wahrscheinlich dadurch erklären, dass die Antikörperuntersuchungen keine Routineuntersuchungen sind, sondern kompliziert und daher anfällig für Fehler sind (Harrison und Honeyman, 1999). So sollte z.B. eine Aussage über die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse gemacht werden und auch die Tageszeit der Blutabnahme standardisiert sein.

Insgesamt steht die frühkindliche Muttermilchersatznahrung mit Kuhmilchbestandteilen deutlich im Verdacht, die Antikörperbildung über eine Kreuzreaktion des Immunsystems gegen Inselzellbestandteile zu bewirken. Die vorliegende Untersuchung bestätigt die Bedeutung des Stillens und die familiäre Vorbelastung durch einen Verwandten mit Typ 1-Diabetes als Risikofaktoren für die Entwicklung eines Typ 1-Diabetes mellitus.

6 Zusammenfassung

Der Typ 1-Diabetes mellitus ist eine Erkrankung des endogenen Pankreas mit Verlust der Inselzellfunktion und Störung des Glukosestoffwechsels. Zur Behandlung wird Insulin substituiert, aber eine Heilung im Sinne einer Wiederherstellung der Zellfunktion ist nicht bekannt. Hinsichtlich der Krankheitsentstehung befindet sich die Hypothese zur Autoimmunreaktion bei genetischer Prädisposition im besonderen Fokus des Forschungsinteresses. Einige Autoren favorisieren die Säuglingsernährung mit Kuhmilchproteinen als einen bedeutsamen Trigger der Autoimmunreaktion.

In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie mit Umgebungskontrolle wurden mit der klinikbasierten Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) neuerkrankte Kinder, deren Typ 1-Diabetes sich vor dem fünften Geburtstag manifestierte im Zeitraum 07.1992 bis 12.1995, erfasst. Die Erhebung fand in der Periode von 07.1992 bis 03.1996 statt. Jeder teilnehmenden Fall-Familie wurden 2 Fragebögen zur Weitergabe an zwei Kontroll-Familien gegeben. An der Studie nahmen 760 Fall-Familien und 630 Kontroll-Familien teil. Zur Auswertung der Fragebögen wurden mittels univariater, deskriptiver Analysen Häufigkeiten der Risikofaktoren für die Fall- und Kontrollgruppe berechnet. Zur Beurteilung der Relevanz von Expositionsfaktoren für das Diabetesrisiko wurden in logistischen Regressionsmodellen Odds ratios geschätzt. Aus den 20 untersuchten Einflussfaktoren wurden mittels eines schrittweisen Selektionsprozesses zwei multivariate Modelle generiert. Die Odds ratios der multivariaten, logistischen Regressionsanalysen sind geschlechts- und altersadjustiert. Unter Berücksichtigung des Inzidenz-Erfassungsgrades (85%) und des Fragebogenrücklaufes (71,1%) wurden in dieser deutschlandweiten Studie im Erfassungszeitraum bei ca. 60% der neu erkrankten Typ 1-Diabetiker unter 5 Jahren die Daten erfasst. Von den ausgegebenen Fragebögen für Kontrollfamilien betrug der Rücklauf 45%. Das Risiko für Typ 1-Diabetes war im multivariaten Modell um 28-29% vermindert, wenn die Stlldauer oder das Alter bei Einführung von Flaschennahrung (Milchersatznahrung) mindestens fünf Monate betrug. Im univariaten Modell war bereits eine Stlldauer von mindestens 7 Wochen ein signifikanter, protektiver Faktor, dagegen betrug das Alter bei

Einführung von Flaschennahrung mindestens fünf Monate, um protektiv mit Typ 1-Diabetes assoziiert zu sein. Die Signifikanz der Trendanalyse hinsichtlich einer Dosis-Wirkungsbeziehung unterstützte die Hypothese bezüglich des protektiven Einflusses einer längeren Stilldauer auf die Entwicklung eines Typ 1-Diabetes. Ein Kuhmilchkonsum von mindestens 200ml pro Tag vor der Krankheitsmanifestation war in der univariaten Analyse ein protektiver Faktor. Das Risiko war um 31% reduziert. Auch hier wies die signifikante Trendanalyse auf einen möglichen Wirkungszusammenhang hin. Im univariaten Modell war ein weiterer protektiver Faktor, wenn das Kind bei Einführung fester Nahrung mindestens fünf Monate alt war. Dieser Faktor reduzierte das Risiko um 32%. Ein besonderer Risikofaktor war es, einen Verwandten (Eltern, Großeltern, Geschwister) mit Typ 1-Diabetes in der Familie zu haben. In diesem Fall war das Risiko für eine weitere Typ 1-Diabetes-Erkrankung im uni- und im multivariaten Modell um mehr als das 11-fache erhöht. Die Analyse zum sozialen Status ergab ebenfalls in beiden Modellen ein signifikantes Ergebnis. Ein höherer sozialer Status war mit einem geringeren Typ 1-Diabetes-Risiko assoziiert. Weil ein Selektionseffekt nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde dieser Faktor nur als Confounder interpretiert. War das Alter der Mutter bei Geburt des Kindes 21-25 Jahre oder weniger als 20 Jahre, dann war das Alter im univariaten Modell ein Risikofaktor (Odds ratio: 1,3 und 1,9), der mit einem erhöhten Diabetes-Risiko verbunden war. Lag das Alter des Vaters zwischen 21 und 25 Jahren erhöhte sich das Risiko im univariaten Modell um den Faktor 1,5. Ein weiterer Risikofaktor im univariaten Modell war das aktuelle Rauchen des Vaters. Wenn der Vater rauchte, dann war das Risiko für einen Typ 1-Diabetes um das 1,3-fache erhöht. Insgesamt unterstützt die vorliegende Untersuchung die Hypothese, dass eine Stilldauer von mindestens fünf Monaten einen protektiven Faktor hinsichtlich des Typ-1-Diabetesrisikos darstellt und dass ein bereits vorhandenes Familienmitglied mit Typ 1-Diabetes einen relevanten Risikofaktor darstellt, im Sinne einer genetischen Prädisposition.

7. Literatur

- Akerblom, H.K., Savilahti, E., Saukkonen, T.T., Paganus, A., Virtanen, S.M., Teramo, K., Knip, M., Ilonen, J., Reijonen, H., Karjalainen, J., Vaarla, O., Reunanen, A. (1993). The Case for Elimination of Cow's Milk in Early Infancy in the Prevention of Type 1 Diabetes: The Finnish Experience. *Diabetes/Metabolism Reviews*, Vol. 9, No. 4: 269-278.
- Alting, A.C., van Beresteijn, ECH. (1997). Incomplete elimination of the ABBOS epitope of bovine serum albumin under simulated gastrointestinal conditions of infants. *Diabetes Care* 20: 875-880.
- Alting, A.C., Meijer, R.J., van Beresteijn, E.C. (1998). Selective hydrolysis of milk proteins to facilitate the elimination of the ABBOS epitope of bovine serum albumin and other immunoreactive epitopes. *Journal of food protection*, 61, 8: 1007-12.
- Altobelli, E., Chiarelli, F., Valenti, M., Verrotti, A., Blasetti, A., Di Orio, F. (1998). Family history and risk of insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based case-control study. *Acta Diabetol Apr*; 35 (1): 57-60.
- Atkinson, M.A.; MacLaren, N.K. (1994). The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N.Engl.J.Med.* 331, 31: 1428-1436.
- Atkinson, M.A.; Eisenbarth, G.S. (2001). Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 358, 9277: 221-229.
- Beales, P.E., Elliott, R.B., Flohe, S., Hill, J.P., Kolb, H., Pozzilli, P., Wang, G.S., Wasmuth, H., Scott, F.W. (2002). A multi-centre, blinded international trial of the effect of A(1) and A(2) beta-casein variants on diabetes incidence in two rodent models of spontaneous Type I diabetes. *Diabetologia* 45, 9:1240-1246.
- Bergmann, R.L., Dudenhausen, J., Bergmann, E., Bergmann, K.E., Schmidt, E., Bauer, C.P., Dorsch, W., Forster, J und Wahn, U. (1994). Wie werden Säuglinge in Deutschland ernährt? *Monatszeitschrift Kinderheilkunde* 142: 412-417.
- Bilbao, J.R., Rica, I., Vazquez, J.A., Busturia, M.A., Castano, L., (2001). Influence of sex and age at onset on autoantibodies against insulin, GAD65 and IA2 in recent onset type 1 diabetic patients. *Hormone Research*; 54, 4: 181-5.
- Bingley, P.J., Douek, I.F., Rogers, C.A., Gale, E.A.M. (2000). Influence of maternal age at delivery and birth order on risk of type 1 diabetes in childhood: prospective population based family study. *BMJ*, 321: 420-4.
- Blom, L., Dahlquist, G., Nyström, L., Sandström, A., Wall, S. (1989). The Swedish childhood diabetes study - social and perinatal determinants for diabetes in childhood. *Diabetologia*, 32: 7-13.
- Blom, L., Nyström, L., Dahlquist, G. (1991). The Swedish childhood diabetes study. *Diabetologia*, 34: 176-181.
- Bodington, J., McNally, P.G., Burden, A.C. (1994). Cow's Milk and Type 1 Childhood Diabetes: No Increase in Risk. *Diabetic Medicine*, 11: 663-665.
- Bognetti, E., Meschi, F., Malavasi, C., Pastore, M.R., Sergi, A., Illeni, M.T., Maffei, C., Pinelli, L., (1992). HLA antigens in Italian type 1 diabetic patients: role of DR3/DR4 antigens and breast feeding in the onset of the disease. *Diabetologica*, 28: 229-232.
- Borch-Johnsen, K., Joner, G., Mandrup-Poulsen, T., et al. (1984). Relation between breast-feeding and incidence rates of insulin-dependent diabetes mellitus. A hypothesis. *Lancet*, 2: 1083-1086.

