

# Studienprotokoll

## Untersuchung pädiatrischer Patienten mit Typ-2 Diabetes in Deutschland und Österreich: klinische, genetische und immunologische Charakterisierung

### Hintergrund

Bisher wurden kaum zentrumsübergreifende Daten zur Charakterisierung des Verlaufs von Typ-2 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen in Europa publiziert. Das Thema Typ-2 Diabetes bei pädiatrischen Patienten genießt jedoch hohe Aufmerksamkeit im Gesundheitswesen und großes Interesse in den Medien. Schwierig ist oft die klinische Differenzierung zwischen Jugendlichen mit langsam progredientem Typ-1 Diabetes von Jugendlichen mit Typ-2 Diabetes. Auch liegen bisher kaum Daten über Therapie und Therapieerfolg im Zusammenhang mit Pubertätsstadium und Geschlecht vor. Unklar bleibt auch der weitere Verlauf der Stoffwechselkontrolle dieser Patientengruppe nach Ende der Pubertät, da sich im Erwachsenenalter die Insulinsensitivität physiologischerweise bessert. Da Typ-2 Diabetes bei pädiatrischen Patienten in Europa relativ selten ist, wird eine ausreichende Anzahl zu untersuchender Teilnehmer nur durch eine zentrumsübergreifende Analyse ermöglicht.

### Finanziellen Rahmenbedingungen des Projekts:

Das Projekt wird von der European Foundation for the Study of Diabetes (EFSD / Novo Nordisk grant: European Clinical Research Programme in Adolescents with Type 2 Diabetes) finanziert, sowie aus Mitteln des BMBF-Kompetenznetzes Diabetes und der pädiatrischen Biobank des BMBF.

### Wissenschaftliche Studiengruppe

- PD Meissner (Universität Düsseldorf)
- Dr. Rosenbauer (Deutsches Diabetes-Zentrum Düsseldorf)
- PD Reinehr (Datteln/ Universität Witten/Herdecke)
- Prof. Schober (Universität Wien)
- Dr. Grulich-Henn (Universität Heidelberg)
- Frau Dr. Wiegand (Universitätskinderklinik Charité Berlin)
- Prof. Kiess/ Dr. Kapellen (Universitätskinderklinik Leipzig)
- Prof. Holl (Universität Ulm, Abteilung Epidemiologie)
- W. Awa MPH (Studienkoordination/ Monitoring, Unterstützung der Studienzentren. Universität Ulm)

### Ziele des Projekts

Das Projekt verfolgt das Ziel, Jugendliche in Deutschland und Österreich mit einem Typ-2 Diabetes multizentrisch nach einem standardisierten Protokoll zu untersuchen. Erfasst werden Daten zur Diabetesdiagnose, zur bisherigen Behandlung und zum Diabetesverlauf. Anhand der standardisierten, zentral durchgeführten immunologischen und genetischen Labordiagnostik sollen Unterschiede und Überlappungen zwischen Typ-1 und Typ-2-Diabetes charakterisiert werden.

### **Einschlusskriterien**

- **Zielgruppe:** Jugendliche mit Typ-2 Diabetes (Diagnose nach Zuordnung durch die behandelnden Ärzte) seit 1995, Alter zum Zeitpunkt der Diagnose höchstens 20 Jahre (Herkunftsland: Deutschland oder Österreich).
- **Zeitraum der Datenerhebung:** Juni 2009 –Juni 2010 .
- Patienten werden über die DPV-Wiss-Datenbank und die APV-Datenbanken selektiert sowie über das BMBF-Teilprojekt 6a, FPD-Verbund (Dr. Rosenbauer, Düsseldorf). Patienten aus anderen Registern (Typ-2-Register Österreich, TREPPID-Verbund im BMBF) können ebenfalls eingeschlossen werden.
- DPV und APV sind pseudonymisierte Datenbanken, ein direkter Kontakt zu den Patienten ist damit nicht möglich. Kontakt kann nur über die Behandlungszentren hergestellt werden, diese besprechen die Untersuchung mit Patient/Familie und führen die Untersuchungen selbst durch bzw. vermitteln ein nahe gelegenes geeignetes Diabeteszentrum. Kontaktiert werden die Klinik oder der Hausarzt, bei welchem der Patient zuletzt versorgt wurde. Die Untersuchung kann im Rahmen des nächsten regulären Termins in der Ambulanz erfolgen, gegebenenfalls werden Patienten auch zur Nachuntersuchung eingeladen

