

Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter



AGPD
Arbeitsgemeinschaft für
Pädiatrische Diabetologie e.V.



diabetes|DE

Handeln • Helfen • Heilen

Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter

Herausgeber: T. Haak, M. Kellerer

Autoren: Holterhus PM, Beyer P, Bürger-Büsing J, Danne T, Etspüler J, Heidtmann B, Holl RW, Karges B, Kiess W, Knerr I, Kordonouri O, Lange K, Lepler R, Marg W, Näke A, Neu A, Petersen M, Podeswik A, von Sengbusch S, Stachow R, Wagner V, Ziegler R



AGPD
Arbeitsgemeinschaft für
Pädiatrische Diabetologie e.V.



diabetes | DE

Handeln • Helfen • Heilen

Die Erstellung der evidenzbasierten Leitlinie erfolgte im Auftrag der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG)/DiabetesDE.
Präsident DDG: Prof. Dr. T. Haak (2007–2009)
Vorstandsvorsitzender DiabetesDE: Prof. Dr. med. T. Danne (2009 bis 2011)

Vom Vorstand der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD) im Auftrag der DDG benannte Expertengruppe:

- Prof. Dr. P.-M. Holterhus, Kiel (Koordinator)
- PD Dr. P. Beyer, Oberhausen
- J. Bürger-Büsing, Kaiserslautern (Patientenvertreterin)
- Prof. Dr. T. Danne, Hannover
- Dr. J. Etspüler, Hamburg
- Dr. B. Heidtmann, Hamburg
- Prof. Dr. R. W. Holl, Ulm
- Prof. Dr. B. Karges, Aachen
- Prof. Dr. W. Kiess, Leipzig
- PD Dr. I. Knerl, Erlangen
- Prof. Dr. O. Kordonouri, Hannover
- Prof. Dr. K. Lange, Hannover
- Dr. R. Lepler, Hamburg
- Dr. W. Marg, Bremen
- Dr. A. Näke, Dresden
- PD Dr. A. Neu, Tübingen
- M. Petersen, Lübeck (Diabetesberaterin)
- Dipl.-Psych. A. Podeswik, Augsburg
- Dr. S. von Sengbusch, Lübeck
- Dr. R. Stachow, Westerland (Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Rehabilitation und Prävention (DGpRP))
- Dr. V. Wagner, Rostock
- Dr. R. Ziegler, Münster

1. Auflage

Copyright © Deutsche Diabetes-Gesellschaft, vertreten durch den jeweiligen Präsidenten
Gesamtherstellung: Verlag Kirchheim + Co GmbH, Mainz

Literaturrecherche:

- PD Dr. Bernd Richter, Coordinating Editor, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group, Düsseldorf

Methodische Begleitung (Evidenzaufarbeitung/Ergänzungsrecherchen/Methodenreport/Konsensuskonferenzen), Redaktion und Organisation:

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Berlin – Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung

- Dr. Monika Nothacker, MPH
- Claudia Jung, Ärztin
- Dana Rütters, Informationswissenschaftlerin
- Dr. Susanne Weinbrenner, MPH
- Prof. Dr. Dr. Günter Ollenschläger

Externe Reviewer:

- Prof. Dr. H. Krude, Facharzt für Kinderheilkunde, Zusatzweiterbildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie, für die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE), Berlin (Diabetes und Schilddrüsenerkrankungen)
- Prof. Dr. K. P. Zimmer, Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinder-Gastroenterologie, Gießen (Diabetes und Zöliakie)
- PD Dr. M. Ballmann, Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinder-Pneumologie, für die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie, Hannover (Diabetes bei cystischer Fibrose)
- Prof. Dr. A. Fritsche, Facharzt für Innere Medizin, Diabetologie, Tübingen

Vorwort zur Leitlinie Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter

Der Typ-1-Diabetes ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindesalter. Epidemiologische Studien weisen auf die Besorgnis erregende, weltweit weiter steigende Inzidenz hin. Vor allem Kleinkinder sind zunehmend betroffen. Der Diabetes ist ein entscheidender Risikofaktor für die langfristige Morbidität und Mortalität. Nur durch eine normnahe Blutzuckereinstellung lassen sich Folgeerkrankungen wirksam vermindern. Gleichwohl stellt das tägliche Management der Erkrankung durch die betroffenen Patienten und ihre Familien mehr denn je eine erhebliche Belastung dar.

In den zurückliegenden Jahren ist es zu umfassenden Neuentwicklungen auf dem Gebiet der Diagnostik und der Therapie des Diabetes mellitus gekommen. Das Wissen um den neonatalen Diabetes und genetische Diabetesformen hat erheblich zugenommen, teilweise mit essenziellen Konsequenzen für die Therapie betroffener Kinder. Weitere Neuentwicklungen betreffen die Insulinanaloga, die Insulinpumpentherapie sowie die kontinuierliche Blutzuckermessung mit sensorgestützter Blutzuckereinstellung. Vor diesem Hintergrund war es erforderlich, dass die bisherige S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter“ aus 2004 gründlich überarbeitet und auch erweitert wurde. Bisher nicht ausreichend detailliert vorhandene Aspekte wie Diabetes bei zystischer Fibrose oder die Rehabilitation von Kindern mit Diabetes wurden neu aufgenommen.

Mit der vorliegenden S3-Leitlinie zum Diabetes bei Kindern und Jugendlichen hat die Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) einen neuen Weg in der Leitlinienerstellung beschritten. Erstmals erfolgte die Erstellung der aktuellen Leitlinie unter methodi-

scher Supervision durch das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Auf diese Weise ist für unsere Kinder und Jugendlichen mit Diabetes ein besonders wertvolles, aussagekräftiges und praxisorientiertes Dokument entstanden. Aus Sicht der Kinderdiabetologie sei ganz besonders der DDG für die Finanzierung der Leitlinie gedankt. Die vorliegende Leitlinie ist das Ergebnis einer systematischen Literaturrecherche durch Herrn PD Dr. Richter, der kinderdiabetologischen Fachbegutachtung durch eine von der DDG bzw. der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD) beauftragten Expertengruppe, extern hinzugezogener Reviewer sowie schließlich von Frau Dr. Nothacker, Frau Claudia Jung sowie Frau Dr. Susanne Weinbrenner als methodische Expertinnen für evidenzbasierte Medizin im ÄZQ. Allen Beteiligten an dieser Leitlinie sei ein ganz herzliches Dankeschön für den vielfachen und weit überdurchschnittlichen, persönlichen Einsatz ausgesprochen. Wir möchten Sie einladen, die vorliegende Leitlinie intensiv zu lesen und rege für die Betreuung Ihrer Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus zu nutzen.

PD Dr. A. Neu
Sprecher der Arbeitsgemeinschaft für
Pädiatrische Diabetologie (AGPD)

Prof. Dr. P.-M. Holterhus
Leitlinien-Koordinator

11.03.2009

Inhaltsverzeichnis

Impressum	4
Vorwort zur Leitlinie Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter	5
Inhaltsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	9
Abbildungsverzeichnis	9
1. Anliegen und Hintergrund	11
2. Epidemiologie und Formen des Diabetes im Kindes- und Jugendalter	12
2.1 Typ-1-Diabetes	12
2.2 Typ-2-Diabetes	12
2.3 Weitere Formen des Diabetes	13
3. Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung des Diabetes	14
3.1 Typ-1-Diabetes	14
3.2 Typ-2-Diabetes	15
4. Therapie des Typ-1-Diabetes	16
4.1 Beginn der Therapie	16
4.2 Therapieziele	16
4.2.1 Allgemeine Ziele	16
4.2.2 Individuelle Therapieziele	17
4.3 Kontinuierliche Behandlung des Typ-1-Diabetes	19
4.3.1 Betreuung von Kindern in Kindergärten und Schulen	19
4.3.2 Betreuung beim Übergang ins junge Erwachsenenalter	20
4.3.3 Betreuung bei Krankheit und Vermeidung von Krankheitsrisiken	20
4.3.4 Diabetesbehandlung bei körperlicher Aktivität/Sport	21
4.3.5 Diabetesbehandlung auf Reisen	22
4.4 Insulinbehandlung	22
4.4.1 Intensivierte oder konventionelle Therapie	22
4.4.2 Insulinarten und Insulinkonzentration	23
4.4.3 Intravenöse Therapie	23
4.4.4 Kombinationsinsuline	24
4.4.5 Kurzwirksame Insuline und Insulinanaloga (prandiale Substitution)	24
4.4.6 Langwirksame Insuline und Insulinanaloga (basale Substitution)	24
4.4.7 Kombinationstherapie mit Metformin	25
4.4.8 Hilfsmittel zur Insulintherapie	25
4.4.9 Lokale Nebenwirkungen der Insulintherapie	27
4.5 Ernährungsempfehlungen	28
4.6 Diabetesschulung	31
4.7 Strukturelle Anforderungen an die diabetologisch spezialisierten pädiatrischen Einrichtungen	33
4.8 Rehabilitation	34
5. Psychologische und soziale Risiken, Komorbiditäten und Interventionen	36
5.1 Psychosoziale Beratung nach Erstdiagnose	36
5.2 Psychosoziale Begleitung im Langzeitverlauf	37
5.3 Psychische Komorbiditäten	37
5.4 Psychosoziale Interventionen und Psychotherapie bei Diabetes	38
6. Akutkomplikationen	40
6.1 Diabetische Ketoazidose	40
6.1.1 Diagnose der diabetischen Ketoazidose	40
6.1.2 Behandlung der diabetischen Ketoazidose	41
6.1.3 Monitoring bei schwerer diabetischer Ketoazidose	42
6.1.4 Risikofaktoren, Diagnose und Behandlung des Hirnödems bei diabetischer Ketoazidose	43