- Breslow, N.E. and Day, N.E. (1987). Statistical methods in cancer research, Volume II – The design and analysis of cohort studies. International Agency for Research on Cancer, Oxford University Press.
- Brooks-Worrell, B., Gersuk, V.H., Greenbaum, C., Palmer, J.P. (2001). Intermolecular antigen spreading occurs during the preclinical period of human type 1 diabetes. *Journal of Immunology*, 166, 8: 5265-70.
- Coleman, D.L., Kuzava, J.E., Leiter, E.H. (1990). Effect of diet on incidence of diabetes in nonobese diabetic mice. *Diabetes*, 39: 432-436.
- Couper, J.J., Steele, C., Beresford, S., Powell, T., McCaul, K., Pollard, A., Gellert, S., Tait, B., Harrison, L.C. and Coleman, P.G. (1999). Lack of Association Between Duration of Breast-Feeding or Introduction of Cow's Milk and Development of Islet Autoimmunity. *Diabetes*, 48: 2145-9.
- Couper, J.J. (2001). Environmental triggers of type 1 diabetes. *J. Paediatr. Child Health*, 37: 218-20.
- Dahlquist, G., Blom, L., Tuvemo, T., Nyström, L., Sandström, A., Wall, S. (1989). The Swedish childhood diabetes study - Results from a nine year case register and a one year case-referent study indicating that Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus is associated with both Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and autoimmune disorders. *Diabetologia*, 32: 2-6.
- Dahlquist, G., Blom, L., Lonnberg, G. (1991). The Swedish childhood diabetes study - a multivariate analysis of risk determinants for diabetes in different age groups. *Diabetologia*, 34: 757-762.
- Dahlquist, G. and Källen, B. (1992). Maternal-child blood group incompatibility and other perinatal events increase the risk for early-onset Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 35: 671-675.
- 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: 1174-77.
- Dahlquist, G., Patterson, C., Soltesz, G. (1999). Perinatal Risk Factors for Childhood Typ 1 Diabetes in Europe. *Diabetes Care*, 22 : 1698-1702.
- Daneman, D., Fishman, L., Clarson, C., Martin, J. (1987). Dietary triggers of insulin dependent diabetes in BB rat. *Diabetes Res Clin Exp.*, 5 : 93-97.
- Dreyer, M., Berger, M., Kiess, W., Lüdecke, H.J., Redaelli, M., Schatz, H., Waldhäusl, W. (2003). Therapie des Diabetes mellitus Typ 1. Im: Scherbaum, W.A., Landgraf, R. (Hrsg.). Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG. Diabetes und Stoffwechsel, Band 12, Suppl. 2.
- Duftus, G. and MycGilliway, I. (1968). The incidence of preeclamptic toxemia in smokers and non-smokers. *Lancet* I: 994-8.
- EURODIAB Substudy 2 Study Group (1999). Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 42: 51-54.
- EURODIAB ACE Study Group (2000). Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 355 : 873-876.
- EURODIAB Substudy 2 Study Group (2002). Rapid Early Growth Is Associated With Increased Risk of Childhood Typ 1 Diabetes in Various European Populations. *Diabetes Care* 25 : 1755-1760.
- Eisenbarth, G.S., Flier, J.S., Underhill, L.H. (1986). Type I Diabetes Mellitus A Chronic Autoimmune Disease. *The New England Journal of Medicine*, Vol.314, No.21: 1360-1368.

- Elliott, R.B., Harris, D.P., Hill, J.P., Bibby, N.J., Wasmuth, H.E. (1999). Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus and cow milk: casein variant consumption. *Diabetologia* 42, 3: 292-296.
- Elliot, R.B., Martin, J.M. (1984). Dietary protein: a trigger of insulin dependent diabetes in the BB rat? *Diabetologia*, 26: 297-299.
- Esfarjani, F., Azar, M.R., Gafarpour, M. (2001). IDDM and early exposure of infant to cow's milk and solid food. *Indian Journal of Pediatrics*, 68, 2: 107-10.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1997): Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 20, 7: 1183-1197.
- Foulis, A.K., Farquharson, M.A., Meager, A. (1987). Immunoreactive alpha-interferon in insulin-secreting beta cells on Type 1 diabetes mellitus. *Lancet*: 1423-1427.
- Gale, E.A.M., Bingley, P.J., Eisenbarth, G.S., Redondo, M.J., Kyvik, K.O. and Petersen, J.S. (2001). Reanalysis of twin studies suggests that diabetes is mainly genetic. *BMJ*, 323: 997.
- Gerstein, HC. (1994). Cow's milk exposure type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care*, 17: 13-19.
- Giani, G., Janka, H.U., Hauner, H., Standl, E., Schiel, R., Neu, A., Rathmann, W., Rosenbauer, J. (2004). Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. In: Scherbaum WA, Kiess W (Hrsg.) Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG, 2. Auflage. Deutsche Diabetes-Gesellschaft.
- Gillespie, K.M., Gale, E.A.M. and Bingley, P.J. (2002). High Familial Risk and Genetic Susceptibility in Early Onset Childhood Diabetes. *Diabetes*, 51: 210-4.
- Glatthaar, C., Whittall, D.E., Welborn, T.A. (1988). Diabetes in Western Australian children: descriptive epidemiology. *Med J Aust* 148: 117-123.
- Harrison, L.C. & Honeyman, M.C. (1999). Perspectives in Diabetes. Cow's Milk and Typ 1 Diabetes. The Real Debate Is About Mucosal Immune Function. *Diabetes*, 48: 1501-1507.
- Hammond-McKibben, D. & Dosch, H.-M. (1997). Cow's Milk, Bovine Serum Albumin, and IDDM: Can We Sellte the Controversies? *Diabetes Care*, 20, 5: 897-901.
- Hermann, R., Knip, M., Veijola, R., Simell, O., Laine, A.-P., Akerblom, H.K., Groop, P.-H., Forsblom, C., Pettersson-Fernholm, K. and Ilonen, J. (2003). Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with Type 1 diabetes – indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia*, 46: 420-5.
- Hilger, C., Grigioni, F., De Beaufort, C., Michel, G., Freilinger, J., Hentges, F., (2001). Differential binding of IgG and IgA antibodies to antigenic determinants of bovine serum albumin. *Clinical and experimental immunology*, 123, 3: 387-94.
- Hoorfar, J., Scott, F.W., Cloutier, H.E. (1991). Dietary plant materials and development of diabetes in the BB rat. *J Nutr.*, 121: 908-916.
- Hoorfar, J., Buschard, K., 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.
- Hummel, M. und Ziegler, A-G. (2002). Genetik, Autoimmunphänomene und Umweltfaktoren des Prä-Typ 1-Diabetes. *Diabetes und Stoffwechsel* 11: 77-84.

- Hummel, M., Schenker, M., Fuchtenbusch, 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*, Vol. 23, 7: 969-974.
- Hyppönen, E., Kenward, M.G., Virtanen, S.M., Piitulainen, A., Tuomilehto, J., Knip, M., Akerblom, H.K. (1999). Infant Feeding, Early Weight Gain, and Risk of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 22, 3: 1961-71.
- Hyppönen, E., Virtanen, S.M., Kenward, M.G., Knip, G. and Akerblom, H.K. (2000). Obesity, Increased Linear Growth, and Risk of Type 1 Diabetes in Children. *Diabetes Care*, Vol. 23, 12: 1755-1760.
- Hyppönen, E., Läärä, E., Reunanen, A., Järvelin, M.-R. and Virtanen, S.M. (2001). Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *The Lancet*, Vol. 358, 3: 1500-1503.
- Jones, M.E., Swerdlow, A.J., Gill, L.E., Goldacre, M.J. (1998). Prenatal and early life risk factors for childhood onset diabetes mellitus: a record linkage study. *International Journal of Epidemiology*, 27: 444-449.
- Kaprio, J., Tuomilehto, J., Koskenvuo et al. (1992). Concordance for type 1 (insulin dependent) and type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia*, 35: 1060-7.
- Karvonen, M., Tuomilehto, J., Libman, I., LaPorte, R. (1993). WHO Diamond Project Group. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 36: 883-892.
- Kaila, B. and Taback, S.P. (2001). The Effect of Day Care Exposure on the Risk of Developing Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 24, 8: 1353-8.
- Kersting, M. und Dulon, M. (2002). Fakten zum Stillen in Deutschland. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 150: 1196-1201.
- Kimpimäki, T., Erkkola, M., Korhonen, S., Kupila, A., Virtanen, S.M., Ilonen, J., Simell, O. and Knip, K. (2001). Short-term exclusive breastfeeding predisposes young children with increased genetic risk of Type I diabetes to progressive beta-cell autoimmunity. *Diabetologia*, 44: 63-9.
- Kimura, K., Kawamura, T., Kadotani, S., Inada, H., Niihira, S., Yamano, T., (2001). Peptide-specific cytotoxicity of T lymphocytes against glutamic acid decarboxylase and insulin in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 51, 3: 173-179.
- Kostraba, J. N, Cruickshanks, K. J., Lawler-Jeavner, J., Jobim, L. F., Rewers, M. J., Gay, E. C., Chase, H. P., Klingensmith, G., Hamman, R.F. (1993). Early Exposure to Cow's Milk and Solid Foods in Infancy, Genetic Predisposition, and Risk of IDDM. *Diabetes*, 42: 288-95.
- Krochik, A.G., Mazza, C.S., Valdez, S.N., Stumpo, R.R., Papouchado, M.L., Iacono, R.F., Cardoso Landaburu, A.C., Sica, M.P., Ozuna, B., Poskus, E. (2001). Immunologic and genetic markers in insulin-dependent diabetes mellitus (type 1) in an Argentine population. *Medicina*, 61, 3: 279-83.
- Kyvik, K.O., Green, A., Svendsen, A., Mortensen, K. (1992). Breast Feeding and the Development of Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetic Medicine*, 9: 233-5.
- Kyvik, K.O., Green, A., Beck-Nielsen, H. (1995). Concordance rates of insulin dependent diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins. *BMJ* 311: 913-917.
- Laugesen, M., Elliott, R. (2003). Ischaemic heart disease, Type 1 diabetes, and cow milk A1 beta-casein. *N Z Med J.* 116, 1168: U295.

- Lernmark, A. (1999). Type 1 Diabetes. *Clinical Chemistry* 45, No. 8(B): 1331-1338.
- Leslie, R.D.G. (1993). Diabetic twin studies. In: RDG Leslie (ed) *Causes of diabetes*. John Wiley and son, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore.
- Leslie, R.D.G., Elliot, R.B. (1994). Early environmental events as a cause of IDDM: evidence and implications. *Diabetes*, 43: 843-850.
- Lo, S.S.S., Tun, R.Y.M., Hawa, H., Leslie, R.D.G. (1991). Studies of diabetic twins. *Diabetes Metab Rev* 7: 223-238.
- Mausner, J.S. (1985). *Epidemiology: an introductory text*.
- Mayer, E.J., Hamman, R.F., Gay, E.C., Lezotte, D.C., Savitz, D.A., Klingensmith, G.J. (1988). Reduced Risk of IDDM Among Breast-Fed Children. *Diabetes*, 37, Dec.: 1625-1632.
- McKinney, P.A., Parslow, R., Gurney, K.A., Law, G.R., Bodansky, H.J., Williams, R. (1997). Antenatal risk factors for childhood diabetes mellitus; a case-control study of medical record data in Yorkshire, UK. *Diabetologia* 40: 933-939.
- McKinney, P.A., Parslow, R., Gurney, K.A., Law, G.R., Bodansky, H.J., Williams, R. (1999). Perinatal and neonatal determinants of childhood type 1 diabetes. A case-control study in Yorkshire, U.K. *Diabetes Care*, 22, 6: 928-932.
- McKinney, P.A., Okasha, M., Parslow, R.C., Law, G.R., Gurney, K.A., Williams, R., Bodansky, H.J. (2000). Early social mixing and childhood Type 1 diabetes mellitus: a case-control study in Yorkshire, UK. *Diabetic Medicine*, 17, 3: 236-242.
- Meloni, T., Marinaro, A.M., Mannazzu, M.C., Ogana, A., La Vecchia, C., Negri, E., Colombo, C. (1997). IDDM and early infant feeding. Sardinian case-control study. *Diabetes Care*, 20, 3: 340-342.
- Mendoza-Morfin, F., Curiel-Perez, M.O., Cardenas-Tirado, H., Montero-Gonzalez, P., Gutierrez-Avila, C., Bravo-Rios, L.E., Cardenas-Cornejo, I., Normandia-Almeida, M.A. (2000). Frequency of glutamic acid decarboxylase autoantibodies in Mexican diabetic children. *Revista de investigacion clinica*, 52, 4: 427-431.
- Monetini, L., Cavallo, M.G., Stefanini, L., Ferrazzoli, F., Bizzarri, C., Marietti, G., Curro, V., Cervoni, M., Pozzilli, P. (2001). Bovine beta-casein antibodies in breast- and bottle-fed infants: their relevance in Type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 17, 1: 51-54.
- Muntoni, S., Loddo, S., Stabilini, M., Stabilini, L., Muntoni, S. (1994). Cow's milk consumption and IDDM incidence in Sardinia. *Diabetes Care* 17: 346-347 (letter).
- Muntoni, S., Cocco, P., Aru, G., Cucca, F. and Muntoni, S. (2000). Nutritional factors and worldwide incidence of childhood type 1 diabetes. *Am.J.Clin.Nutr.*, 71: 1525-1529.
- Nagelkerke, N.J.D. (1991). A note on a general definition of the coefficient of determination. *Biometrika* 78: 691-692.
- Nakamoto, S., Kasuga, A., Maruyama, T., Ozawa, Y., Amemiya, S., Saruta, T. (2000). Age of onset, not type of onset, affects the positivity and evanescence of IA-2 antibody. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 50, 2: 147-152.