### **Ausschlusskriterien**

- Ausgeschlossen werden Patienten mit anderen Diabetes-Typen sowie syndromale Erkrankungen
- Fehlende Einverständnis

### **Untersuchungsplan**

Untersuchungen und Dokumentation erfolgen bei den Hausärzten, Kinderärzten bzw. Diabetologen. Dokumentationsbögen, Einwilligungserklärung, sowie die geeigneten Blutgefäße werden durch die Studienzentrale zur Verfügung gestellt.

Als maximaler Aufwand für Patienten und Untersuchungszentren wird ein Fragebogen von einer Seite angestrebt, die klinische Untersuchung sollte maximal 10 Minuten dauern. Blutentnahmemenge 30 ml, diese kann während eines Sprechstundentermins erfolgen, eine nüchtern-Blutentnahme ist nicht zwingend nötig.

#### **1. Organisation der Nachuntersuchung**

- Entweder beim nächsten regulären Termin (falls Patient wird noch im Zentrum betreut wird)

Oder

- gezielte Einladung zur Nachuntersuchung an nahegelegenen Zentrum. In diesem Fall können die Fahrtkosten für Patient/Familie aus den Finanzmitteln der Studie übernommen werden.
- Falls Untersuchung an diabetologischem Zentrum nicht möglich / von Familie abgelehnt, ist auch eine Untersuchung beim Hausarzt oder niedergelassenen Diabetologen möglich.

## 2. Parameter der Untersuchung

### 2.1 Anamnestische Daten

- o Familiarität von Diabetes und Adipositas über 3 Generationen:

Familienmitglied	Datum des Befundes	Nüchtern-Blutzucker unauffällig (bitte ankreuzen)	HbA1c unauffällig (bitte ankreuzen)	IGT oder gestörter nüchtern-BZ (bitte ankreuzen)	Bekannter Diabetes <sup>1</sup> (bitte ankreuzen)	Größe/ Gewicht	Nicht untersucht/ unbekannt (bitte ankreuzen)
Geschwister A							
Geschwister B							
Geschwister C							
Vater							
Mutter							
Großmutter (väterlicherseits)							
Großvater (väterlicherseits)							
Großmutter (mütterlicherseits)							
Großvater (mütterlicherseits)							

<sup>1</sup> wenn Diabetes bekannt, bitte folgende Informationen angeben:

DM Begin: Datum:

Beginn OAD: Datum:

Beginn Insulin: Datum:

- o Zyklusstörung ja/nein
- o Migrationshintergrund (Geburtsland des Vaters / der Mutter)
- o Initiale Präsentation: Symptombdauer  
Initialer Blutzucker  
Initialer pH- Wert  
Initiales basales C-Peptid  
Initialer OGT-Test  
Initialer HOMA-Wert (oder Nüchtern-Insulin und BZ)  
Lokaler Antikörperbefund (B-Zell-AK)
- o Bisherige Therapie: Beginn Insulin: Datum:  
Beginn OAD: Datum:  
Reha-Aufenthalte (ja/nein)?  
Strukturiertes Adipositas-Therapieprogramm (ja/nein)?

### 2.2: Aktuelle Untersuchungsbefunde

- o Gewicht / Größe (falls nicht in DPV-Wiss. eingetragen)
- o Bauchumfang / Hüftumfang
- o Blutdruck
- o Acanthosis nigricans (ja/nein)
- o Letzte Augenuntersuchung (Datum und Ergebnis)
- o Fakultativ: Messung der Körperzusammensetzung (BIA o.ä.)