6.2	Hyperglykämisches hyperosmolares Syndrom	45
6.3	Hypoglykämie	45
6.3.1	Schweregrade der Hypoglykämie	45
6.3.2	Risikofaktoren für Hypoglykämie	46
6.3.3	Vorbeugung und Behandlung von Hypoglykämien	46
6.3.4	Komplikationen und langfristige klinische Folgen von schweren Hypoglykämien	47
7.	Langzeitkomplikationen und Vorsorgeuntersuchungen (Screening)	48
7.1	Diabetesbedingtes Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen	48
7.2	Screening auf diabetische Folgeerkrankungen und begleitende Risikofaktoren	49
7.3	Behandlung diabetesbedingter Langzeitkomplikationen und begleitender Risikofaktoren	52
7.3.1	Behandlung begleitender Risikofaktoren	52
7.3.2	Behandlung diabetesbedingter Langzeitkomplikationen	54
8.	Assoziierte Autoimmunerkrankungen	56
8.1	Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen	56
8.2	Diagnostik und Therapie der Zöliakie	57
9.	Andere Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter	59
9.1	Typ-2-Diabetes	59
9.1.1	Diagnostik des Typ-2-Diabetes	59
9.1.2	Therapie des Typ-2-Diabetes	60
9.2	Monogenetischer Diabetes	63
9.2.1	Diagnostik des MODY	63
9.2.2	Therapie des MODY	64
9.3	Neonataler Diabetes mellitus (NDM)	65
9.3.1	TNDM	65
9.3.2	Häufige Formen des PNDM	66
9.3.3	Weitere Formen des genetisch bedingten PNDM	67
9.4	Diabetes bei cystischer Fibrose	67
10.	Anhang	69
10.1	Protein- und Fettzufuhr für Kinder bis vier Jahre	69
10.2	Inhalte der Diabetesschulung	70
10.3	Referenzwerte für Ruhe- und 24-Stundenblutdruckmessung	73
11.	Methodenreport	75
11.1	Adressaten der Leitlinie	75
11.2	Zielsetzung der Leitlinie	75
11.3	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	75
11.4	Patientenbeteiligung	76
11.5	Fragestellungen und Gliederung	76
11.6	Quellen, systematische Recherchen	77
11.6.1	Systematische Literaturrecherche 2004–2007	77
11.6.2	Ergänzende systematische Literaturrecherchen	79
11.6.3	Systematische Leitlinienrecherche	80
11.6.4	Themenbezogene Verwendung weiterer Leitlinien	83
11.7	Bewertung der zugrunde liegenden Evidenz	84
11.7.1	Evidenzklassifizierung	84
11.7.2	Empfehlungsgraduierung	85
11.8	Externe Begutachtung	85
11.9	Zeitliche Abfolge der Leitlinien-Erstellung	86
11.10	Konsensuskonferenzen: Methodik, Beteiligte und Ergebnisse	86
11.10.1	Erste Konsensuskonferenz am 17.11.2008	86
11.10.2	Zweite Konsensuskonferenz am 06.02.2009	86
11.11	Redaktionelle Unabhängigkeit/Interessenskonflikte	87
11.12	Gültigkeit der Leitlinie, Zuständigkeit für die Aktualisierung	87
11.13	Anwendung/Verbreitung der Leitlinie	87
12.	Leitlinien-Empfehlungen im Überblick	88

13. Evidenztabellen	101
13.1 Anliegen und Hintergrund	102
13.2 Epidemiologie und Formen des Diabetes im Kindes- und Jugendalter	102
13.3 Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung des Diabetes mellitus	106
13.4 Therapie des Typ-1-Diabetes	112
13.4.1 Beginn der Therapie	112
13.4.2 Ziele der Therapie	114
13.4.3 Kontinuierliche Therapie	118
13.4.4 Insulintherapie	134
13.4.5 Ernährung	170
13.4.6 Diabetesschulung	176
13.4.7 Strukturelle Anforderungen	176
13.4.8 Rehabilitation	178
13.5 Psychologische Interventionen	180
13.6 Akutkomplikationen	182
13.6.1 diabetische Ketoazidose	182
13.6.2 Hyperglykämisches hyperosmolares Syndrom	198
13.6.3 Hypoglykämie	200
13.7 Langzeitkomplikationen und Vorsorgeuntersuchungen (Screening)	214
13.7.1 diabetesbedingtes Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen	214
13.7.2 Screening auf diabetische Folgeerkrankungen und begleitende Risikofaktoren	220
13.7.3 Behandlung diabetesbedingter Langzeitkomplikationen und begleitender Risikofaktoren	234
13.8 Assoziierte Autoimmunerkrankungen	240
13.8.1 Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen	240
13.8.2 Diagnostik und Therapie der Zöliakie	244
13.9 Andere Diabetesformen	250
13.9.1 Typ-2-Diabetes	250
13.9.2 Monogenetischer Diabetes (MODY)	260
13.9.3 Neonataler Diabetes	264
13.9.4 Diabetes bei cystischer Fibrose (CFRD)	278
Abkürzungsverzeichnis	288
Literatur	293

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfohlene Orientierungswerte zur Blutglukosekontrolle	18
Tabelle 2: Empfohlener Anteil der Nahrungskomponenten an der täglichen Energiezufuhr mit Evidenzbelegen	29
Tabelle 3: Medikamentöse Behandlung der Ketoazidose	42
Tabelle 4: Diagnosescore für das symptomatische Hirnödem	44
Tabelle 5: Langzeitkomplikationen: Screeninguntersuchungen und Interventionen	55
Tabelle 6: Metformin: Nebenwirkungen	62
Tabelle 7: Metformin: Kontraindikationen	62
Tabelle 8: Die häufigsten MODY Formen und ihre klinischen Charakteristika	65
Tabelle 9: Neonataler Diabetes – diagnostisches Vorgehen	67
Tabelle 10: Richtwerte für die Fettzufuhr bis vier Jahre	69
Tabelle 11: Empfohlene Zufuhr essenzieller Fettsäuren bis 4 Jahre	69
Tabelle 12: Empfohlene Zufuhr an Protein bis 4 Jahre	69
Tabelle 13: Initialschulung nach Manifestation für Eltern/entsprechend für Jugendliche	70
Tabelle 14: Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Klein- und Vorschulkindern	71
Tabelle 15: Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Klein- und Vorschulkindern	71
Tabelle 16: Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Jugendlichen	71
Tabelle 17: Zusätzliche Schulungsinhalte für Jugendliche	72
Tabelle 18: Initialschulung nach Manifestation für ca. 6–12jährige Kinder	72
Tabelle 19: Normwerte für die Gelegenheitsblutdruckmessung bei Kindern und Jugendlichen	73
Tabelle 20: Normwerte für die 24h-Blutdruckmessung bei Kindern und Jugendlichen	73
Tabelle 21: Protokoll zur Umstellung auf Sulfonylharnstoffe bei PNDM	74
Tabelle 22: Recherche in fachübergreifenden Leitliniendatenbanken	81
Tabelle 23: Recherche in fachspezifischen Leitliniendatenbanken	82
Tabelle 24: Bewertung der publizierten Literatur gemäß ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach EK	84
Tabelle 25: Evidenzbewertung nach SIGN	85
Tabelle 26: Empfehlungsgraduierung	85

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema zur Behandlung der Hashimoto-Thyreoiditis	57
Abbildung 2: Behandlungsschema für Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen	63
Abbildung 3: Systematische Literaturrecherche 1/2004–12/2007	78
Abbildung 4: Systematische Leitlinienrecherche	83

1. Anliegen und Hintergrund

„Kinder sind keine kleinen Erwachsenen“ (Piaget)

Um den Besonderheiten einer chronischen Erkrankung im Kindes- und Jugendalter Rechnung zu tragen, müssen spezifische Aspekte der Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle in diesem Lebensabschnitt in evidenzbasierten Leitlinien dargestellt werden. Dementsprechend haben der Vorstand der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG), die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD) sowie der damalige Koordinierungsausschuss gemäß § 137 f Absatz 2 SGB V (Arbeitsgemeinschaft Koordinierungsausschuss in 53721 Siegburg, Disease Management-Programme/DMP) die Abfassung einer pädiatrischen Leitlinie zum Typ-1-Diabetes empfohlen und beschlossen. Die Leitlinie konzentriert sich auf die Spezifika für diese Altersgruppe, die nicht oder davon abweichend in den allgemeinen Leitlinien zur Therapie des Typ-1-Diabetes der DDG dargestellt werden [Scherbaum et al. 2007].

Die folgenden Empfehlungen richten sich an alle Berufsgruppen, die Kinder und Jugendliche mit Diabetes sowie deren Familien betreuen und unterstützen, sowie an übergeordnete Organisationen (z. B. Krankenkassen), die mit der Erkrankung befasst sind. Ergänzende Quell- und Referenzleitlinien, die in Verbindung mit dieser Leitlinie herangezogen werden sollten, sind insbesondere die evidenzbasierten ‚Clinical Practice Guidelines‘ der australischen Gruppe pädiatrischer Endokrinologen [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005] sowie

die konsensbasierten Leitlinien der Internationalen Gesellschaft für Kinder- und Jugenddiabetologie (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) [Aslander-van et al. 2007; Bangstad et al. 2007; Betts et al. 2007; Brink et al. 2007; Clarke et al. 2008; Couper et al. 2007; Court JM et al. 2008; Craig et al. 2006; Delamater 2007; Donaghue et al. 2007; Hannas et al. 2006; Hattersley et al. 2006; Kordonouri et al. 2007; O’Riordan et al. 2008; Rewers et al. 2007; Robertson et al. 2008; Swift 2007; Wolfsdorf et al. 2007].

Nachdem das Jugendalter als variable und flexible Übergangsphase zwischen Kindes- und Erwachsenenalter definiert ist, erscheint es notwendig, hier eine operationale Definition zu geben: Entsprechend den Vorgaben der Gesundheitsminister der Länder und gängiger Praxis vieler Kliniken wird als Alter, bis zu dem die vorliegenden pädiatrischen Leitlinien gelten sollen, das vollendete 18. Lebensjahr definiert. Im klinischen Einzelfall können diese Leitlinien auch für das junge Erwachsenenalter herangezogen werden.

Der Typ-1-Diabetes steht als häufigste Diabetesform in der Pädiatrie im Mittelpunkt dieser Leitlinien. Soweit empirische Evidenz vorhanden ist, finden jedoch auch die wachsende Problematik des Typ-2-Diabetes und weiterer Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter Berücksichtigung.

2. Epidemiologie und Formen des Diabetes im Kindes- und Jugendalter

2.1 Typ-1-Diabetes

Der Typ-1-Diabetes ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindesalter. Nach aktuellen Schätzungen leben in Deutschland 10.000 bis 15.000 Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 14 Jahren mit einem Typ-1-Diabetes [Ehehalt et al. 2008 EK III; Neu et al. 2002 EK III; Rosenbauer et al. 2002 EK III]. In der Altersgruppe 0 bis 19 Jahre sind 21.000 bis 24.000 Kinder und Jugendliche von einem Typ-1-Diabetes betroffen [Rosenbauer et al. 2002 EK III].