- Norris, J.M. & Scott, F.W. (1995). A Meta-Analysis of Infant Diet and Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Do Biases Play a Role? *Epidemiology*, 7: 87-92.
- Norris, J.M., Beaty, B., Klingensmith, G., Yu Liping, Hoffman, M., Chase, H.P., Erlich, H.A., Hamman, R.F., Eisenbarth GS, 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, 8: 609-614.
- Norris, J.M., Barriga, K., Klingensmith, G., Hoffman, M., Eisenbarth, G.S., Erlich, H.A., Rewers, M. (2003). Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA*, 290, 13: 1713-1720.
- Ohta, M., Ohta, K., Obayashi, H., Nakamura, N., Shigeta, H., Nakano, K., Hasegawa, G., Fukui, M., Kitagawa, Y., Nishimura, M., Itoh, N., (2000). Clinical evaluation of a radioimmunoprecipitation assay for IA-2 antibody and comparison of GAD antibody in type 1 diabetes mellitus. *Autoimmunity*, 32, 2: 79-88.
- Onkamo, P., Vaananen, S., Karvonen, M., Toumilehto, J. (1999). Worldwide increase in incidence of type I diabetes – the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia*, 42: 1395-1403.
- Padberg, S., Schumm-Draeger, P.M., Petzoldt, R., Becker, F., Federlin, K. (1999). Wertigkeit von A1- und A2-Antikörpern gegen beta-Kasein beim Typ 1-Diabetes mellitus. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 124, 50: 1518-1521.
- Patterson, C.C., Carson, D.J., Hadden, D.R., Waugh, N.R., Cole, S.K. (1994). A Case-Control Investigation of Perinatal Risk Factors for Childhood IDDM in Northern Ireland and Scotland. *Diabetes Care*, 17, 5: 376-381.
- Pérez-Bravo, R., Carrasco, E., Gutierrez-López, M.D., Martínez, M.T., López, G., García de los Rios, M. (1996). Genetic predisposition and environmental factors leading to the development of insulin-dependent diabetes mellitus in Chilean children. *J. Mol. Med.*, 74: 105-109.
- Petersen, J.S., Kyvik, K.O., Bingley, P.J., Gale, E.A.M., Green, A., Dyrberg, P.J. and Beck-Nielsen, H. (1997). Population based study of prevalence of islet cell autoantibodies in monozygotic and dizygotic Danish twin pairs with insulin dependent diabetes mellitus. *BMJ*, 314: 1575.
- Pietropaolo, M., Castano, L., Babu, S., Buelow, R., Kuo, Y-L., Martin, S., Martin, A., Powers, A.C., Prochazka, M., Naggert, J., Leiter E.H., Eisenbarth, G.S. (1993). Islet autoantigen 69kD (IDA69), molecular cloning and characterization of a novel diabetes-associated autoantigen. *Journal of Clinical Investigation*, 92: 359-71.
- Poletaev, A.B., Gnedenko, B.B., Makarova, A.A., Krasnopolsky, V., Budykina, T.S., Petrukhin, V.A., Morozov, S.G. (2000). Possible mechanisms of diabetic fetopathy. *Human Antibodies*, 9, 4: 189-97.
- Rami, B., Schneider, U., Imhof, A., Waldhör, T. and Schober, E. (1999). Risk factors for type I diabetes mellitus in children in Austria. *Eur J Pediatr*, 158: 362-366.
- Rosenbauer, J., Herzig, P., Giani, G. (1998). Typ 1-Diabetes bei Kindern vor dem 5. Lebensjahr: Schätzung der Inzidenz und Fall-Kontroll-Studie zu Risikofaktoren. DFG-Abschlußbericht (He 234/1-1), Juni 1998.
- Rosenbauer, J., Herzig, P., Giani, G. (1999a). Dose-response relationship between duration of breast feeding and age at introduction of formula

- feeding and risk for type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 42 Supplement 1, A 75 (Abstract).
- Rosenbauer, J., Herzig, P., von Kries, R., Neu, A., Giani, G. (1999b). Temporal, seasonal, and geographical incidence patterns of type I diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. *Diabetologia*, 42, 9: 1055-1059.
- Rosenbauer, J., Herzig, P., Giani, G. (2003a). Atopic eczema in early childhood could be protective against Type 1 diabetes. *Diabetologia*, 46, 6: 784-788.
- Rosenbauer, J., Herzig, P., Giani, G. (2003b). Familial risk of Type 1 diabetes mellitus in preschool age. *Diabetologia* 46 (Supplement 2): A118 (Abstract).
- Sabbah, E., Savola, K., Ebeling, T., Kulmala, P., Vaehaesalo, P., Ilonen, J., Salamela, P.I., Knip, M. (2000). Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood- and adult-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 23, 9: 1326-1332.
- Samuelsson, U., Johansson, C., Ludvigsson, J. (1993). Breast-feeding seems to play a marginal role in the prevention of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 19: 203-10.
- Samuelsson, U. & Ludvigsson, J. (2001). Seasonal variation of birth month and breastfeeding in children with diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 14, 1: 43-46.
- Saukkonen, T., Virtanen, S.M., Karppinen, M., Reijonen, H., Ilonen, J., Rsnen, L., Akerblom, H.K., Savilahti, E. (1998). Significance of cow's milk protein antibodies as risk factor for childhood IDDM: interactions with dietary cow's milk intake and HLA-DQB1 genotype. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia*, 41, 1: 72-78.
- Schmidt, E., von Kries, R., Herzig, P., (1993). Die Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED). *Monatschr Kinderheilkd*, 141: 758-759.
- Schrezenmeir, J., Jagla, A. (2000). Milk and diabetes. *J Am Coll Nutr*.19 (2 Suppl),176S-190S.
- Scott, F.W., Daneman, D., Martin, J.M. (1988). Evidence for a critical role of diet in the development of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Exp.*, 7 : 153-157.
- Scott, F.W., Elliott, R.B., Kolb, H. (1989). Diet and autoimmunity : prospects of prevention of type I diabetes. *Diabetes Nutr Metabol Clin Exp*, 2: 61-67.
- Scott, F.W. (1990). Cow milk and insulin-dependent diabetes mellitus: is there a relationship? *J Clin Nutr* 51: 489-491.
- Scott, F.W., Marliss, E.B. (1991). Conference summery: diet as an environmental factor in development of insulin-dependent diabetes mellitus. *Can J Physiol Pharmacol.*, 69: 311-319.
- Scott, F.W., Norris, J.N., Kolb, H. (1996). Milk and Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 19, 4: 379-83.
- Scott, F.W., Kolb, H. (2003). A1 beta-casein milk and Type 1 diabetes: causal relationship probed in animal models. *N Z Med J.* 116, 1170, U295.
- Siemiatycki, J., Colle, E., Campbell, S., Dewar, R.A.D., Belmonte, M.M. (1989). Case-Control Study of IDDM. *Diabetes Care*, 12, 3, March: 209-16.

- Sipetic, S., Vlajinac, H., Kocev, N., Marinkovic, J., Radmanovic, S. and Denic, L. (2002). Family history and risk of type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*, 39, 3: 111-115.
- Soltész, G., Jeges, S., Dahlquist, G. (1994). Non-genetic risk determinants for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood. *Acta Paediatr*, 83: 730-735.
- Soltész, G. (2003). Diabetes in the young: a paediatric and epidemiological perspective. *Diabetologia*, 46: 447-454.
- Stene, L.C., Ulriksen, J., Magnus, P., 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.
- Takahashi, K., Honeyman, M.C., Harrison, L.C. (2001). Cytotoxic T cells to an epitope in the islet autoantigen IA-2 are not disease-specific. *Clin Immunol*, 99, 3: 360-364.
- Thorsdottir, I., Birgisdottir, B.E., Johannsdottir, I.M., Harris, D.P., Hill, J. (2000). Different beta-casein fractions in Icelandic versus Scandinavian cow's milk may influence diabetogenicity of cow's milk in infancy and explain low incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in Iceland. *Pediatrics*, 106, 4: 719-724.
- Vaarala, O., Paronen, J., Otonkoski, T., Akerblom, H.K. (1998). Cow milk feeding induces antibodies to insulin in children - a link between cow milk and insulin-dependent diabetes mellitus? *Scandinavian Journal of Immunology*; 47, 2: 131-135.
- Vaarala, O. (2000). The role of the gut in β -cells autoimmunity and type 1 diabetes: a hypothesis. *Pediatric Diabetes*, 1: 217-225.
- Virtanen, S.M., Räsänen, L., Aro, A., Lindström, J., Sippola, H., Lounamaa, R., Toivanen, L., Tuomilehto, J., Akerblom, H.K., (1991). Infant Feeding in Finnish Children <7 Yr of Age With Newly Diagnosed IDDM. *Diabetes Care*, 14, 5: 415-417.
- Virtanen, S.M., Hyppönen, E., Läärä, E., Vähäsalo, P., Kulmala, P., Savola, K., Räsänen, L., Aro, A., Knip, M., Akerblom, H.K. (1998). Cow's Milk Consumption, Disease-Associated Autoantibodies and Type 1 Diabetes Mellitus: a Follow-up Study in Siblings of Diabetic Children. *Diabetic Medicine*, 15: 730-738.
- Virtanen, S.M., Saukkonen, T., Savilahti, E., Ylönen, K., Räsänen, L., Aro, A., Knip, M., Tuomilehto, J. (1994). Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. *Diabetologia*, 37: 381-387.
- Virtanen, S.M., Läärä, E., Hyppönen, E., Reijonen, H., Räsänen, L., Aro, A., Knip, M., Ilonen, J., Akerblom, H.K. (2000). Cow's milk consumption, HLA-DQB1 genotype, and type 1 diabetes: a nested case-control study of siblings of children with diabetes. *Childhood diabetes in Finland study group. Diabetes*, 49, 6: 912-917.
- Wadsworth, E.J.K., Shield, J.P.H., Hunt, L.P., Baum, J.D. (1997). A Case-control Study of Environmental Factors Associated with Diabetes in the Under 5s. *Diabetic Medicine*, 14: 390-396.
- Wagener, D.K., LaPorte, R.E., Orchard, T.J., Cavender, D., Kuller, L.H., Drash, A.L. (1983). The Pittsburgh diabetes mellitus study. 3: An increased prevalence with older maternal age. *Diabetologia*, 25: 82-85.
- Wagenknecht, L.E., Roseman, J.M., Herman, W.H. (1991). Increased incidence of insulin-independent diabetes mellitus following an epidemic of coxsackievirus B5. *Am J Epidemiol*, 133: 1024-1031.