### **Aktuelle Therapie**

- Lifestyle ja/nein
- OAD ja/nein. Wenn ja, welche?
- Insulin-Tagesdosis: Anzahl der Injektionen pro Tag:

## **2.3: Labordiagnostik**

### **Lokale Labordiagnostik**

- HbAc1
- Lipid-Werte (Gesamt Cholesterin, HDL, LDL TG)
- Urinalbumin
- C-Peptid
- Insulin, Blutzucker
- Fakultativ, falls nüchtern-BE möglich:
  - Nüchtern-Insulin und Blutzucker (HOMA)
  - OGT-Test
  - Nüchtern- und stimuliertes C-Peptid

### **Zentrale Labordiagnostik**

- HLA-Typisierung (z.B. Prof. Böhm, Ulm)
- Genetische Untersuchungen an TCF7L2, PTPN1, TFO (z. B. Prof. Hebebrand, Essen)
- MODY (z.B. Prof. Hamann, Heidelberg)
- Immunologie (z.B. Frau Prof. Ziegler, München)
- Metabolomics (z.B. Prof. Koletzko, München: 2.5 ml Serum reicht aus, Nüchtern-Abnahme nicht notwendig, aber Abstand zur letzten Mahlzeit und Zusammensetzung der letzten Mahlzeit dokumentieren)

10 ml Serum + 10 ml EDTA-Blut (mit Patientenummer und Zentrumssignatur beschriften. Gemeinsame Versandadresse für die zentral bestimmten / gesammelten Proben: Universität Ulm, Abteilung Epidemiologie. Portionierung der Proben und initiale Lagerung wird im Labor Prof. Böhm, Innere Medizin I, durch Mitarbeiter der Abteilung Epidemiologie durchgeführt)

Auswahl der Kooperationspartner für die Laboruntersuchungen erfolgt durch die Studiengruppe. Mit jedem Laborpartner wird entsprechend dem Vertragsvorschlag der TMF vor Übergabe der Laborparameter ein schriftlicher Vertrag geschlossen (Proben-Zuliefervertrag, TMF-Produkt Nr. P010012).

### **Einwilligung zur Teilnahme**

Die Teilnehmer werden über Untersuchungsziele und Verfahren informiert. Separate Aufklärungsblätter für Patienten und für Eltern werden durch die Studienleitung vorbereitet und der Ulmer Ethik-Kommission vorgelegt. Die Teilnahme an der Untersuchung ist freiwillig.

### **Datenschutz**

Personenbezogene Daten wie Blutwerte, genetische Daten werden erhoben. Eine Anonymisierung der Daten erfolgt durch die Zuweisung einer Patientenummer. Die Daten werden stets vertraulich behandelt und unterliegen dem Datenschutz. Die Zusammenführung der Daten erfolgt an der Universität Ulm und die Auswertung geschieht computergestützt und in anonymisierter Form. Rückschlüsse auf bestimmte Personen sind

nicht mehr möglich. Nach Abschluss der Untersuchung werden die anonymisierten Daten am Institut für Epidemiologie der Universität Ulm aufbewahrt.

### **Fallzahlabschätzung**

600 Patienten mit pädiatrischem Beginn Typ-2-DM in DPV-Wiss dokumentiert

250 Patienten mit diabetischem OGT-Test in APV dokumentiert.

Es wird angenommen dass mindestens 100 Patienten an der Untersuchung teilnehmen

### **Zeitplan**

Januar 2009 – Februar 2009

Protokoll diskutieren und festlegen

März 2009 – April 2009

Ethikvotum

Mai 2009

Vorstellung des Vorhabens am DPV-Treffen,  
Vorbereitung von Fragebögen und Information der  
Zentren, heraussuchen der Patienten aus Datenbank

Juni 2009 – Juni 2010

Datenerhebung

Juli 2010 – Dezember 2010

Durchführung der Labordiagnostik

Januar 2011 – Juni 2011

Auswertung und Publikation

### **Co-Autorenschaft:**

Die Ergebnisse werden durch die Studiengruppe gemeinsam ausgewertet und als Abstrakts und Publikationen veröffentlicht. Für die klinischen Daten sind als Erstautoren die Arbeitsgruppen in Düsseldorf und in Ulm angedacht. Die Publikation der Laborergebnisse erfolgt zusammen mit den Kollegen, welche die Laboruntersuchungen durchführen. Die Studiengruppe legt fest, welche Untersuchungen in welchen Laboren durchgeführt werden. Vor Beginn der jeweiligen Untersuchungen wird die Reihenfolge der Autoren einer resultierenden Publikation festgelegt.

### **Anlagen:**

1. Aufklärungsbogen für mögliche Teilnehmer an der Untersuchung
2. Einwilligungserklärung für volljährige Teilnehmer und Eltern/ Erziehungsberechtigte von Minderjährigen