Für die 1990er Jahre wurden mittlere jährliche Inzidenzraten von 12,9 (95 % Konfidenzintervall 12,4–13,4) bzw. 14,2 (95 % Konfidenzintervall 12,9–15,5) pro 100.000 Kinder im Alter von 0 bis 14 Jahren und 17,0 (95 % Konfidenzintervall 15,2–18,8) pro 100.000 Kinder im Alter von 0 bis 19 Jahren berichtet [Neu et al. 2001 EK IIa; Neu et al. 2008; Rosenbauer et al. 2002b EK IIb]. Die Inzidenzrate steigt mit 3–5 % pro Jahr [Ehehalt et al. 2008 EK III; Neu et al. 2001 EK IIa; Rosenbauer et al. 2002 EK IIa]. Gegenüber den frühen 1990er Jahren hat sich

die Neuerkrankungsrate für 0–14jährige zwischenzeitlich verdoppelt und liegt nach der Jahrtausendwende bei 20,9 (95 % Konfidenzintervall 18,7–23,2). Der Inzidenzanstieg betrifft insbesondere die jüngeren Altersgruppen. So steigt die Inzidenz um 7,2 % pro Jahr bei 0–4-jährigen, um 4,3 % bei 5–9-jährigen und um 2,9 % bei 10–14jährigen [Ehehalt et al. 2008 EK III].

Der Typ-1-Diabetes ist eine Autoimmunerkrankung, die ätiopathogenetisch von einer Zerstörung der Beta-Zellen herrührt und durch einen absoluten Insulinmangel gekennzeichnet ist. Sie macht in Europa über 90 % der Diabetesfälle im jungen Lebensalter (unter 25 Jahren) aus. Das diagnostische Prozedere bei Kindern unterscheidet sich nicht von dem des Erwachsenen. Neben dem Typ-1-Diabetes werden auch andere Formen des Diabetes mellitus zunehmend häufig beobachtet [Fagot-Campagna et al. 2001 EK III; Holl et al. 1997 EK III; Kiess et al. 2003 EK III; Neu et al. 2005 EK III].

2.2 Typ-2-Diabetes

Parallel zum Anstieg der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter [Kromeyer-Hauschild et al. 2001 EK III; Kurth et al. 2007 EK III] hat die Häufigkeit des Typ-2-Diabetes in dieser Altersgruppe zugenommen. Erste populationsbasierte Schätzungen des Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen im Jahr 2002 ergaben eine Inzidenz von 1,57 pro 100.000 (95 %-Konfidenzintervall 0,98–2,42) [Rosenbauer

et al. 2003 EK III]. Untersuchungen in Baden-Württemberg aus dem Jahr 2004 zeigen, dass der Typ-2-Diabetes in Deutschland bei 0–20jährigen mit einer Prävalenz von 2,3 pro 100.000 auftritt [Neu et al. 2005 EK III]. Diese Zahl ist vergleichbar mit der anderer europäischer Länder und liegt deutlich niedriger als in Nordamerika [Kempf et al. 2008 EK IIb-III].

2.3 Weitere Formen des Diabetes

Moderne molekulargenetische Methoden haben gezeigt, dass nichtimmunologisch bedingte, molekulargenetisch fixierte Formen des Diabetes häufiger sind als früher angenommen. Besonders Bedeutung kommt dem Maturity-Onset Diabetes of the Young – der MODY-Form des Diabetes – zu. Wie epidemiologische Untersuchungen gezeigt haben, ist die Diagnose der MODY-Form in weniger als 50 % der Fälle molekulargenetisch abgesichert [Neu et al. 2005 EK III] und basiert oft nur auf einer klinischen Zuordnung. Deshalb ist bei Häufigkeitsangaben mit einer gewissen Unschärfe zu rechnen. Trotzdem darf man mit einer Prävalenz in der Größenordnung von 2,4 pro 100.000 bei 0–20jährigen rechnen [Neu et al. 2005 EK III].

Für den genetisch bedingten neonatalen Diabetes bzw. Diabetes, der sich in den ersten Lebensmonaten oder -jahren manifestiert,

liegen für Deutschland derzeit keine Häufigkeitsangaben vor. Eine bevölkerungsbezogene Erhebung aus der Slowakei ergab eine Prävalenz von ca. 1 pro 215.500 Lebendgeburten [Stanik et al. 2007].

Diabetes oder eine gestörte Glukosetoleranz als Folge von Pankreaserkrankungen (z. B. bei cystischer Fibrose) werden ebenfalls zunehmend diagnostiziert. Eine bevölkerungsbezogene Erhebung in Dänemark (n = 311 Pat. mit cystischer Fibrose, medianes Alter 20 J. (3–40)) zeigte eine Diabetesprävalenz von 14,7 % und eine gestörte Glukosetoleranz bei 13,7 % der Patienten [Lanng et al. 1994 EK IIb-III]. In einer Fallserie aus dem deutschsprachigen Raum (n = 71, mittl. Alter 14,2 J.) wiesen 12,7 % einen Diabetes und 18,4 % eine gestörte Glukosetoleranz auf [Holl et al. 1997 EK III].

3. Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung des Diabetes

3.1 Typ-1-Diabetes

Empfehlung 3.1	Empfehlungsgrad
Ein generelles Screening auf einen Typ-1-Diabetes sollte weder bei der Allgemeinbevölkerung noch bei Hochrisikogruppen unter Kindern und Jugendlichen durchgeführt werden. <i>nach [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK IV]</i>	B

10–15 % aller Kinder und Jugendlichen unter 15 Jahren mit einem Typ-1-Diabetes haben erstgradige Verwandte mit einem Diabetes und somit eine positive Familienanamnese [Rosenbauer et al. 2003 EK IIa; Scottish Study Group for the Care of the Young Diabetic 2001 EK IIa]. Das Risiko, einen Diabetes zu entwickeln, ist für Kinder mit einem an Diabetes erkrankten Vater dreifach höher, als für Kinder mit einer an Diabetes erkrankten Mutter [Gale et al. 2001 EK IIb]. Während Antikörper und andere Marker zwar eine Vorhersage und Risikokalkulation hinsichtlich der Diabetesentstehung erlauben, fehlen jedoch effektive Präventionsstrategien, die eine Diabetesmanifestation verhindern könnten [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK Ib; Rosenbloom et al. 2000 EK IV]. Mehrere randomisierte Studien in Europa (DENIS, ENDIT) und Amerika (DPT-1) haben nicht den gewünschten Erfolg gezeigt [Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group 2002 EK Ib; Gale et al. 2004 EK Ib; Lampeter et al. 1998 EK Ib; Schatz et al. 2001 EK Ib].

Aus finnischen Studien (DIPP, TRIGR) ergeben sich Hinweise darauf, dass eine frühe Kuhmilchproteinexposition bei Kindern mit einem hohen genetischen Risiko zur Entstehung eines Typ-1-Diabetes beiträgt [Ronkainen et al. 2001 EK Ib; Vaarala et al. 2002 EK Ib]. Ein präventiver Effekt des Stillens bei Kindern mit hohem Diabetesrisiko lässt sich daraus ableiten [Monetini et al. 2001 EK III]. Dabei kommt es auch auf den Zeitpunkt der Exposition von Nahrungsmitteln an. Übereinstimmend berichten die Forscher der

amerikanischen DAISY- und der deutschen BABYDIAB-Studie, dass Inselzellautoimmunität häufiger bei Säuglingen auftritt, die abweichend von üblichen Ernährungsempfehlungen bereits in den ersten drei Lebensmonaten glutenhaltige Cerealien gefüttert bekommen [Norris et al. 2003 EK III; Ziegler et al. 2003 EK III]. Trotz des beobachteten Inzidenzanstiegs (siehe Kapitel 2.1) ist derzeit ein populationsbezogenes Screening auf Typ-1-Diabetes in Deutschland bei einer Prävalenz von 0,1 % nicht gerechtfertigt [Ehehalt et al. 2008 EK III]. Im Gegensatz dazu wird in Japan bei einer deutlich höheren Inzidenz des Typ-2-Diabetes ein populationsbezogenes Diabetes-Screening (Messen der Glukose im Urin) für Schulkinder durchgeführt, hier werden bis zu 20,5 % aller Diabetesfälle (Typ 1 und Typ 2) durch dieses Screening diagnostiziert [Yokota et al. 2004 EK III].

Im klinischen Alltag erfolgen von Verwandten von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes häufig Anfragen nach einem Screening, insbesondere betrifft dies Geschwister. Aufgrund einer in der Regel mangelnden Konsequenz kann auch für diese Personen mit erhöhtem Risiko kein generelles Screening empfohlen werden.

Innerhalb von kontrollierten Studien kann ein Screening bestimmter Bevölkerungsgruppen sinnvoll sein. Das Screening kann die Messung des Nüchtern-Blutzuckers, die Bestimmung diabetesspezifischer Antikörper oder auch die HLA-Typisierung umfassen.

3.2 Typ-2-Diabetes

Empfehlung 3.2	Empfehlungsgrad
<p>Ein oraler Glukosetoleranztest zur Früherkennung von Typ-2-Diabetes soll ab dem 10. Lebensjahr bei Übergewicht (BMI > 90. Perzentile) und Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Risikofaktoren erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typ-2-Diabetes bei Verwandten 1. – 2. Grades • Zugehörigkeit zu einer Gruppe mit erhöhtem Risiko (z. B. Ostasiaten, Afroamerikaner, Hispanier) • extreme Adipositas (BMI > 99.5. Perzentile) • Zeichen der Insulinresistenz oder mit ihr assoziierte Veränderungen (arterieller Hypertonus, Dyslipidämie, erhöhte Transaminasen, Polyzystisches Ovarialsyndrom, Acanthosis nigricans) <p><i>Expertenkonsens EK IV nach [Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) 2008a].</i></p>	A

Die heterogene Ätiopathogenese des Typ-2-Diabetes mellitus ist bislang nicht endgültig geklärt. Der Typ-2-Diabetes entwickelt sich durch einen fortschreitenden Insulinsekretionsdefekt auf dem Hintergrund einer Insulinresistenz [Alberti et al. 2004 EK IV]. Determinanten für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes können neben dem ethnischen Hintergrund und der genetischen Prädisposition auch intrauterine Faktoren (zum einen ‚Small for Date‘-Kinder, zum anderen mütterliche Glukosestoffwechselstörung) mit lang anhaltenden metabolischen Folgen sein [Alberti et al. 2004 EK IV; Kempf et al. 2008 EK IIb-III]. Bei entsprechender Veranlagung kann der Typ-2-Diabetes durch die Entwicklung von Adipositas oder mit Beginn der Pubertät

manifest werden. Untersuchungen an adipösen Jugendlichen zeigen, dass eine Störung des Glukosestoffwechsels bei dieser Bevölkerungsgruppe in einer Häufigkeit von 6,5–6,7 % auftritt [l'Allemand et al. 2008 EK IIb-III; Wabitsch et al. 2002 EK III]. Meistens wird der Typ-2-Diabetes bei Kindern oberhalb des 10. Lebensjahres bzw. in der späten Pubertät und häufiger bei Mädchen diagnostiziert [Neu et al. 2005 EK III; Schober et al. 2005 EK III].