- Warendorf, J. (1993). Grundbegriffe der Epidemiologie. In Lehrbuch der Hygiene (Hrsg.: Gundermann, K.-O. et al.), Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart, 553-570.
- Wilson, D.M., Buckingham, B. (2001) Prevention of type1a diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*, 2: 17-24.
- Yamada, S., Motohashi, Y., Yanagawa, T., Maruyama, T., Kasuga, A., Hirose, H., Matsubara, K., Shimada, A., Saruta, T. (2001). NeuroD/beta2 gene G-->A polymorphism may affect onset pattern of type 1 diabetes in Japanese. *Diabetes Care*, 24, 8: 1438-1441.
- Zella, J.B., DeLuca, H.F. (2003). Vitamin D and autoimmune diabetes. *J Cell Biochem*, 88: 216-222.
- Ziegler, A.G., Schmid, S., Huber, D., Hummel, M., Bonifacio, E. (2003). Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA*, 290, 13: 1721-1728.

«LNR»

ERHEBUNGSEINHEIT FÜR SELTENE PÄDIATRISCHE ERKRANKUNGEN IN DEUTSCHLAND (ESPED)

Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde
in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Diabetes im Kindesalter am Diabetes-Forschungsinstitut der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

DFI, Auf'm Hennekamp 65, D-40225 Düsseldorf

«idno»

«anrede»

«title» «name»

«klinik»

«abt»

«str»

«plz» «ort»

«lnr»

Düsseldorf, den «Datum»

Betr.: ESPED, Meldung einer Diabetes-Erkrankung bei einem Kind unter 5 Jahren,
Meldemonat «**monat**»

Sehr geehrte«ansupp1» «ansupp2» «titel» «name»,

für die Meldung einer Diabetes-Erkrankung im Monat «**monat**» danken wir Ihnen sehr.

Zur Validierung der Fallmeldung bitten wir um die Beantwortung der 8 Fragen auf dem beiliegenden Bogen. Es handelt sich ausschließlich um "nicht-personenbezogene" Daten, so daß gegen die Weitergabe an ESPED keine datenschutzrechtlichen Einwände bestehen.

Zusätzlich bitten wir Sie, den beiliegenden Elternfragebogen mit dem Informationsmaterial an die Eltern des Kindes weiterzugeben. Für den Fall, daß Sie den Eltern das Umfragematerial auf postalischem Wege zukommen lassen wollen, haben wir ein vorgefertigtes Begleitschreiben Ihrer Klinik hinzugefügt, welches Sie je nach Wunsch verwenden können. Durch eine entsprechende Markierung auf dem Klinikfragebogen haben Sie die Möglichkeit, Informationsmaterial über die Hintergründe und Ziele der Studie anzufordern.

Wir danken Ihnen für Ihre Mitarbeit, die es ermöglicht, die Eltern auf eine Weise anzusprechen, bei der alle datenschutzrechtlichen Aspekte berücksichtigt werden.

Mit freundlichen Grüßen

gez. B. Wiemann
(Koordinator der
Diabetes-Studie)

«idno»
 «title» «name»
 «klinik»
 «abt»
 «str»
 «plz» «ort»

Diabetes-Forschungsinstitut
 Abt. Biometrie und Epidemiologie
 z.Hd. Herrn Wiemann
 Auf'm Hennekamp 65

D-40225 Düsseldorf

DIABETES MELLITUS BEI KINDERN UNTER 5 JAHREN
Klinikfragebogen zur Meldung aus dem Monat «monat»

«lnr»

Wir bitten um folgende Angaben zu Ihrem Diabetes-Patienten:

Initialen:	Vorname		Nachname	
Geburtsdaten:	Monat		Jahr	
Geschlecht:	männlich		weiblich	
Erstmanifestation:	Monat		Jahr	
Adresse:	PLZ:			
	Ort:			
	Bundesland:			
Nationalität:	deutsch:		andere:	

Fragebogen an Eltern weitergegeben?: ja nein

Weiteres Informationsmaterial über die Studie wird gewünscht: ja nein

Anmerkungen:

Bitte im beiliegenden frankierten Umschlag zurücksenden!

ERHEBUNGSEINHEIT FÜR SELTENE PÄDIATRISCHE ERKRANKUNGEN IN DEUTSCHLAND (ESPED)

Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde
in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Diabetes im Kindesalter am Diabetes-Forschungsinstitut der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

DIABETES MELLITUS BEI KINDERN UNTER 5 JAHREN**Zum Verbleib bei Ihren Unterlagen**

Meldemonat: «monat»

ESPED-Reg.-Nr.: «lnr»

P a t i e n t e n d a t e n

Name: _____

geb. am: _____

Anschrift: _____

Tel.: _____

Bitte beachten Sie, daß o.g. Meldemonat und ESPED-Registriernr. Ihren Patienten identifizieren!
Um Verwechslungen und Doppelmeldungen auszuschließen, bitten wir Sie, das beigegefügte, mit der gleichen Registriernr. gekennzeichnete Material nur an diesen Patienten weiterzugeben!

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

«idno»
 «title» «name»
 «klinik»
 «abt»
 «str»
 «plz» «ort»

«lnr»

«ort», den

Liebe Eltern,

aufgrund der Erstmanifestation eines Diabetes mellitus wurde Ihr Kind vor wenigen Wochen in unserer Klinik behandelt. Trotz der heutzutage exzellenten Behandlungsmethoden bleibt der Diabetes für das betroffene Kind eine Belastung. Wie in mehreren europäischen Ländern werden auch in Deutschland Untersuchungen mit dem Ziel durchgeführt, das Wissen über die Ursachen der Erkrankung zu erweitern und neue Möglichkeiten zur Behandlung und Vorbeugung zu finden.

Im Rahmen eines solchen bundesweit durchgeführten Projektes erbittet eine Arbeitsgruppe des Diabetes-Forschungsinstituts an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf auf dem in der Anlage beigefügten Fragebogen einige Angaben zur Vorgeschichte der Diabetes-Erkrankung Ihres Kindes. Wir leiten Ihnen hiermit den Fragebogen zu dieser Untersuchung weiter.

Wir möchten Sie darauf hinweisen, daß an diese Arbeitsgruppe keine personenbezogenen Daten Ihres Kindes weitergegeben wurden, so daß Sie selbst über die Teilnahme an der Studie entscheiden können.

Mit freundlichen Grüßen

«title» «name»
 «klinik»
 «ort»

Anlage: - ESPED-Anschreiben
 - Fragebogen
 - Rückumschlag

ERHEBUNGSEINHEIT FÜR SELTENE PÄDIATRISCHE ERKRANKUNGEN IN DEUTSCHLAND (ESPED)

Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde
in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Diabetes im Kindesalter am Diabetes-Forschungsinstitut der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

DFI, Auf'm Hennekamp 65, D-40225 Düsseldorf

Diabetes-Forschungsinstitut
Abt. Biometrie und Epidemiologie
Auf'm Hennekamp 65

D-40225 Düsseldorf

Düsseldorf, den «Datum»

Liebe Eltern,

wir sind eine Arbeitsgruppe des Diabetes-Forschungsinstituts der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, die bundesweit die Ursachen und Auslöser für Diabeteserkrankungen bei Kindern unter 5 Jahren untersucht.

Im Rahmen dieser Studie werden Eltern, deren Kind vor kurzem an Diabetes mellitus erkrankt ist, mittels eines Fragebogens zur Vorgeschichte der Erkrankung ihres Kindes befragt.

Da der Erfolg dieser Untersuchung von der Mitarbeit möglichst vieler Eltern abhängt, bitten wir Sie, sich an der Studie zu beteiligen. Ihre Mitarbeit besteht nur in der Beantwortung eines Fragebogens. Ähnliche Fragen zur Vorgeschichte wurden sicherlich bereits bei der Aufnahme Ihres Kindes ins Krankenhaus gestellt. Ihr Sohn bzw. Ihre Tochter kommt nicht mit der Studie in Kontakt und wird demzufolge auch in keiner Weise zusätzlich belastet.

Wenn Sie **bereit** sind, an der Studie zur Erforschung der Ursachen von Diabetes-Erkrankungen teilzunehmen, füllen Sie bitte den beigefügten Fragebogen aus und senden Sie ihn uns im vorfrankierten Umschlag zurück.

Bitte senden Sie uns auch nicht ganz vollständig ausgefüllte Fragebögen zurück!

Ihre Angaben sind auch dann für uns wertvoll, wenn nicht alle Fragen beantwortet sind.

Wünschen Sie **keine Studienteilnahme**, kreuzen Sie bitte das Kästchen unten auf dieser Seite an und **schicken Sie** uns diese Seite (zur Wahrung Ihrer Anonymität ohne Absenderangaben) **zurück!** Auch der Erhalt einer Absage ist für uns wichtig, um unnötige Nachfragen bei der behandelnden Klinik zu vermeiden.

Die Rücksendung mit dem beiliegenden Freiumschlag verursacht für Sie keine Kosten!

Bitte beachten Sie auch die anliegenden "Erläuterungen zur Befragung"!

Für Ihre freundliche Unterstützung sind wir Ihnen sehr dankbar und verbleiben

mit freundlichen Grüßen

Arbeitsgruppe Diabetes

Bitte hier ankreuzen!

«idno»

«lnr»

Teilnahme an der Studie wird **nicht** gewünscht:



Erläuterungen zur Befragung

Ihr Einverständnis ist für die Studienteilnahme entscheidend:

- Die Teilnahme an der Studie ist völlig freiwillig.
- Selbstverständlich entstehen wegen einer Verweigerung der Studienteilnahme keinerlei Nachteile.
- Die Einwilligung zur Teilnahme kann jederzeit widerrufen werden.

Was geschieht mit Ihren Angaben?

- Ihre Adresse und Ihre Angaben bei der Befragung werden voneinander getrennt in unserem Institut aufbewahrt. Beide erhalten eine Code-Nummer. Wer dann den Fragebogen bearbeitet, weiß also nicht, von wem die Antworten gegeben wurden. Die Adresse dient nur dazu, Sie später bei eventuellen Rückfragen noch einmal ansprechen zu können. Die Adresse bleibt bis zum Abschluß der Studie unter Verschuß. Anschließend wird sie gelöscht.
- Bei Teilnahme an der Studie werden Ihre Angaben aus der Befragung **ohne Ihren Namen** und **ohne Ihre Adresse** auf eine Datenverarbeitungsanlage übertragen und wissenschaftlich ausgewertet.
- Die Resultate der Untersuchung werden ebenfalls vertraulich behandelt und nur in Form von zusammenfassenden Statistiken dargestellt, die keinerlei Rückschlüsse auf Einzelpersonen zulassen.
- Eine Weitergabe an Dritte erfolgt **nicht**.

Es gilt also:

- Die Vorschriften des Datenschutzes werden strikt eingehalten.
- Sie können sicher sein, daß Ihre Angaben in der Befragung vertraulich behandelt werden und nicht mit Ihrem Namen und Ihrer Adresse zusammengeführt werden.

ERHEBUNGSEINHEIT FÜR SELTENE PÄDIATRISCHE ERKRANKUNGEN IN DEUTSCHLAND (ESPED)

Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde
in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Diabetes im Kindesalter am Diabetes-Forschungsinstitut der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf

DIABETES MELLITUS BEI KINDERN UNTER 5 JAHREN

LIEBE ELTERN,

wir danken Ihnen für Ihre Bereitschaft, unseren Fragebogen zu beantworten. Sie leisten damit einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung der Ursachen von Diabeteserkrankungen bei Kindern.

Bitte beantworten Sie möglichst alle Fragen. Senden Sie uns den Fragebogen aber auch dann zurück, wenn er nicht ganz vollständig ausgefüllt ist.

Die Fragen sind durch Ankreuzen oder kurze handschriftliche Einträge zu beantworten.

PERSONALIEN UND WOHNORT

1. Familienname des Kindes: _____

2. Vorname des Kindes: _____

3. Straße: _____

4. Postleitzahl: _____ 5. Wohnort: _____

6. Tel.-Nr.: _____

7. Wie oft ist die Familie <u>seit der Geburt des Kindes</u> umgezogen?		
gar nicht ☐	einmal ☐	mehrfach ☐
Bitte nur beantworten, wenn der Umzug nach der Geburt des Kindes erfolgte!		
8. Jahr des letzten Umzugs:		_____
Vor dem letzten Umzug wohnte das Kind in:		_____
9. Postleitzahl:		_____
10. Ort:		_____

11. Geburtsdatum: _____	12. Geschlecht: weiblich ☐ männlich ☐
-------------------------	---

13. Ist das erkrankte Kind ein Adoptiv- oder Pflegekind?		
	Ja	Nein
	☐	☐

JETZIGE GRÖÖE UND GEWICHT

14. Größe (cm): _____	15. Gewicht (kg): _____
-----------------------	-------------------------

ERKRANKUNGEN, ALLERGIEN, ERNÄHRUNG

16. In welchem Monat/Jahr ist Ihr Kind an Diabetes erkrankt?
_____ 19 _____

17. Welche der unten aufgeführten Allergien oder Erkrankungen hat/hatte Ihr Kind?					
Bei Bedarf können Sie zusätzliche Informationen im "Kommentar" eintragen!					
	Ja	Nein		Ja	Nein
Asthma	☐	☐	Mumps	☐	☐
Ekzem	☐	☐	Windpocken	☐	☐
Heuschnupfen	☐	☐	Röteln	☐	☐
Masern	☐	☐	Keuchhusten	☐	☐
Kommentar:					

18. Ist Ihr Kind einmal an der Bauchspeicheldrüse operiert worden?	Ja	Nein
	☐	☐
19. Ist Ihr Kind an Mukoviszidose erkrankt?	Ja	Nein
	☐	☐
20. Hat Ihr Kind eine Thalassämie?	Ja	Nein
	☐	☐

21. Hat es andere - aus Ihrer Sicht wichtige - Erkrankungen durchgemacht?	Ja	Nein
	☐	☐
Wenn ja, welche?		

22. Wieviele Infekte hat Ihr Kind in den letzten 12 Monaten durchgemacht?
(z.B. Schnupfen, Bronchitis, Hals-, Mandel-, Mittelohrentzündungen)

weniger als 6 ☐
6 bis 9 ☐
10 und mehr ☐

23. Wie oft mußte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten mit Antibiotika behandelt werden?

gar nicht ☐
1 - 2 mal ☐
3 - 4 mal ☐
5 mal oder öfter ☐

24. Hat Ihr Kind schon einmal Scharlach gehabt?

Ja ☐ Nein ☐

Wenn ja, wie oft?

einmal ☐
mehr als einmal ☐

25. Welche Impfungen hat Ihr Kind bisher erhalten (siehe Eintragungen im Impfausweis)?

Bitte markieren Sie durch Kreuze die Kästchen im folgenden Impfschema

<u>Art der Impfung</u>	<u>Impfung erhalten</u>	<u>nicht geimpft</u>
BCG (Tuberkulose)	☐	☐
Polio (Schluckimpfung)	1. ☐ 2. ☐ 3. ☐	☐
Polio (Spritzimpfung/Injektion)	1. ☐ 2. ☐ 3. ☐	☐
DTP (Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten)	1. ☐ 2. ☐ 3. ☐ 4. ☐	☐
Keuchhusten (azellulärer Impfstoff)	1. ☐ 2. ☐ 3. ☐ 4. ☐	☐
DT (Diphtherie, Tetanus)	1. ☐ 2. ☐ 3. ☐	☐
MMR (Masern, Mumps, Röteln)	☐	☐
HiB	1. ☐ 2. ☐ 3. ☐	☐

26. Art der zuletzt durchgeführten Impfung (Bitte eine der angegebenen Codenummer eintragen):
(1=BCG, 2=DT, 3=DTP, 4=HiB, 5=Polio, 6=MMR, 7=Röteln, 8=andere, 9=Keuchhusten)

falls "andere", welche?

27. Datum der zuletzt durchgeführten Impfung:

28. Wieviel Kuhmilch hat Ihr Kind pro Tag getrunken, bevor es an Diabetes erkrankte?

gar keine ☐
weniger als 200 ml ☐
200 - 400 ml ☐
mehr als 400 ml ☐

ANGABEN ZU GEBURT UND ERNÄHRUNG IM 1. LEBENSJAHR

29. Wie war das Geburtsgewicht Ihres Kindes?

(Sie können das Geburtsgewicht auf der ersten Seite des "Gelben Heftes" finden)

_____ g

30. Wie war die Geburtsgröße Ihres Kindes?

(Sie können die Geburtsgröße auf der ersten Seite des "Gelben Heftes" finden)

_____ cm

31. Ist Ihr Kind gestillt worden?	Ja ☐	Nein ☐
32. Wenn ja, wie alt war Ihr Kind als es das letzte Mal an der Brust getrunken hat?	jünger als 2 Wochen 2 bis 6 Wochen 7 Wochen bis 4 Monate 5 oder 6 Monate 7 Monate oder älter	☐ ☐ ☐ ☐ ☐

33. Hat Ihr Kind im ersten Jahr (als Zufütterung oder Ersatz für Muttermilch) Flaschennahrung erhalten?	Ja ☐	Nein ☐
34. Wenn ja, welche Art Flaschennahrung haben Sie überwiegend verwendet?	Name: _____	
- spezielle kuhmilchproteinfreie Milchnahrung (z.B. Milupa SOM, Humana SL, Pregomin, Alfare)	☐	_____
- Hypoallergene Milchnahrung (z.B. Beba HA, Aletemil HA, Humana HA)	☐	_____
- übliche Milchnahrung für Säuglinge (z.B. Milupa, Aptamil, Hippon, Milasan, Babysan)	☐	_____
- Kuhmilch oder verdünnte Kuhmilch	☐	_____

35. Wie alt war Ihr Kind, als es erstmals Flaschennahrung erhalten hat?	jünger als 2 Wochen 2 bis 6 Wochen 7 Wochen bis 4 Monate 5 oder 6 Monate 7 Monate oder älter	☐ ☐ ☐ ☐ ☐
---	--	--

36. Wie alt war Ihr Kind, als es zum erstenmal Brei, Gläschen oder andere "feste Nahrung" erhalten hat?	jünger als 3 Monate 3 oder 4 Monate 5 oder 6 Monate 7 Monate oder älter	☐ ☐ ☐ ☐
---	--	--

«LNR»

FRAGEN AN DIE LEIBLICHEN ELTERN

37. Von den leiblichen Eltern leben zur Zeit mit dem Kind zusammen?	beide nur die Mutter nur der Vater keiner von beiden	☐ ☐ ☐ ☐
---	---	--

FRAGEN AN DIE LEIBLICHE MUTTER

38. Geburtsort (Bundesland/bei Ausland Staat): _____	Geburtsdatum: _____
--	---------------------

39. Sind Sie selbst an einem Diabetes mellitus erkrankt?	Ja ☐	Nein ☐
40. Wenn ja, wie alt waren Sie bei Erkrankungsbeginn?	_____ Jahre	
41. Werden Sie mit Insulin behandelt?	Ja ☐	Nein ☐
42. Wenn ja, wie alt waren Sie bei Beginn der Insulinbehandlung?	_____ Jahre	
43. Leiden Sie an einer chronischen Bauchspeicheldrüsenentzündung oder sind Sie einmal an der Bauchspeicheldrüse operiert worden?	Ja ☐	Nein ☐
44. Bestand bei Ihnen während der Schwangerschaft mit dem jetzt erkrankten Kind ein sogenannter Schwangerschaftsdiabetes?	Ja ☐	Nein ☐
45. Bestand bei Ihnen während einer früheren Schwangerschaft ein sogenannter Schwangerschaftsdiabetes?	Ja ☐	Nein ☐

46. Wieviele Tassen Kaffee haben Sie während der Schwangerschaft pro Tag getrunken? _____ Tassen		
--	--	--

47. Haben Sie während der Schwangerschaft geraucht?		Ja	Nein
		☐	☐
Wenn ja, wieviele Zigaretten am Tag?			
	bis zu 4	☐	
	5 - 9	☐	
	10 - 19	☐	
	20 - 29	☐	
	30 oder mehr	☐	

48. Rauchen Sie zur Zeit?		Ja	Nein
		☐	☐
Wenn ja, wieviele Zigaretten am Tag?			
	bis zu 4	☐	
	5 - 9	☐	
	10 - 19	☐	
	20 - 29	☐	
	30 oder mehr	☐	

«LNR»

FRAGEN AN DEN LEIBLICHEN VATER

49. Geburtsort (<u>Bundesland</u> /bei Ausland Staat): _____		Geburtsdatum: _____	
---	--	---------------------	--

50. Sind Sie selbst an einem Diabetes mellitus erkrankt?		Ja	Nein
		☐	☐
51. Wenn ja,			
wie alt waren Sie bei Erkrankungsbeginn?	_____ Jahre		
52. Werden Sie mit Insulin behandelt?		Ja	Nein
		☐	☐
53. Wenn ja, wie alt waren Sie bei Beginn der Insulinbehandlung?	_____ Jahre		
54. Leiden Sie an einer chronischen Bauchspeicheldrüsenentzündung oder sind Sie einmal an der Bauchspeicheldrüse operiert worden?		Ja	Nein
		☐	☐

55. Rauchen Sie?		Ja	Nein
		☐	☐
Wenn ja, wieviele Zigaretten am Tag?			
	bis zu 4		☐
	5 - 9		☐
	10 - 19		☐
	20 - 29		☐
	30 oder mehr		☐