Wegen der deutlich erhöhten Prävalenz bei den in Empfehlung 3.2. genannten Bevölkerungsgruppen werden regelmäßige Untersuchungen im Kindes- und Jugendalter in diesen Fällen empfohlen.

4. Therapie des Typ-1-Diabetes

4.1 Beginn der Therapie

Empfehlung 4.1	Empfehlungsgrad
<p>Eine Insulintherapie soll umgehend nach Diagnosestellung des Typ-1-Diabetes eingeleitet werden, da sich der kindliche Stoffwechsel rapide verschlechtern kann. Schnellstmöglich soll ein mit Kindern erfahrenes Diabetesteam hinzugezogen werden (siehe Kapitel 4.2).</p> <p><i>[Expertenkonsens EK IV] [Bangstad et al. 2007 EK Ib]</i></p>	A

Die Insulintherapie ist bei Typ-1-Diabetes der Ersatz des fehlenden körpereigenen Insulins. Sie ist lebenslang erforderlich. Ihr Erfolg hängt davon ab, inwieweit es gelingt, die physiologische Insulinsekretion zu imitieren. Dazu sind ausreichendes Wissen und praktische Fertigkeiten der Familie unerlässlich. Die Insulintherapie ist daher das zentrale Thema des strukturierten Behandlungs- und Schulungsprogramms für Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes [Ahern et al. 2000 EK III; Lange et al. 2001 EK III], (siehe Kapitel 4.6 „Diabetesschulung“ Zur Wahl der Therapieform siehe Kapitel 4.4 „Insulinbehandlung“).

Während der strukturierten Initialschulung sollen die Patienten, Eltern und ggf. weitere Betreuungspersonen in die Lage versetzt werden, die Insulintherapie im Alltag selbstständig durchzuführen. Deshalb sollte die Betreuung umgehend nach Stabilisierung der akuten Situation in die Hände eines kinderdiabetologisch erfahrenen Teams übergehen [Lange et al. 2002 EK III]. Bei klinisch gutem Zustand eines Kindes ist auch eine ambulante Erstbehandlung möglich, wenn entsprechende Strukturen vorhanden sind [Clar et al. 2007 EK IIa-III; Weitzel et al. 1997 EK IV] (siehe Kapitel 4.2 und 4.7).

4.2 Therapieziele

4.2.1 Allgemeine Ziele

Empfehlung 4.2	Empfehlungsgrad
<p>Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus sollen von einem kinderdiabetologisch erfahrenen Team (Kinderärzte mit der Zusatzanerkennung Diabetologie oder Kinderärzte mit der Zusatzanerkennung Kinderendokrinologie und Diabetologie bzw. Kinderärzte „Diabetologe DDG“, Diabetesberater/-innen, Diätassistent/-innen bzw. Ernährungsfachkräfte sowie diabetologisch geschulte Psychologen und Sozialarbeiter) betreut werden.</p> <p><i>modifiziert nach [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK IIb-III]</i></p>	A

Jedes an Diabetes mellitus erkrankte Kind hat Anspruch auf eine optimale Betreuungsqualität unabhängig von der sozioökonomischen Herkunft oder der Region, in der es lebt. Erstbehandlung und Dauerbetreuung sollen vom 1. bis 18., in Einzelfällen bis 21. Lebensjahr kontinuierlich von einem kinderdiabetologisch erfahrenen Team durchgeführt werden. Die spezialisierte Betreu-

ung trägt nachweislich zu einer Senkung der Krankenhaustage und -wiederaufnahmen, einem niedrigeren HbA_{1c}-Wert bei besserem Krankheitsmanagement und zu weniger Komplikationen bei (siehe Evidenzauflistung [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK IIb-III]).

Empfehlung 4.3	Empfehlungsgrad
Betreuungsmaßnahmen sollen darauf gerichtet sein, die Kompetenz der Familie und des Kindes/Adoleszenten in Abhängigkeit von dessen Alter im Umgang mit der Diabeteserkrankung sowie Selbstständigkeit und Eigenverantwortung zu stärken (Empowerment). <i>Expertenkonsens EK IV</i>	A

Empfehlung 4.4	Empfehlungsgrad
Alle an der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Beteiligten sollten den Erhalt bestmöglicher Gesundheit, lebenslange soziale Integration und gute Lebensqualität des Kindes und seiner Familie zum Ziel haben. <i>Expertenkonsens EK IV</i>	B

Empfehlung 4.5	Empfehlungsgrad
Die Behandlung des Typ-1-Diabetes durch das Behandlungsteam sollte umfassen: <ul style="list-style-type: none"> • Insulinbehandlung (siehe Kapitel 4.4) • altersadaptierte strukturierte Schulung (siehe Kapitel 4.6) • psychosoziale Betreuung der betroffenen Familie (siehe Kapitel 5) <i>Expertenkonsens EK IV</i>	B

Folgende medizinische Ziele stehen bei der Betreuung von pädiatrischen Patienten mit Diabetes mellitus im Vordergrund [Hürter et al. 2007]:

- Vermeidung akuter Stoffwechselentgleisungen, insbesondere schwere Hypoglykämie oder Ketoazidose bzw. diabetisches Koma (siehe Kapitel 6 „Akutkomplikationen“).
- Prävention diabetesbedingter mikro- und makrovaskulärer Folgeerkrankungen, auch im subklinischen Stadium. Dies setzt eine weitgehend normnahe Blutglukoseeinstellung sowie die frühzeitige Diagnose und Therapie von zusätzlichen Risikofaktoren (Hypertension, Hyperlipidämie, Adipositas,

Rauchen) voraus (siehe Kapitel 7 „Langzeitkomplikationen“).

- normale körperliche Entwicklung (Längenwachstum, Gewichtszunahme, Pubertätsbeginn), altersentsprechende Leistungsfähigkeit.

Die psychosoziale Entwicklung der Patienten soll durch den Diabetes und seine Therapie so wenig wie möglich beeinträchtigt werden. Dafür ist ein individuell angepasstes Therapiekonzept zu wählen, welches eine Abstimmung von Mahlzeiten und Insulingaben an den Tagesablauf und die psychosozialen Bedürfnisse des Kindes gewährleistet [Valenzuela et al. 2006 EK IIb].

4.2.2 Individuelle Therapieziele

Empfehlung 4.6	Empfehlungsgrad
a. Mit dem Kind bzw. dem Jugendlichen und seiner Familie sollen individuelle Therapieziele formuliert werden (HbA _{1c} -Wert, Blutzuckerzielbereiche, Verhaltensänderungen bei risikofördernder Lebensweise, Integrationsbemühungen, u. a.). <i>[Expertenkonsens EK IV]</i>	A
b. Eine kontinuierliche Dokumentation der Therapieziele im Diabetes-Pass für Kinder und Jugendliche sollte durchgeführt werden. <i>[Expertenkonsens EK IV]</i>	B

Die Dokumentation der Behandlungsdaten im Diabetes-Pass dient der objektiven Beurteilbarkeit der Therapieerfolge. Im

Folgenden sind die individuell anzustrebenden Therapieziele aufgeführt.

Glykämische Kontrolle (HbA_{1c}-Wert)

Empfehlung 4.7	Empfehlungsgrad
Der angestrebte HbA _{1c} -Wert soll <7,5 % sein, ohne dass schwerwiegende Hypoglykämien auftreten. Blutzuckerschwankungen sollten möglichst gering gehalten werden. [Expertenkonsens, EK IV (nach [Bangstad et al. 2007; Clarke et al. 2008])] (siehe Tabelle 1)	A

Der Zielbereich für den HbA_{1c}-Wert <7,5 % entspricht einem Expertenkonsens [Rewers et al. 2007].

Ein HbA_{1c}-Wert-Schwellenwert, unterhalb dessen kein Risiko für Folgeerkrankungen besteht, existiert nicht [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1996]. Zur Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen sind deshalb möglichst niedrige (normoglykämienähe) HbA_{1c}-Werte erforderlich. Jedes Kind und jeder Jugendliche mit Diabetes sollte demzufolge den ihm möglichen, niedrigsten, normnahen HbA_{1c}-Wert dauerhaft erreichen. Schwere Hypoglykämien sollen bei einem niedrigen HbA_{1c}-Wert jedoch

nicht auftreten. Das individuelle Therapieziel ist ein Kompromiss zwischen der Notwendigkeit, Kinder und Jugendliche vor schweren Hypoglykämien zu schützen, und der Verhinderung oder Verzögerung von Folgeerkrankungen (siehe Kapitel 6.3 „Hypoglykämie“ und Kapitel 7 „Langzeitkomplikationen“). Das Therapieziel ist gemeinsam mit dem Patienten und seinen Eltern festzulegen. Im Einzelfall wird sich das Ziel bezüglich der glykämischen Kontrolle an dem orientieren, was psychosozial und individuell metabolisch möglich ist. Bei Patienten mit einem hohen HbA_{1c}-Wert kann eine stufenweise Verbesserung angestrebt werden.

Blutzuckerzielbereiche

Folgende Orientierungswerte für die Blutzuckereinstellung werden empfohlen:

Tabelle 1: Empfohlene Orientierungswerte zur Blutglukosekontrolle (nach [Rewers et al. 2007 EK IV])

BZ-Kontrolle – Klinisch-chemische Bewertung ¹	Stoffwechsel gesund	Gut	Mäßig (Maßnahmen empfohlen)	Schlecht (Maßnahmen erforderlich)
Präprandiale oder nüchtern BG (mmol/l mg/dl)	3,6–5,6 65–100	5–8 ² 90–145	>8 > 145	>9 > 162
Postprandiale BG	4,5–7,0 80–126	5–10 90–180	10–14 180–250	> 14 > 250
Nächtliche BG ³	3,6–5,6 65–100	4,5–9 80–162	<4,2 oder >9 <75 oder > 162	<4,0 oder >11 <70 oder >200
HbA_{1c}-Wert (standardisierte Mes- sung nach Vorgaben des DCC-Trials)	<6,05	<7,5	7,5–9,0	>9,0

¹ Diese allgemeinen Orientierungswerte müssen den individuellen Umständen eines Patienten angepasst werden. Abweichende Werte gelten insbesondere für Kleinkinder, Patienten mit schweren Hypoglykämien oder Patienten, die nicht in der Lage sind, Hypoglykämien zu erkennen [Cranston et al. 1994 EK III].

² Ist die morgendliche Nüchtern-Blutglukose unter 72 mg/dl (unter 4 mmol/l), sollte die Möglichkeit einer vorangegangenen nächtlichen Hypoglykämie in Erwägung gezogen werden [Holl et al. 1992 EK III].

³ Diese Zahlen basieren auf klinischen Studien, es liegen aber keine strikten, evidenzbasierten Empfehlungen vor.

Stoffwechselselbstkontrolle

Die durchschnittliche Frequenz der Blutzuckerkontrolle sollte zwischen 5–8mal täglich betragen, kann aber im Einzelfall deutlich höher liegen.

Blutzuckermessungen sollen in folgenden Situationen durchgeführt werden:

- präprandial immer und postprandial zur Therapieanpassung,
- vor, evtl. während und nach intensiver körperlicher Bewegung zur Vermeidung von Hypoglykämien,
- nach einer Hypoglykämie,

- während einer Krankheit oder ungewohnten Situation,
- vor Führen eines Kraftfahrzeugs und währenddessen ggf. Einlegen von Pausen zur Blutzuckermessung

Die Stoffwechselselbstkontrolle ist für das tägliche Management des Diabetes unerlässlich zur Insulindosisanpassung, zur Vermeidung von Hypo- und Hyperglykämien sowie zur Bewältigung von speziellen Situationen wie Krankheit, Sport oder Reisen. Dabei richtet sich die Häufigkeit der Messungen nach der gewählten Therapieform und der aktuellen Stoffwechselsituation. Höhere tägliche Messfrequenzen können zu einer Verbesserung der Glykämie Lage führen, wenn der Patient bzw. die betreuenden Personen zu adäquaten Reaktionen befähigt werden

[Coster et al. 2000 EK Ia]. Je flexibler die Therapie gestaltet wird, umso häufiger ist eine Blutzuckermessung notwendig und sinnvoll. Jüngere Kinder benötigen die Hilfe eines Elternteiles oder Betreuers, ggf. einer Pflegekraft, zur Blutzuckermessung und -interpretation. Die Verordnung häuslicher Krankenpflege für die Blutzuckerkontrolle während der Betreuungszeit in Kindereinrichtung oder Grundschule ist möglich. Bei mangelnden (z. B. bei Adoleszenten) oder zu häufigen Blutzuckermessungen (z.B. durch besorgte Eltern von Kleinkindern) soll eine individuelle Beratung und Unterstützung erfolgen. Zur kontinuierlichen Blutglukosemessung siehe Kapitel 4.4.8 „Insulinbehandlung“.

Verhaltensänderungen bei risikoförderndem Verhalten

Individuelle Therapieziele betreffen nicht nur die glykämische Kontrolle, sondern auch Verhaltensänderungen bei ggf. risikobereitem Verhalten. So sollte regelmäßig in geeigneter Form (evtl. in Abwesenheit der Eltern) das Rauch- und Trinkverhalten des Jugendlichen sowie eventueller Drogenkonsum erfragt und über das erhöhte kardiovaskuläre Risiko durch Nikotin sowie die Hypoglykämiegefährdung bei Alkohol aufgeklärt werden [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005]. Insbesondere die Kombination aus alkohol- und hypoglykämiebeding-

ter Einschränkung der Handlungsfähigkeit kann fatale Folgen haben. Alkohol kann initial den Blutzucker erhöhen und später zu einer Hypoglykämie durch Hemmung der hepatischen Glukoneogenese führen. Dabei kommt es zu einer erhöhten Keto-segefahr und einem Anstieg der Plasmalipide. Da Verbote nicht sinnvoll sind, sollte der kontrollierte moderate Konsum altersentsprechend geschult werden [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK IV].

Soziale Integration

Grundlage psychosozialen Wohlbefindens ist die Sicherstellung der sozialen Integration der betroffenen Familie mit Hilfe der sozialrechtlich zur Verfügung stehenden Möglichkeiten. Daneben

kann eine psychologische Begleitung für den Patienten bzw. für die Familie vereinbart werden (siehe Kapitel 5).

4.3 Kontinuierliche Behandlung des Typ-1-Diabetes

Für die Gewährleistung einer möglichst normoglykämischen Stoffwechselsituation sowie einer unbelasteten psychosozialen Entwicklung ist die Kontinuität der Behandlung des Diabetes

mellitus sowohl im zeitlichen Verlauf als auch im Hinblick auf die verschiedenen Lebens- und Entwicklungssituationen eines Kindes und Jugendlichen mit Diabetes entscheidend.

4.3.1 Betreuung von Kindern in Kindergärten und Schulen

Empfehlung 4.8	Empfehlungsgrad
Kinder mit Diabetes sollen in allgemeinen Kindergärten/Grundschulen betreut werden. [Hellems et al. 2007 EK III]	A

Empfehlung 4.9

Ein individueller Plan zu Häufigkeit und Interventionsgrenzen der Blutzuckermessung, Insulingaben (Modus, Zeit, Dosisberechnung), Mahlzeitenfestlegung, Symptomen und Management bei Hypo- und Hyperglykämie soll für die Einrichtung (z. B. Kindergarten, Schule, Hort) erstellt werden.

[American Diabetes Association (ADA) 2007 EK IV]

Empfehlungsgrad**A**

Zum optimalen Management bei Kindern in Kindergarten und Schule durch Fremdpersonen (bis etwa 10.–12. Lebensjahr) gibt es keine belastbare Evidenz [Nichols et al. 2002 EK III]. Der Einsatz von Pflegediensten zur Blutzuckermessung und/oder Insulininjektion oder Bedienung der Insulinpumpe ist ggf. notwendig und kann verordnet werden. Bis zu 40 % der Grundschulkinder können den Blutzucker selbständig messen; Insulininjektionen beherrschen ca. 40 % der Kinder bis zum 5. Schuljahr selbständig [Hellemis et al. 2007 EK III]. Geplante

und ungeplante Bewegungsaktivitäten bedürfen bei Kindern mit Diabetes erhöhter Aufmerksamkeit, um akute Stoffwechselerkrankungen, insbesondere Hypoglykämien zu vermeiden. Gleichzeitig soll regelmäßige sportliche Aktivität inklusive Leistungssport unbedingt unterstützt werden (siehe Kapitel 4.3.4). Freistellungen vom Sportunterricht wegen des Diabetes sind unberechtigt. Das Blutzuckermessen, die Einnahme von Kohlenhydraten und Aufsicht ist zu gewährleisten.

4.3.2 Betreuung beim Übergang ins junge Erwachsenenalter**Empfehlung 4.10**

Der Übergang von der pädiatrischen in die internistische Diabetesbetreuung trifft junge Menschen mit Diabetes im Alter von 16–21 Jahren in einer Lebensphase allgemeiner Umbrüche und sollte begleitet werden (Übergangssprechstunden, strukturierte pädiatrisch-internistische Übergabe o. ä.).

[Nakhla et al. 2008 EK III] [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Court JM et al. 2008 EK IV]

Empfehlungsgrad**B**

Der DCC-Trial zeigte, dass die HbA_{1c} -Werte – unabhängig von der Art der Therapie – bei Adoleszenten im Vergleich zur Gesamtheit der Teilnehmer durchschnittlich um 1 % höher waren [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994 EK Ib]. Studien zum Übergang in die Erwachsenenbetreuung liegen größtenteils als qualitative Befragungen vor und zeigen eine schlechte oder verzögerte Inanspruchnahme der zugewiesenen Erwachsenenkliniken bei häufiger Unzufriedenheit

mit der Art des Übergangs [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK III; Nakhla et al. 2008 EK III]. Zur Evaluation von Übergangsmodellen liegen nur wenige Studien vor. Drei Komponenten haben sich bisher als hilfreich erwiesen: das Implementieren eines Übergangsprogramms, Übergangssprechstunden mit Kinder- und Erwachsenenärzten und Einführen eines Koordinators für den Übergang [Nakhla et al. 2008 EK III]. Es besteht weiterer Forschungsbedarf.

4.3.3 Betreuung bei Krankheit und Vermeidung von Krankheitsrisiken**Empfehlung 4.11**

Bei schweren Erkrankungen bzw. perioperativ sollen Kinder mit Diabetes in ein entsprechend erfahrenes und ausgerüstetes Zentrum überwiesen werden. Der Kinderdiabetologe ist hinzuzuziehen.

[Brink et al. 2007 EK IV]

Empfehlungsgrad**A**

Akute Erkrankungen können die Stoffwechsellage destabilisieren und zu Hypo- (gehäuft bei Gastroenteritiden), aber auch Hyperglykämie und Ketoseneigung (gesteigerte Lipolyse und hepatische Glukoneogenese z. B. bei Fieber oder perioperativ) führen. Dem lässt sich durch regelmäßige häufigere Blutzucker- und Ketontestungen in Blut oder Urin vorbeugen, wenn diese zu Anpassungen der Insulindosen führen. Krankenhausaufenthalte und Notfallsituationen sind bei diesem Management seltener [Laffel et al. 2006 EK Ib].

In keinem Fall sollte das Insulin bei niedrigen Blutzuckerwerten oder Nahrungsverweigerung komplett weggelassen werden. Notwendig ist vielmehr die Gabe von Kohlenhydraten, um Substratmangel und Ketonkörperbildung zu vermeiden.

Bei Erbrechen eines Kindes mit Diabetes muss neben anderen Ursachen umgehend ein Insulinmangel bzw. eine Ketoazidose ausgeschlossen werden (siehe Kapitel 6.1).

Um Komplikationen zu vermeiden, sind die sehr gute Schulung des Kindes oder Jugendlichen mit Diabetes und/oder der Familie zum Verhalten bei Krankheit und die Erreichbarkeit des Diabetesteam in Notfällen bzw. für Nachfragen entscheidend.

Bei persistierend niedrigen Blutzuckerwerten kann unter ärztlicher Anleitung die Gabe von Glukagon in niedriger Dosierung sinnvoll sein [Brink et al. 2007].

Unklare Veränderungen des Insulinbedarfs über Tage können durch ausbrechende Grunderkrankungen (Inkubation) verursacht sein.