FRAGEN ZU DEN GROßELTERN

56. Sind Großeltern des jetzt erkrankten Kindes an Diabetes erkrankt?		Ja	Nein
		☐	☐
57. Wenn ja, bitte für jeden <u>Großeltern</u> mit <u>Diabetes</u> angeben:			
Alter bei Erkrankungsbeginn in Jahren	Insulinbehandlung	Alter bei Beginn der Insulinbehandlung in Jahren	
väterlicherseits:		Ja	Nein
Großvater:	_____	☐	☐
Großmutter:	_____	☐	☐
mütterlicherseits:		Ja	Nein
Großvater:	_____	☐	☐
Großmutter:	_____	☐	☐

FRAGEN ZU DEN GESCHWISTERN

58. Wieviele Kinder unter 18 Jahren leben zur Zeit in der Familie? _____
 59. Wieviele leibliche Geschwister sind älter als das jetzt erkrankte Kind? _____

«LNR»

60. Sind leibliche Geschwister des jetzt erkrankten Kindes an Diabetes erkrankt? Ja Nein
[] []

Wenn ja, bitte für jedes Geschwisterkind mit Diabetes angeben:

Geburts- datum	Geschlecht w=weiblich m=männlich	Alter bei Erkrankungs- beginn in Jahren	Insulin- behandlung		Alter bei Beginn der Insulin- behandlung in Jahren	chron. Bauchspei- cheldrüsenentzün- dung bzw. Zustand nach Bauchspeichel- drüsenoperation		Thalassämie		Mukoviszidose	
			Ja	Nein		Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
_____	_____	_____	[]	[]	_____	[]	[]	[]	[]	[]	[]
_____	_____	_____	[]	[]	_____	[]	[]	[]	[]	[]	[]
_____	_____	_____	[]	[]	_____	[]	[]	[]	[]	[]	[]

FRAGEN AN DIE ELTERNTEILE, MIT DENEN DAS KIND ZUR ZEIT ZUSAMMENLEBT

61. Welchen Beruf üben Sie **zur Zeit** aus? Vater Mutter
- | | | |
|---|-----|-----|
| (1) Arbeiter/in ohne Ausbildung | [] | [] |
| (2) Facharbeiter/in oder Beamter/Beamtin bzw. Angestellte/r im einfachen Dienst | [] | [] |
| (3) Meister/in oder Beamter/Beamtin bzw. Angestellte/r im mittleren bzw. gehobenen Dienst | [] | [] |
| (4) Leitende/r Beamter/Beamtin oder Leitende/r Angestellte/r | [] | [] |
| (5) Freiberufler/in oder Selbständige/r | [] | [] |
| (6) Hausfrau/Hausmann | [] | [] |
| (7) arbeitslos | [] | [] |
| (8) noch in Ausbildung | [] | [] |
| (9) keine Angabe | [] | [] |

62. Welchen höchsten Schulabschluß besitzen Sie?

alte Bundesländer:

- | | Vater | Mutter |
|---------------------------------------|-------|--------|
| (1) keinen Schulabschluß | [] | [] |
| (2) Volks-/Hauptschule | [] | [] |
| (3) Mittlere Reife | [] | [] |
| (4) Abitur/Fachabitur | [] | [] |
| (5) Hochschul- /Fachhochschulabschluß | [] | [] |
| (6) keine Angabe | [] | [] |

neue Bundesländer:

- | | Vater | Mutter |
|-----------------------------------|-------|--------|
| (1) keinen Schulabschluß | [] | [] |
| (2) Oberschule, 10. Klasse | [] | [] |
| (4) Abitur/Fachabitur | [] | [] |
| (5) Hochschul- /Fachschulabschluß | [] | [] |
| (6) keine Angabe | [] | [] |

Bitte zurücksenden an:

Diabetes-Forschungsinstitut
 Abt. Biometrie und Epidemiologie
 Auf'm Hennekamp 65
 D-40225 Düsseldorf

ERHEBUNGSEINHEIT FÜR SELTENE PÄDIATRISCHE ERKRANKUNGEN IN DEUTSCHLAND (ESPED)

Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde
in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Diabetes im Kindesalter am Diabetes-Forschungsinstitut der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

DFI, Auf'm Hennekamp 65, D-40225 Düsseldorf

Familie

«Name»

«Str»

«PLZ» «Ort»

Düsseldorf, den «Datum»

Liebe Familie «Name»,

für die Beantwortung und Rücksendung unseres Fragebogens, den wir vor wenigen Tagen erhalten haben, danken wir Ihnen herzlich. Sie tragen durch Ihre Mitarbeit wesentlich dazu bei, Ursachen und Auslöser für Diabetes mellitus bei Kindern aufzuklären.

Die Antworten, die wir von Ihnen und vielen anderen Eltern diabetischer Kinder erhalten haben, sollen nun mit Angaben von Eltern *Nicht-Diabetischer Kinder* verglichen werden. Hierbei bitten wir Sie ein zweites - letztes - Mal um Ihre Unterstützung:

Bitte geben Sie die beigelegten **anonymen Fragebögen** mit den Rücksendeumschlägen **an 2 nicht verwandte Familien aus Ihrem Bekanntenkreis** weiter, die Kinder im Alter unter 5 Jahren haben. Bitten Sie Ihre Bekannten, den Fragebogen zu beantworten und uns **anonym** - ohne Absenderangabe - **zurück**zusenden.

Dabei sind folgende Punkte wichtig:

- Wählen Sie nur Familien aus, die mindestens ein Kind im Alter unter 5 Jahren haben (der 5. Geburtstag liegt noch vor ihm).
- Zwischen Ihnen und den Eltern des betreffenden Kindes darf kein Verwandtschaftsverhältnis 1. oder 2. Grades bestehen.
- Wenn es in der ausgewählten Familie mehrere Kinder in der passenden Altersgruppe gibt, soll der Fragebogen für das «Wahl» Kind beantwortet werden.
- Das ausgewählte Kind darf nicht an Diabetes erkrankt sein. Andere Erkrankungen (Allergien etc.) sind kein Hinderungsgrund, an der Studie teilzunehmen.
- Geben Sie bitte jeweils den Fragebogen mit dem angehefteten Anschreiben und einem vorbereiteten, portofreien Rückumschlag an die teilnehmende Familie weiter.

«Ihr»

- Wir bitten Sie, beim Ausfüllen des Fragebogens in keiner Weise zu helfen. Da Sie bereits Erfahrungen mit dem Fragebogen gesammelt und im Rahmen der Behandlung Ihres Kindes zahlreiche Informationen erhalten haben, würden die Antworten durch Ihre Hilfe beeinflusst.

Vertraulichkeit der Informationen

Die von Ihnen ausgewählte Familie erhält durch die Teilnahme an dieser Studie keinerlei Informationen über Ihr Kind und seine Erkrankung. Die - notwendige - Aufklärung der Umgebung bleibt allein in Ihrer Hand.

Die Teilnehmer aus Ihrem Bekanntenkreis sind gebeten, den Fragebogen im vorbereiteten, portofreien Umschlag ohne Absenderangabe **selbst** an uns zurückzusenden. Durch dieses Vorgehen bleibt die antwortende Familie uns gegenüber anonym. Da Sie keinen Einblick in den ausgefüllten Fragebogen erhalten, wird auch zwischen den Studienteilnehmern die Vertraulichkeit der Information gewährleistet.

Datenauswertung

Die Angaben von diabetischen Kinder werden mit denen nicht-diabetischer Kinder verglichen. Es wird untersucht, wie häufig bestimmte Risikofaktoren in der Gruppe der erkrankten und in der Gruppe der nicht-erkrankten Kinder vorhanden sind.

Wir wären Ihnen dankbar, wenn Sie uns auch bei diesem letzten Teil der Untersuchung unterstützen könnten. Selbstverständlich entstehen Ihnen aber auch dann keinerlei Nachteile, wenn Sie sich zur Weitergabe unserer Fragebögen nicht in der Lage sehen.

Wir danken Ihnen für Ihre bisherige Unterstützung und verabschieden uns mit den besten Wünschen für Ihr Kind und verbleiben

mit freundlichen Grüßen

gez. Dr. Peter Herzig (MPH)

gez. Bernd Wiemann
(Koordinator)

UK «LNR» A

ERHEBUNGSEINHEIT FÜR SELTENE PÄDIATRISCHE ERKRANKUNGEN IN DEUTSCHLAND (ESPED)

Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde
in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Diabetes im Kindesalter am Diabetes-Forschungsinstitut der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Düsseldorf, den «Datum»

Liebe Eltern,

wir - eine Arbeitsgruppe des Diabetes-Forschungsinstituts an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf - untersuchen zur Zeit bundesweit die Bedeutung von Umwelt- und anderen Einflüssen (z.B. Wohnort, Ernährungsgewohnheiten, Impfungen) für die Entstehung oder Verhinderung von Diabetes-Erkrankungen bei Kindern. Die Untersuchung ist u.a. deshalb erforderlich, weil in Europa derzeit die Häufigkeit von Diabetes-Erkrankungen bei Kindern zunimmt.

Als Eltern eines gesunden Kindes mag es Sie überraschen, daß wir Sie bitten, unseren Fragebogen zu beantworten. Mögliche Ursachen und Auslöser von Erkrankungen können aber nur durch den **Vergleich zwischen gesunden und kranken Kindern** ermittelt werden.

Bundesweit beteiligen sich zahlreiche Eltern an dieser Untersuchung. Wir haben nun viele der teilnehmenden Familien gebeten, den beiliegenden Fragebogen an Freunde und Bekannte mit Kindern in der untersuchten Altersgruppe weiterzugeben. Sie erhalten den Fragebogen durch die Familie «Name» aus «ort».

Wir bitten Sie herzlich, diese Untersuchung zu unterstützen, indem Sie den beiliegenden Fragebogen zu einem Ihrer Kinder im Alter unter 5 Jahren beantworten (das betreffende Kind darf also seinen 5. Geburtstag noch nicht gefeiert haben). Nur bei Mitarbeit zahlreicher Eltern besteht eine Aussicht, mögliche Auslöser von Diabetes-Erkrankungen zu identifizieren. Selbstverständlich entstehen Ihnen aber auch keinerlei Nachteile, wenn Sie sich nicht zu einer Rücksendung unseres Fragebogens entschließen können.

Folgende Punkte sind zu beachten:

- Teilnehmen können Familien mit mindestens einem Kind im Alter unter 5 Jahren (*d.h. der fünfte Geburtstag des betreffenden Kindes liegt noch vor ihm*).
- Wenn mehrere Kinder Ihrer Familie in der fraglichen Altersgruppe liegen, beantworten Sie den Fragebogen bitte für das «wahl» Kind.
- Sie können nur dann teilnehmen, wenn zwischen Ihnen und der Familie «Name» keine verwandtschaftlichen Beziehungen bestehen.
- Wir sind Ihnen dankbar, wenn Sie möglichst alle Fragen beantworten. Können oder wollen Sie aber eine Frage nicht beantworten, lassen Sie die entsprechenden Felder einfach frei.
- Bitte senden Sie uns auch unvollständig ausgefüllte Fragebögen zurück. Ihre Angaben sind in jedem Fall für uns wertvoll.
- Bitte senden Sie den Fragebogen im vorbereiteten, für Sie portofreien Umschlag an uns ohne Absenderangabe zurück. Durch dieses Verfahren bleiben Sie gegenüber unserer Arbeitsgruppe anonym - andere Studienteilnehmer erhalten keinen Einblick in Ihre Angaben.