Empfehlung 4.12	Empfehlungsgrad
Kinder mit Diabetes mellitus sollten nach STIKO-Empfehlungen geimpft werden.	B

Kinder mit Diabetes leiden im Allgemeinen nicht häufiger als nichtdiabetische Kinder an Infektionen oder anderen Krankheiten und reagieren immunologisch wie nichtdiabetische Kinder auf Impfungen. Bei schlecht eingestelltem Stoffwechsel kann es allerdings zu Veränderungen der humoralen und zellulären Abwehr und in Folge dessen zu häufigeren Erkrankungen kommen [Liberatore, Jr. et al. 2005 EK III].

Neben den allgemeinen epidemiologischen Erwägungen sind Kinder mit Diabetes bei impfpräventiblen Erkrankungen immer auch zusätzlich durch Stoffwechselkomplikationen gefährdet und sollten soweit wie möglich davor geschützt werden.

4.3.4 Diabetesbehandlung bei körperlicher Aktivität/Sport

Regelmäßige sportliche Betätigung verbessert die metabolische Kontrolle. Regelmäßiges Schwimmen senkt den HbA_{1c} -Wert nachweislich signifikant [Sideravice et al. 2006 EK IIb].

Da bei sportlicher Betätigung der Blutzucker gesenkt wird, ist das Risiko einer Hypoglykämie erhöht. Stärkster Prädiktor für eine Hypoglykämie ist der Ausgangsblutzuckerwert, der grundsätzlich bei mind. 120 mg/dl (6,6 mmol/l) liegen sollte [Tansey et al. 2006 EK Ib]. Eine randomisierte Studie zeigte, dass das Absetzen des Basalinsulins vor Sport eine effektive Maßnahme zur Vermeidung von Hypoglykämien darstellen kann [Tsalikis et al. 2006 EK Ib]. Wichtig ist eine regelmäßige Blutzuckerselbstkontrolle vor, während und nach der sportlichen Aktivität [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK IV]. Folgende Regeln können zur Minderung des Hypoglykämierisikos hilfreich sein (nach [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005] und [Clarke et al. 2008]):

- die individuelle Reaktion auf Sport ist u. a. abhängig vom Trainingszustand und muss individuell ausgetestet werden,
- wegen der schnelleren Resorption des Insulins sind intramuskuläre Injektionen vor Sport zu vermeiden,
- die veränderte Insulinwirkung bei Erwärmung bzw. Abkühlung (Wintersport, Schwimmen) muss bedacht werden,

- bei geplantem Sport vor dem Frühstück kann es ratsam sein, die Basalrate abhängig von der Insulinart, der sportlichen Intensität und dem Trainingszustand um 20–50 % zu senken. Ggf. sollte auch die morgendliche Prandialrate um 30–50 % reduziert werden,
- bei Ausdauersport von mehr als ein bis zwei Stunden Dauer wird evtl. für die Mahlzeit vor dem Sport nur 20–75 % der üblichen Prandialdosis benötigt,
- Ganztagesaktivitäten erfordern häufig sowohl eine Reduktion der nächtlichen als auch der Basalrate bis 24 Stunden nach der Aktivität sowie des Mahlzeiteninsulins während und nach der Bewegung,
- Sportsportarten sind meist ohne Veränderung der Insulindosen möglich,
- bei Behandlung mit einer Insulinpumpe kann die Basalrate abgesenkt oder die Pumpe während des Sports abgelegt werden [Toni et al. 2006 EK IIa-III],
- nach intensiver körperlicher Bewegung sollte einer durch den Muskelauffülleffekt bedingten Späthypoglykämie vorgebeugt werden.

4.3.5 Diabetesbehandlung auf Reisen

Die auf Fernreisen erforderliche Diabetesbehandlung sollte mit dem Patienten und ggf. seiner Familie detailliert besprochen werden. Insbesondere sollte auf notwendige Änderungen in der Therapie bei Flügen bzw. Aufenthalt in anderen Zeitzeonen geachtet werden. Eine Anpassung der Dosis ist ggf. bei Flügen in die westliche (längerer Tag) oder östliche (kürzerer

Tag) Richtung erforderlich. Es sind genügend Blutzucker-Stix, Spritzen, Nadeln sowie ausreichend Insulin mitzuführen, bei Flügen auch im Handgepäck [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK III; Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK IV].

4.4 Insulinbehandlung

4.4.1 Intensivierte oder konventionelle Therapie

Empfehlung 4.13	Empfehlungsgrad
a. Der Behandlungsstandard bei pädiatrischen Patienten mit Typ-1-Diabetes sollte die intensivierte Insulintherapie sein. <i>[Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1995 EK Ib; Musen et al. 2008 EK Ib; Nathan et al. 2005 EK Ib; White et al. 2008 EK Ib].</i>	B
b. Jede Insulintherapie soll im Rahmen einer umfassenden Diabetesbetreuung und mit Unterstützung der Familie durchgeführt werden. <i>[Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1995 EK Ib; Musen et al. 2008 EK Ib; Nathan et al. 2005 EK Ib; White et al. 2008 EK Ib].</i>	A
c. Die Insulintherapie soll für jedes Kind individuell ausgerichtet sein. <i>[Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1995 EK Ib; Musen et al. 2008 EK Ib; Nathan et al. 2005 EK Ib; White et al. 2008 EK Ib].</i>	A

Während in Deutschland 1995 noch fast 60 % der pädiatrischen Patienten mit einfacheren (konventionellen) Therapieschemata (drei oder weniger Injektionen pro Tag) behandelt wurden, verwendeten im Jahr 2007 über 90 % der pädiatrischen Patienten intensivierte Therapieverfahren (>3 Injektionen pro Tag). Besonders bei jüngeren Kindern nimmt auch die Insulinpumpentherapie (continuous subcutan insulin injection = CSII) an Bedeutung zu. 2007 verwendeten 26 % der in der Datenbank 'Diabetes Patientenverwaltung' (DPV) erfassten pädiatrischen Patienten CSII, davon 42 % der unter 5-jährigen [Holl et al. 2008 EK III]. Im gleichen Zeitraum erreichten immer mehr pädiatrische Patienten in Deutschland das Therapieziel einen HbA_{1c}-Wert unter 7.5 %. Ein Zusammenhang mit der Anzahl der Injektionen konnte nicht gezeigt werden [Gerstl et al. 2008 EK IIB-III].

Epidemiologische Untersuchungen konnten den generellen Vorteil der intensivierten Insulintherapie für alle Altersgruppen im Kindesalter nicht belegen [Danne et al. 2001 EK III; Mortensen et al. 1998 EK III]. Angesichts der Überlegenheit dieser Therapieform bei Adoleszenten und Erwachsenen sollte jedoch, mit Blick auf die schwedischen Längsschnittstudien, mit der intensivierten Therapie begonnen werden, wenn die Ressourcen der

Familie und des Kindes dieses zulassen. Ausnahmen können die Remissionsphase mit sehr geringem Insulinbedarf oder eine erhebliche Adhärenz-Problematik in der Langzeitbetreuung sein, sowie ein familiärer Kontext oder Fremdbetreuung, in der die komplexe intensivierte Therapie nicht durchgeführt und überwacht werden kann.

Die Evidenz bezüglich der Bedeutung einer intensivierten Insulintherapie auf die Langzeitstoffwechselkontrolle stammt aus dem DCC-Trial und der Nachfolgestudie EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). Der DCC-Trial benutzte auch umfassende Patientenunterstützungsmaßnahmen (Ernährungs- und Bewegungspläne, monatliche Ambulanztermine beim betreuenden Team, etc.) Es ist aufgrund des Studiendesigns des DCC-Trials nicht möglich, die Vorteile einer intensivierten Insulintherapie von den Vorteilen zu trennen, die durch die intensive Betreuung bedingt waren. Es muss hervorgehoben werden, dass im Rahmen des DCC-Trials Kinder unter 13 Jahren nicht untersucht wurden.

Für die Pädiatrie sind die Ergebnisse des DCC-Trials und der nachfolgenden EDIC-Studie vermutlich dennoch von besonderer Bedeutung. Die EDIC-Studie zeigt ein Jahrzehnt nach

Beendigung der Randomisierung, trotz inzwischen vergleichbarer glykämischer Kontrolle der Studienteilnehmer, ein besseres Outcome hinsichtlich der mikro- und makrovaskulären Endpunkte für diejenigen, die in der initialen Phase eine verbesserte Stoffwechseleinstellung durch die intensivierte Therapie hatten („metabolisches Gedächtnis“) [Nathan et al. 2005 EK Ib; White et al. 2008 EK Ib]. Daher sollte die bestmögliche Stoffwechselkontrolle möglichst von Anfang an initiiert werden. Die Wahl des Therapieregimes sollte grundsätzlich individuell erfolgen, dies betrifft auch die Häufigkeit der täglichen Injek-

tionen bei der intensivierten Therapie. Diese kann von 4 bis >7 pro Tag betragen.

Zum erhöhten Risiko bzw. der Prävention von Hypoglykämien bei intensivierter Insulintherapie siehe Kapitel 6 „Akutkomplikationen“, Abschnitt 6.3.

Zur umfassenden Diabetestherapie und zur Unterstützung auch der Familie siehe die weiteren Unterkapitel des Kapitels 4. „Therapie“, insbesondere Kapitel 4.2 „Therapieziele“, Kapitel 4.5 „Ernährungsempfehlungen“ und 4.6 „Diabetesschulung“.

4.4.2 Insulinarten und Insulinkonzentration

Empfehlung 4.14	Empfehlungsgrad
Für pädiatrische Patienten sollen Humaninsulin oder Insulinanaloga verwendet werden. [Bangstad et al. 2007 EK IV; Danne et al. 2005 EK Ib; Deeb et al. 2001 EK Ib; Mortensen et al. 2000 EK Ib; Plank et al. 2005 EK Ia; Simpson et al. 2007]	A

Humaninsulin und hochgereinigte Schweineinsuline sind im Behandlungsergebnis hinsichtlich der Stoffwechselkontrolle und des Hypoglykämierisikos als gleichwertig einzustufen [Richter et al. 2005 EK Ia]. Der Einsatz von tierischen Insulinen (aus Rinder- und Schweinepankrea) birgt jedoch u. U. ein höheres Risiko von immunologischen Nebenwirkungen als Humaninsulin [Bangstad et al. 2007 EK IV].

Weil es sich bei den Insulinanaloga gegenüber dem Humaninsulin um veränderte Moleküle handelt, sind aufgrund einer in vitro veränderten Mitogenität Sicherheitsbedenken gegen die Insulinanaloga entstanden [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007]. Vergleichsstudien mit Humaninsulin in primären humanen Zellen ergaben jedoch bisher keine Unterschiede bezüglich der proliferativen Effekte [Eckardt et al. 2008 K04]. In der therapeutischen Anwendung zeigten sich bis dato keine Befunde, die für eine erhöhte Mitogenität sprechen. Insgesamt gibt es gegenwärtig keine wissenschaftlich begründbaren Zweifel an der Sicherheit der im Handel befindlichen Insulinanaloga für ihre Anwendung in

der Pädiatrie. Eine diesbezügliche Vigilanz und weitere Studien sind jedoch unbedingt erforderlich. Beim Einsatz von kurz- und langwirksamen Insulinanaloga ist die Zulassung ab bestimmten Altersgrenzen und die Kontraindikation in der Schwangerschaft zu beachten. Die Therapie mit langwirksamen Insulinanaloga ist bis ca. 30 % teurer als die Therapie mit Humaninsulin.

In der Bundesrepublik Deutschland sind Insulinpräparate sowohl 40 I.E. Insulin/ml (U40-Insulin) als auch 100 I.E. Insulin/ml (U100-Insulin) erhältlich. Da in den meisten anderen Ländern ausschließlich U100-Insulin verwendet wird, geht das Angebot von U40-Insulin zurück. Insbesondere Säuglinge oder Kleinkinder weisen einen sehr niedrigen Insulinbedarf auf. Daher kann die Umstellung von U40 auf U100 zu praktischen Problemen in der Dosierung führen, ohne dass in einer größeren Kohorte Verschlechterungen der Stoffwechsellaage beobachtet wurden [Datz et al. 2008 EK III]. Bei geringen Einzeldosen kann man mit Hilfe eines insulinfreien Mediums, das über die Herstellerfirmen zu beziehen ist, vom Apotheker eine niedrig konzentrierte Insulinzubereitung herstellen lassen [Bangstad et al. 2007].

4.4.3 Intravenöse Therapie

Empfehlung 4.15	Empfehlungsgrad
Zur intravenösen Insulinbehandlung sollte Normalinsulin verwendet werden. [Expertenkonsens EK IV]	B

Zur intravenösen Behandlung z. B. im Rahmen der Ketoazidose oder bei chirurgischen Eingriffen können sowohl Normalinsulin wie auch kurzwirksame Insulinanaloga verwendet werden,

wobei aus Kostengründen dem Normalinsulin der Vorzug gegeben wird [Bangstad et al. 2007 EK III].

4.4.4 Kombinationsinsuline

Kombinationsinsuline, d. h. konstante Mischungen aus Normal- und Verzögerungsinsulin finden bei der Behandlung des Typ-1-Diabetes von Kindern und Jugendlichen wegen fehlender Flexibilität kaum noch Anwendung. Auch bei einer konventionellen Therapie mit zwei Insulininjektionen pro Tag werden

fast ausschließlich freie Mischungen von Normal- und NPH-Insulin verwendet. Studien zeigen eine Assoziation schlechterer glykämischer Werte bei der Verwendung von Kombinationsinsulinen in der Pädiatrie [Gerstl et al. 2008 EK IIb-III; Mortensen et al. 1998 EK III].

4.4.5 Kurzwirksame Insuline und Insulinanaloga (prandiale Substitution)

Empfehlung 4.16	Empfehlungsgrad
a. Kurzwirksames Humaninsulin und schnellwirksame Insulinanaloga zeigen bei Kindern Unterschiede bezüglich Wirkungsbeginn und Wirkdauer und können je nach Situation zur prandialen Substitution bei Kindern flexibel verwendet werden. [Danne et al. 2005 EK Ib; Mortensen et al. 2000 EK Ib]	0
b. In der Insulinpumpentherapie sollten kurzwirksame Insulinanaloga verwendet werden. [Expertenkonsens EK IV]	B

Auch bei Kindern gibt es pharmakokinetische Unterschiede zwischen schnellwirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin [Danne et al. 2005 EK Ib; Mortensen et al. 2000 EK Ib]. Die Verfügbarkeit unterschiedlicher Wirkprofile ist bei Kindern besonders vorteilhaft, da die Nahrungsaufnahme nur begrenzt planbar und häufig schwer zu kontrollieren ist [Powers et al. 2002 EK III]. Die postprandiale Verabreichung von Insulin, insbesondere eines kurz wirkenden Insulinanalogons, kann bei Kindern angewandt werden [Danne et al. 2003 EK Ib; Danne et al. 2007 EK IIa; Deeb et al. 2001 EK Ib; Rutledge et al. 1997 EK IIa; Tupola et al. 2001 EK Ib]. Dabei ist zu beachten, dass die Blutzuckerwerte bei postprandialer Gabe im Vergleich zu präprandialer Gabe erhöht sein können [Danne et al. 2003 EK Ib; Deeb et al. 2001 EK Ib]. Die gemessenen Blutzuckerwerte bei postprandialer Gabe entsprechen bei einem Vergleich den Blutzuckerwerten bei präprandialer gegebenem Humaninsulin [Deeb et al. 2001 EK Ib].

Die vorliegenden Studien zum Vergleich des Nutzens von Normalinsulin und kurzwirksamen Insulinanaloga ermöglichen keine Bewertung langfristiger Ergebnisparameter (Morbidität, Mortali-

tät) [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007; Siebenhofer et al. 2006 EK Ia]. Im Hinblick auf den HbA_{1c}-Wert liegt bisher keine konsistente Evidenz für eine Verbesserung desselben durch Verwendung kurzwirksamer Analoga gegenüber Normalinsulin für das Kindesalter vor. Es ergibt sich jedoch auch in dieser Altersgruppe ein möglicher Benefit bei den postprandialen Blutzuckerwerten und der Hypoglykämierate [Plank et al. 2005 EK Ia; Simpson et al. 2007]. Schnellwirksame Insulinanaloga in der CSII zeigen in einer Metaanalyse einen geringen, aber signifikanten Benefit hinsichtlich des HbA_{1c}-Wertes [Colquitt et al. 2003 EK Ia], der in einer kleinen pädiatrischen randomisiert-kontrollierten Studie jedoch nicht nachweisbar war [Tubiana-Rufi et al. 2004 EK Ib]. In einer europäischen Querschnittstudie bei über 1000 europäischen Kindern mit CSII verwendeten über 99 % kurzwirksame Insulinanaloga [Danne et al. 2008 EK III], in Deutschland verwenden ca. 80 % der Kinder bzw. Jugendlichen mit CSII kurzwirksame Insulinanaloga [Holder et al. 2007 EK III]. Die Therapie mit kurzwirksamen Insulinanaloga ist bis ca. 30 % teurer als die Therapie mit Humaninsulin.

4.4.6 Langwirksame Insuline und Insulinanaloga (basale Substitution)

Empfehlung 4.17	Empfehlungsgrad
Sowohl NPH-Insulin wie auch langwirksame Insulinanaloga können zur basalen Insulinsubstitution bei Kindern individuell eingesetzt werden. [Danne et al. 2003 EK Ib; Danne et al. 2008 EK Ib; Robertson et al. 2007 EK Ib; Thisted et al. 2006 EK Ia]	0

Zusätzlich zum prandialen Insulin muss zur Substitution des basalen Insulinbedarfs meist mehrmals täglich ein mittellang wirkendes Verzögerungsinsulin (meist NPH-Insulin, Zink-Insulin-Suspensionen sind nur noch eingeschränkt erhältlich) oder ein lang wirkendes Insulinanalogon (Insulin Glargin oder Detemir) gegeben werden [Bangstad et al. 2007 EK IV]. Pädiatrische pharmakokinetische Untersuchungen ergaben eine geringere Variabilität der Insulinkonzentration nach Injektion von Detemir gegenüber NPH-Insulin [Danne et al. 2003 EK Ib] oder Glargin [Danne et al. 2008 EK Ib]. Die einmalige Gabe des langwirksamen Insulinanalogons Glargin bei Kin-

dern über sechs Jahren zeigt in der Metaanalyse pädiatrischer Studien keine Verbesserung des HbA_{1c}-Wert, aber einen Trend zu niedrigeren Hypoglykämieraten und größere Therapiezufriedenheit gegenüber herkömmlichen Basalinsulinen [Thisted et al. 2006 EK Ia]. Die Gabe des langwirksamen Insulinanalogons Detemir zeigte gegenüber NPH-Insulin in einer randomisierten 26-Wochen-Studie ebenfalls keine signifikante Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes, aber eine signifikant niedrigere Blutzuckervariabilität, eine niedrigere Rate symptomatischer nächtlicher Hypoglykämien und einen besseren Gewichtsverlauf [Robertson et al. 2007 EK Ib].

4.4.7 Kombinationstherapie mit Metformin

Die Kombination mit Metformin könnte nach theoretischen Überlegungen für ein ausgewähltes Kollektiv adoleszenter Patienten mit Typ-1-Diabetes geeignet sein (Übergewicht, hohe Insulindosis, schlechte metabolische Kontrolle) und zusätzlich einen günstigen Effekt auf den Lipidstoffwechsel haben. Die

Evidenz hierfür ist jedoch widersprüchlich, so dass derzeit keine generelle Empfehlung zum additiven Einsatz von Metformin ausgesprochen werden kann. Eine regelmäßige Absenkung des BMI unter additivem Metformin kann nicht erwartet werden [Alves et al. 2006 EK Ia].

4.4.8 Hilfsmittel zur Insulintherapie

Insulinspritzen

Alle Kinder mit Diabetes bzw. deren Betreuungspersonen sollten in der Lage sein, Insulin mit Insulinspritzen zu verabreichen, da andere Hilfsmittel zur Insulingabe Fehlfunktionen aufweisen können [Bangstad et al. 2007 EK IV]. Die Insulinspritzen sollten dazu eine der Insulinkonzentration entsprechende Graduierung

aufweisen (z. B. U40-/U100-Spritzen). Spritzen ermöglichen die gleichzeitige Injektion von zwei mischbaren Insulinen (z. B. NPH- und Normalinsulin) und somit potenziell eine Reduktion von Einstichen.

Insulinpens

Insulinpens vereinfachen die Insulingabe durch den Wegfall des Insulinaufziehens. Pennadeln unterscheiden sich in Umfang, Länge und Injektionsschmerz, was bei besonders schmerzemp-

findlichen Kindern berücksichtigt werden sollte [Bangstad et al. 2007 EK IV].