Durch die Beantwortung dieses Fragebogens leisten Sie einen Beitrag zur Aufklärung der Ursachen von Diabetes-Erkrankungen bei Kindern. Für Ihre Mühe und die investierte Zeit danken wir Ihnen.

Mit freundlichen Grüßen

gez. Dr. P. Herzig (MPH)

gez. B. Wiemann

ERHEBUNGSEINHEIT FÜR SELTENE PÄDIATRISCHE ERKRANKUNGEN IN DEUTSCHLAND (ESPED)

Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde
in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Diabetes im Kindesalter am Diabetes-Forschungsinstitut der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

DIABETES MELLITUS BEI KINDERN UNTER 5 JAHREN

LIEBE ELTERN,

wir danken Ihnen für Ihre Bereitschaft, unseren Fragebogen zu beantworten. Sie leisten damit einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung der Ursachen von Diabeteserkrankungen bei Kindern.

Bitte beantworten Sie möglichst alle Fragen. Senden Sie uns den Fragebogen aber auch dann zurück, wenn er nicht ganz vollständig ausgefüllt ist.

Die Fragen sind durch Ankreuzen oder kurze handschriftliche Einträge zu beantworten.

PERSONALIEN UND WOHNORT

1. Familienname des Kindes: *Bitte zur Wahrung der Anonymität*

2. Vorname des Kindes: *hier keine Angabe machen!*

3. Bundesland: _____
4. Postleitzahl: I _ I _ I 5. Wohnort: *Keine Angabe des Wohnortes!*
(Bei der PLZ bitte nur die ersten beiden Ziffern angeben!)

UK «LNR» A hier

6. Wie oft ist die Familie seit der Geburt des Kindes umgezogen?
gar nicht ☐ einmal ☐ mehrfach ☐
Bitte nur beantworten, wenn der Umzug nach der Geburt des Kindes erfolgte!
7. Jahr des letzten Umzugs: _____
Vor dem letzten Umzug wohnte das Kind in:
8. Postleitzahl: _____
9. Ort: _____

10. Geburtsdatum: _____ 11. Geschlecht: weiblich ☐ männlich ☐

12. Ist das erkrankte Kind ein Adoptiv- oder Pflegekind?
Ja ☐ Nein ☐

JETZIGE GRÖÖE UND GEWICHT

13. Größe (cm): _____ 14. Gewicht (kg): _____

ERKRANKUNGEN, ALLERGIEN, ERNÄHRUNG

15. In welchem Monat/Jahr ist Ihr Kind an Diabetes erkrankt? _____ 19 _____					
16. Welche der unten aufgeführten Allergien oder Erkrankungen hat/hatte Ihr Kind? Bei Bedarf können Sie zusätzliche Informationen im "Kommentar" eintragen!					
	Ja	Nein			
Asthma	☐	☐	Mumps	☐	☐
Ekzem	☐	☐	Windpocken	☐	☐
Heuschnupfen	☐	☐	Röteln	☐	☐
Masern	☐	☐	Keuchhusten	☐	☐
Kommentar:					
17. Ist Ihr Kind einmal an der Bauchspeicheldrüse operiert worden? Ja ☐ Nein ☐					
18. Ist Ihr Kind an Mukoviszidose erkrankt? Ja ☐ Nein ☐					
19. Hat Ihr Kind eine Thalassämie? Ja ☐ Nein ☐					
20. Hat es andere - aus Ihrer Sicht wichtige - Erkrankungen durchgemacht? Ja ☐ Nein ☐ Wenn ja, welche?					
UK «LNR» A					
21. Wieviele Infekte hat Ihr Kind in den letzten 12 Monaten durchgemacht? (z.B. Schnupfen, Bronchitis, Hals-, Mandel-, Mittelohrentzündungen)					
				weniger als 6	☐
				6 bis 9	☐
				10 und mehr	☐
22. Wie oft mußte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten mit Antibiotika behandelt werden?					
				gar nicht	☐
				1 - 2 mal	☐
				3 - 4 mal	☐
				5 mal oder öfter	☐
23. Hat Ihr Kind schon einmal Scharlach gehabt? Ja ☐ Nein ☐					
				einmal	☐
				mehr als einmal	☐
Wenn ja, wie oft?					

24. Welche Impfungen hat Ihr Kind bisher erhalten (siehe Eintragungen im Impfausweis)?
Bitte markieren Sie durch Kreuze die Kästchen im folgenden Impfschema

Art der Impfung	Impfung erhalten			nicht geimpft
BCG (Tuberkulose)	☐			☐
Polio (Schluckimpfung)	1. ☐	2. ☐	3. ☐	☐
Polio (Spritzimpfung/Injektion)	1. ☐	2. ☐	3. ☐	☐
DTP (Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten)	1. ☐	2. ☐	3. ☐ 4. ☐	☐
Keuchhusten (azellulärer Impfstoff)	1. ☐	2. ☐	3. ☐ 4. ☐	☐
DT (Diphtherie, Tetanus)	1. ☐	2. ☐	3. ☐	☐
MMR (Masern, Mumps, Röteln)	☐			☐
HiB	1. ☐	2. ☐	3. ☐	☐

25. Art der zuletzt durchgeführten Impfung (Bitte eine der angegebenen Codenummer eintragen): ☐
(1=BCG, 2=DT, 3=DTP, 4=HiB, 5=Polio, 6=MMR, 7=Röteln, 8=andere, 9=Keuchhusten)

falls "andere", welche? _____

26. Datum der zuletzt durchgeführten Impfung: _____

27. Wieviel Kuhmilch hat Ihr Kind pro Tag getrunken, bevor es an Diabetes erkrankte?

gar keine ☐
weniger als 200 ml ☐
200 - 400 ml ☐
mehr als 400 ml ☐

UK «LNR» A

ANGABEN ZU GEBURT UND ERNÄHRUNG IM 1. LEBENSJAHR

28. Wie war das Geburtsgewicht Ihres Kindes? _____ g
(Sie können das Geburtsgewicht auf der ersten Seite des "Gelben Heftes" finden)

29. Wie war die Geburtsgröße Ihres Kindes? _____ cm
(Sie können die Geburtsgröße auf der ersten Seite des "Gelben Heftes" finden)

30. Ist Ihr Kind gestillt worden? Ja ☐ Nein ☐

31. Wenn ja, wie alt war Ihr Kind als es das letzte Mal an der Brust getrunken hat?
jünger als 2 Wochen ☐
2 bis 6 Wochen ☐
7 Wochen bis 4 Monate ☐
5 oder 6 Monate ☐
7 Monate oder älter ☐

32. Hat Ihr Kind im ersten Jahr (als Zufütterung oder Ersatz für Muttermilch) Flaschennahrung erhalten?

Ja ☐ Nein ☐

33. Wenn ja, welche Art Flaschennahrung haben Sie überwiegend verwendet?

Name: _____
- spezielle kuhmilchproteinfreie Milchnahrung ☐ _____
(z.B. Milupa SOM, Humana SL, Pregomin, Alfare)
- Hypoallergene Milchnahrung ☐ _____
(z.B. Beba HA, Aletemil HA, Humana HA)
- übliche Milchnahrung für Säuglinge ☐ _____
(z.B. Milupa, Aptamil, Hippon, Milasan, Babysan)
- Kuhmilch oder verdünnte Kuhmilch ☐ _____

34. Wie alt war Ihr Kind, als es erstmals Flaschennahrung erhalten hat?

- jünger als 2 Wochen ☐
 2 bis 6 Wochen ☐
 7 Wochen bis 4 Monate ☐
 5 oder 6 Monate ☐
 7 Monate oder älter ☐

35. Wie alt war Ihr Kind, als es zum erstenmal Brei, Gläschen oder andere
 "feste Nahrung" erhalten hat?

- jünger als 3 Monate ☐
 3 oder 4 Monate ☐
 5 oder 6 Monate ☐
 7 Monate oder älter ☐

UK «LNR» A

FRAGEN AN DIE LEIBLICHEN ELTERN

36. Von den leiblichen Eltern leben zur Zeit mit dem Kind zusammen?

- beide ☐
 nur die Mutter ☐
 nur der Vater ☐
 keiner von beiden ☐

FRAGEN AN DIE LEIBLICHE MUTTER

37. Geburtsort (Bundesland/bei Ausland Staat): _____

Geburtsdatum: _____

38. Sind Sie selbst an einem Diabetes mellitus erkrankt?

- Ja ☐ Nein ☐

39. Wenn ja,
 wie alt waren Sie bei Erkrankungsbeginn? _____ Jahre

40. Werden Sie mit Insulin behandelt?

- Ja ☐ Nein ☐

41. Wenn ja, wie alt waren Sie bei
 Beginn der Insulinbehandlung? _____ Jahre

42. Leiden Sie an einer chronischen Bauchspeicheldrüsenentzündung
 oder sind Sie einmal an der Bauchspeicheldrüse operiert worden?

- Ja ☐ Nein ☐

43. Bestand bei Ihnen während der Schwangerschaft mit dem jetzt
 erkrankten Kind ein sogenannter Schwangerschaftsdiabetes?

- Ja ☐ Nein ☐

44. Bestand bei Ihnen während einer früheren Schwangerschaft
 ein sogenannter Schwangerschaftsdiabetes?

- Ja ☐ Nein ☐

45. Wieviele Tassen Kaffee haben Sie während der Schwangerschaft pro Tag getrunken?

_____ Tassen

46. Haben Sie während der Schwangerschaft geraucht?

- Ja ☐ Nein ☐

Wenn ja, wieviele Zigaretten am Tag?

- bis zu 4 ☐
 5 - 9 ☐
 10 - 19 ☐
 20 - 29 ☐
 30 oder mehr ☐

47. Rauchen Sie zur Zeit?

- Ja ☐ Nein ☐

Wenn ja, wieviele Zigaretten am Tag?

- bis zu 4 ☐
 5 - 9 ☐
 10 - 19 ☐
 20 - 29 ☐
 30 oder mehr ☐

UK «LNR» A

FRAGEN AN DEN LEIBLICHEN VATER

48. Geburtsort (Bundesland/bei Ausland Staat): _____

Geburtsdatum: _____

49. Sind Sie selbst an einem Diabetes mellitus erkrankt?	Ja ☐	Nein ☐
50. Wenn ja, wie alt waren Sie bei Erkrankungsbeginn? _____ Jahre		
51. Werden Sie mit Insulin behandelt?	Ja ☐	Nein ☐
52. Wenn ja, wie alt waren Sie bei Beginn der Insulinbehandlung? _____ Jahre		
53. Leiden Sie an einer chronischen Bauchspeicheldrüsenentzündung oder sind Sie einmal an der Bauchspeicheldrüse operiert worden?	Ja ☐	Nein ☐

54. Rauchen Sie?	Ja ☐	Nein ☐
Wenn ja, wieviele Zigaretten am Tag?	bis zu 4 5 - 9 10 - 19 20 - 29 30 oder mehr	☐ ☐ ☐ ☐ ☐

FRAGEN ZU DEN GROßELTERN

55. Sind Großeltern des jetzt erkrankten Kindes an Diabetes erkrankt?	Ja ☐	Nein ☐
56. Wenn ja, bitte für jeden <u>Großelternteil mit Diabetes</u> angeben:		
Alter bei Erkrankungsbeginn in Jahren	Insulin- behandlung	Alter bei Beginn der Insulinbehandlung in Jahren
väterlicherseits:		Ja Nein
Großvater: _____		☐ ☐ _____
Großmutter: _____		☐ ☐ _____
mütterlicherseits:		Ja Nein
Großvater: _____		☐ ☐ _____
Großmutter: _____		☐ ☐ _____

FRAGEN ZU DEN GESCHWISTERN

57. Wieviele Kinder unter 18 Jahren leben zur Zeit in der Familie?	_____
58. Wieviele leibliche Geschwister sind älter als das jetzt erkrankte Kind?	_____

UK «LNR» A

59. Sind leibliche Geschwister des jetzt erkrankten Kindes an Diabetes erkrankt?	Ja ☐	Nein ☐					
Wenn ja, bitte für jedes <u>Geschwisterkind mit Diabetes</u> angeben:							
Geburts- datum	Geschlecht w=weiblich m=männlich	Alter bei Erkrankungs- beginn in Jahren	Insulin- behandlung Ja Nein	Alter bei Beginn der Insulin- behandlung in Jahren	chron. Bauchspei- cheldrüsenentzün- dung bzw. Zustand nach Bauchspeichel- drüsenoperation Ja Nein	Thalassämie Ja Nein	Mukoviszidose Ja Nein
_____	_____	_____	☐ ☐	_____	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐
_____	_____	_____	☐ ☐	_____	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐
_____	_____	_____	☐ ☐	_____	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐

FRAGEN AN DIE ELTERNTEILE, MIT DENEN DAS KIND ZUR ZEIT ZUSAMMENLEBT

60. Welchen Beruf üben Sie zur Zeit aus?	Vater	Mutter
(1) Arbeiter/in ohne Ausbildung	☐	☐
(2) Facharbeiter/in oder Beamter/Beamtin bzw. Angestellte/r im einfachen Dienst	☐	☐
(3) Meister/in oder Beamter/Beamtin bzw. Angestellte/r im mittleren bzw. gehobenen Dienst	☐	☐
(4) Leitende/r Beamter/Beamtin oder Leitende/r Angestellte/r	☐	☐
(5) Freiberufler/in oder Selbständige/r	☐	☐
(6) Hausfrau/Hausmann	☐	☐
(7) arbeitslos	☐	☐
(8) noch in Ausbildung	☐	☐
(9) keine Angabe	☐	☐

61. Welchen höchsten Schulabschluß besitzen Sie?	Vater	Mutter
alte Bundesländer:		
(1) keinen Schulabschluß	☐	☐
(2) Volks-/Hauptschule	☐	☐
(3) Mittlere Reife	☐	☐
(4) Abitur/Fachabitur	☐	☐
(5) Hochschul- /Fachhochschulabschluß	☐	☐
(6) keine Angabe	☐	☐
neue Bundesländer:		
(1) keinen Schulabschluß	☐	☐
(2) Oberschule, 10. Klasse	☐	☐
(4) Abitur/Fachabitur	☐	☐
(5) Hochschul- /Fachschulabschluß	☐	☐
(6) keine Angabe	☐	☐

Bitte zurücksenden an:

Diabetes-Forschungsinstitut
 Abt. Biometrie und Epidemiologie
 Auf'm Hennekamp 65
 D-40225 Düsseldorf

Lebenslauf

Name:	Peter Heinz Kaiser	Geb.:	7.3.1961 in Düsseldorf
Straße:	Sanddornweg 9	Familienstand:	verheiratet
Wohnort:	40880 Ratingen	Kinder:	3

Schul Ausbildung

Grundschule:	1967 – 1971 in Düsseldorf
Hauptschule:	1971 – 1973 in Düsseldorf
Realschule:	1973 – 1977 in Düsseldorf
Fachoberschule für Maschinenbau:	1980 – 1981 in Ratingen
Abschluss: Fachhochschulreife	
Abendgymnasium:	1982 – 1983 in Düsseldorf
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife:	Dez. 1983

Berufsausbildung

Ausbildung zum Bohrwerkdreher bei:	1977 – 1980
Rheinmetall in Düsseldorf	
Facharbeiterprüfung:	1980

Physikstudium:	WS 1985 – SS 1986
----------------	-------------------

Psychologiestudium an der HHU in Düsseldorf

Studienanfang:	WS 1986
Diplom:	März 1992

Medizinstudium an der HHU in Düsseldorf

Studienanfang:	WS 1996
1. Staatsexamen:	April 2000
2. Staatsexamen:	April 2002
3. Staatsexamen:	April 2003

Berufstätigkeit

Wissenschaftlicher Angestellter am:	April 1992 – Feb. 1995
Psychol. Institut der HHU	
Psychotherapeut für das Therapiezentrum:	Juni 1995 bis Juli 2005
„Hilfe für das autistische Kind“	
AIP/ Ass.-Arzt in der Kinder- und	Juni 2003 bis Juli 2005
Jugendpsychiatrie Wülfrath Aprath	
Ass.-Arzt Kinderklinik Geldern	August 2005 bis jetzt

Fortbildung

Zusatz Ausbildung Psychotherapie mit:	April 1994 – März 1997
Schwerpunkt Verhaltenstherapie bei	
der DGVT	
Zusatz Ausbildung EMDR Traumatherapie	Jan. 2004 – Nov. 2004

Weitere Tätigkeit

Zivildienst beim ASB in Düsseldorf:	Feb. 1984 – Jan. 1985
-------------------------------------	-----------------------



Ratingen, den 27..02.2006

Risikofaktoren des Typ 1-Diabetes im Vorschulalter – eine Fall-Kontrollstudie mit Umgebungskontrollen –

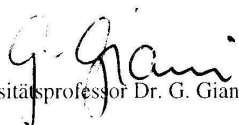
Zusammenfassung

Der Typ 1-Diabetes mellitus ist eine Erkrankung des endogenen Pankreas mit Verlust der Inselzellfunktion und Störung des Glukosestoffwechsels. Zur Behandlung wird Insulin substituiert, aber eine Heilung im Sinne einer Wiederherstellung der Zellfunktion ist nicht bekannt. Hinsichtlich der Krankheitsentstehung befindet sich die Hypothese zur Autoimmunreaktion bei genetischer Prädisposition im besonderen Fokus des Forschungsinteresses. Einige Autoren favorisieren die Säuglingsernährung mit Kuhmilchproteinen als einen bedeutsamen Trigger der Autoimmunreaktion.

In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie mit Umgebungskontrolle wurden mit der klinikbasierten Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) neu-erkrankte Kinder, deren Typ 1-Diabetes sich vor dem fünften Geburtstag manifestierte im Zeitraum 07.1992 bis 12.1995, erfasst. Die Erhebung fand in der Periode von 07.1992 bis 03.1996 statt. Jeder teilnehmenden Fall-Familie wurden 2 Fragebögen zur Weitergabe an zwei Kontroll-Familien gegeben. An der Studie nahmen 760 Fall-Familien und 630 Kontroll-Familien teil. Zur Auswertung der Fragebögen wurden mittels univariater, deskriptiver Analysen Häufigkeiten der Risikofaktoren für die Fall- und Kontrollgruppe berechnet. Zur Beurteilung der Relevanz von Expositionsfaktoren für das Diabetesrisiko wurden in logistischen Regressionsmodellen Odds ratios geschätzt. Aus den 20 untersuchten Einflussfaktoren wurden mittels eines schrittweisen Selektionsprozesses zwei multivariate Modelle generiert. Die Odds ratios der multivariaten, logistischen Regressionsanalysen sind geschlechts- und altersadjustiert. Unter Berücksichtigung des Inzidenz-Erfassungsgrades (85%) und des Fragebogenrücklaufes (71,1%) wurden in dieser deutschlandweiten Studie im Erfassungszeitraum bei ca. 60% der neu erkrankten Typ 1-Diabetiker unter 5 Jahren die Daten erfasst. Von den ausgegebenen Fragebögen für Kontrollfamilien betrug der Rücklauf 45%. Das Risiko für Typ 1-Diabetes war im multivariaten Modell um 28-29% vermindert, wenn die Stilldauer oder das Alter bei Einführung von Flaschennahrung (Milchersatznahrung) mindestens fünf Monate betrug. Im univariaten Modell war bereits eine Stilldauer von mindestens 7 Wochen ein signifikanter, protektiver Faktor, dagegen betrug das Alter bei Einführung von Flaschennahrung mindestens fünf Monate, um protektiv mit Typ 1-Diabetes assoziiert zu sein. Die Signifikanz der Trendanalyse hinsichtlich einer Dosis-Wirkungsbeziehung unterstützte die Hypothese bezüglich des protektiven Einflusses einer längeren Stilldauer auf die Entwicklung eines Typ 1-Diabetes. Ein Kuhmilchkonsum von mindestens 200ml pro Tag nach dem ersten Lebensjahr war in der univariaten Analyse ein protektiver Faktor. Das Risiko war um 31% reduziert. Auch hier wies die signifikante Trendanalyse auf einen möglichen Wirkungszusammenhang hin. Im univariaten Modell war ein weiterer protektiver Faktor, wenn das Kind bei Einführung fester Nahrung mindestens fünf Monate alt war. Dieser Faktor reduzierte das Risiko um 32%. Ein besonderer Risikofaktor war es, einen Verwandten (Eltern, Großeltern, Geschwister) mit Typ 1-Diabetes in der Familie zu haben. In diesem Fall war das Risiko für eine weitere Typ 1-Diabetes-Erkrankung im uni- und im multivariaten Modell um mehr als das 11-fache erhöht. Die Analyse zum sozialen Status ergab ebenfalls in beiden Modellen ein signifikantes Ergebnis. Ein höherer sozialer Status war mit einem geringeren Typ 1-Diabetes-Risiko assoziiert. Weil ein Selektionseffekt nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde dieser Faktor nur als Confounder interpretiert. War das Alter der Mutter bei Geburt des Kindes 21-25 Jahre oder weniger als 20 Jahre, dann war das Alter im univariaten Modell ein Risikofaktor (Odds ratio: 1,3 und 1,9), der mit einem erhöhten Diabetes-Risiko verbunden war. Lag das Alter des Vaters zwischen 21 und 25 Jahren erhöhte sich das Risiko im univariaten Modell um den Faktor 1,5. Ein weiterer Risikofaktor im univariaten Modell war das aktuelle Rauchen des Vaters. Wenn der Vater rauchte, dann war das Risiko für einen Typ 1-Diabetes um das 1,3-fache erhöht.

Insgesamt unterstützt die vorliegende Untersuchung die Hypothese, dass eine Stilldauer von mindestens fünf Monaten einen protektiven Faktor hinsichtlich des Typ-1-Diabetesrisikos darstellt und dass ein bereits vorhandenes Familienmitglied mit Typ 1-Diabetes einen relevanten Risikofaktor darstellt, im Sinne einer genetischen Prädisposition.

Düsseldorf, den 22.8.2005


Universitätsprofessor Dr. G. Giani