Insulinpumpentherapie

Die Durchführung einer intensivierten Insulintherapie mittels kontinuierlicher subkutaner Insulininfusionstherapie (CSII) kann bei bestimmten Fragestellungen in allen Altersstufen vorteilhaft gegenüber einer Therapie mit multiplen Injektionen sein. Die vorliegende Liste der Indikationsstellungen lehnt sich an einen Expertenkonsens sowohl der europäischen als auch der amerikanischen und internationalen Gesellschaft für Kinder- und Jugenddiabetes an [Phillip et al. 2007].

Die Indikationsempfehlungen resultieren aus der klinischen Erfahrung mit der Verwendung von Insulinpumpen, die v. a. folgende Vorteile zeigen:

- Insulinpumpen liefern rund um die Uhr eine präzise basale Insulinrate, die variabel dosiert werden kann. Die variable

Dosierung ist zum Beispiel zur Behandlung des Dawn-Phänomens von großem Nutzen. Beim Dawn-Phänomen kommt es durch eine verschlechterte Insulinsensitivität zu einem Anstieg des Blutzuckers in den frühen Morgenstunden.

- Insulinpumpen bieten den Patienten im Vergleich zu Injektionen eine größere Flexibilität. Das betrifft nicht nur die Nahrungsaufnahme (z. B. dann zu essen, wann sie es wollen), sondern auch die Anpassung an unerwartete Veränderungen im Tagesablauf bzw. die Möglichkeit, den Tagesablauf individuell zu gestalten (z. B. längeres Schlafen am Wochenende). Die größere Flexibilität ist insbesondere auch bei kleinen Kindern angesichts ihrer häufig nicht

Empfehlung 4.18	Empfehlungsgrad
<p>Bei folgenden Indikationen sollte eine Insulinpumpentherapie erwogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kleine Kinder, besonders Neugeborene, Säuglinge und Vorschulkinder, • Kinder und Jugendliche mit ausgeprägtem Blutzuckeranstieg in den frühen Morgenstunden (Dawn-Phänomen), • schwere Hypoglykämien, rezidivierende und nächtliche Hypoglykämien (trotz intensiver konventioneller Therapie = ICT), • HbA_{1c}-Wert außerhalb des Zielbereichs (trotz ICT), • beginnende mikro- oder makrovaskuläre Folgeerkrankungen, • Einschränkung der Lebensqualität durch bisherige Insulinbehandlung, • Kinder mit Nadelphobie, • schwangere Jugendliche (bei geplanter Schwangerschaft idealerweise präkonzeptionell), • Leistungssportler, • große Fluktuationen des Blutzuckers unabhängig vom HbA_{1c}-Wert (trotz ICT). <p>[Expertenkonsens EK IV modifiziert nach [Phillip et al. 2007]]</p>	B

vorhersagbaren Nahrungsaufnahme (z. B. interkurrente Infekte) und körperlichen Aktivität (z. B. Runtoben) von Bedeutung.

Die Studienlage zur CSII zeigt derzeit keine konsistenten Ergebnisse im Hinblick auf einen Vorteil der Stoffwechseleinstellung durch die Insulinpumpe. Es besteht weiterer Forschungsbedarf, da methodisch gute, kontrollierte Studien mit genügend langer Nachbeobachtungszeit bisher nicht vorliegen.

Ein systematischer Review von neun Fallserien und drei kleinen RCTs jüngerer Kinder, die alle verschiedene methodische Mängel aufwiesen, zeigte keinen Trend zur Verbesserung von HbA_{1c}-Wert oder Reduktion der Hypoglykämierate [Weinzimmer et al. 2006 EK Ia-III], ebenso eine systematische Analyse von Studien mit überwiegend jugendlichen Patienten [Nahata 2006 EK Ia]. Eine Metaanalyse von sechs pädiatrischen RCTs mit 165 Patienten zeigte eine signifikante Reduktion des HbA_{1c}-Wertes von 0,24 % [Pankowska et al. 2008 EK Ia]. Auch in Fall-Kontroll-Studien und Fallserien zeigten sich Vorteile der CSII gegenüber der intensivierten Therapie mit Injektionen in Bezug auf den HbA_{1c}-Wert [Hanas et al. 2006 EK III; Kordonouri et al. 2006 EK IIa; Nimri et al. 2006 EK IIb-III; Pankowska et al. 2007 EK IIb-III; Schiaffini et al. 2007 EK Ib; Scrimgeour et al. 2007 EK IIb-III]. Für die vorliegenden Fall-Kontroll-Studien und Fallserien sind der Effekt einer intensiven Betreuung und der Effekt der

spezifischen Therapieapplikation durch die Insulinpumpe jedoch nicht zu trennen.

Der erreichte HbA_{1c}-Wert ist eng mit der durchschnittlichen Häufigkeit der täglichen Bolusgabe assoziiert: pädiatrische Patienten mit mehr als sechs täglichen Bolusgaben haben signifikant häufiger einen HbA_{1c}-Wert im Zielbereich [Danne et al. 2008 EK III]. Auf alterstypische Besonderheiten ist bei der Programmierung der Basalrate zu achten [Holterhus et al. 2007 EK IIb-III; Scheiner et al. 2005 EK IIb-III].

Unabhängig von den erzielten Ergebnissen in Bezug auf die Stoffwechselkontrolle zeigt sich in den vorliegenden randomisiert-kontrollierten Studien eine hohe Akzeptanz der Insulinpumpe. Nach Beendigung der RCTs blieben über 90 % der jüngeren Kinder bei der Insulinpumpentherapie [Weinzimmer et al. 2006 EK Ia-III] und die Analyse der Studien an jugendlichen Patienten zeigte nach Beendigung der Randomisierung eine Nutzung der Insulinpumpen im Gesamtkollektiv von 61–95 % [Nahata 2006 EK Ia].

Die Kosten für eine Insulintherapie mit der Insulinpumpe liegen erheblich höher als die Kosten für eine intensivierte Therapie mit Insulinspritzen. Für den langfristigen Erfolg auch der CSII ist die Motivationslage von besondere Bedeutung [Wood et al. 2006 EK IIb-III]. Diese Aspekte sind bei der Indikationsstellung zu beachten.

Sensorunterstützte Insulintherapie

Die erste Generation der retrospektiv-arztgestützten kontinuierlichen Geräte zur kontinuierlichen subcutanen Glukosemessung zeigte keinen Benefit für die Stoffwechselkontrolle bei Kindern und Jugendlichen [Chetty et al. 2008 EK Ia; Golicki et al. 2008 EK Ia].

Geräte mit Echtzeitanzeige dagegen führten gegenüber der konventionellen Blutzuckerbestimmung bei kontinuierlicher Anwendung zu einer signifikanten Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes. Dies zeigen Studien mit einer allerdings kurzen Laufzeit von 3–6 Monaten und mit Studienpopulationen, die sowohl

Kinder/Jugendliche als auch Erwachsene umfassten [Deiss et al. 2006 EK Ib; Silverstein et al. 2005 EK IV]. Bei Einsatz der sensorgestützten Insulintherapie sollten deshalb nur Geräte mit Echtzeitanzeige verwendet werden.

Dabei haben pädiatrische Patienten offenbar besondere Probleme, die Sensoren regelmäßig zu tragen. In der Studie der Juvenile Diabetes Research Foundation zeigte sich eine signifikante Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes bei Intention-to-treat-Analyse nur für Erwachsene. In einem weiteren RCT zeigte sich eine signifikante Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes nur bei

Anwendung der kontinuierlichen Glukosemessung in >60 % der Zeit [Hirsch et al. 2008 EK Ib]. Um eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle zu erreichen, sollen die Geräte demzufolge kontinuierlich getragen werden. Welche pädiatri-

schen Patienten für die langfristige, sensorgestützte Therapie besonders geeignet sind, kann noch nicht abschließend beurteilt werden.

4.4.9 Lokale Nebenwirkungen der Insulintherapie

Der folgenden Text lehnt sich an die zu lokalen Nebenwirkungen beschriebenen Inhalte der australischen Leitlinie [Australasian

Paediatric Endocrine Group et al. 2005] und der ISPAD-Leitlinie [Tamborlane et al. 2008] an.

Insulinallergie

Allergische Hautreaktionen im Bereich der Injektionsstellen können durch Insulin selbst ausgelöst werden, häufiger jedoch durch Depotstoffe (z. B. Zinkchlorid, Zinkacetat, Amino-quinurid-2-HCl (Surfen), Protaminsulfat), Konservierungsmittel (Kresol, Phenol, Methyl-4-hydroxybenzoat) und Desinfektions- und Reinigungsmittel, die der Säuberung der Haut oder der Spritzen und Kanülen dienen. Die Insulininjektionstechnik, die verwendeten Desinfektions- und Reinigungsmittel sowie die

Sauberkeit des Patienten müssen überprüft werden. Bleibt die Neigung, auf Insulininjektionen mit einer allergischen Hautreaktion zu antworten, bestehen, muss herausgefunden werden, ob andere Ursachen als das Insulinpräparat in Frage kommen. Erst wenn sich herausstellt, dass nur das Insulin selbst Ursache der Allergie sein kann, ist es angebracht, mit Hilfe einer Intrakutantestung ein Insulinpräparat zu finden, bei dem keine Hautreaktionen auftreten.

Insulinresistenz

Bei Kindern und Jugendlichen liegt eine Insulinresistenz vor, wenn täglich mehr als 2,5 I.E. Insulin pro kg Körpergewicht injiziert werden müssen. Eine Insulinresistenz tritt bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes extrem selten auf. Wenn der Insulintagesbedarf bei einem Kind 1,5 I.E./kg Kör-

pergewicht, bei einem Jugendlichen 2,0 I.E./kg Körpergewicht überschreitet, sollte nach der Ursache gefahndet werden. Am häufigsten liegt bei einem extrem hohen Insulintagesbedarf bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes eine iatrogen- oder patientenverursachte Überinsulinierung vor.

Necrobiosis lipoidica

Unabhängig von der Dauer des Typ-1-Diabetes und der Qualität der Stoffwechseleinstellung treten bei Jugendlichen Läsionen der Haut auf, die als Necrobiosis Lipoidica bezeichnet werden. Diese meist prätibialen Läsionen sind scharf begrenzte, erhabene und rötliche Veränderungen; manchmal fortschreitend bis zum Auftreten zentraler Ulzerationen. Die Prävalenz wird mit 0,06-10 % angegeben, Mädchen sind vier- bis fünfmal häufi-

ger betroffen als Jungen. Die Ätiopathogenese ist vollkommen unklar. Es besteht eine Assoziation mit zugrundeliegenden mikrovaskulären Komplikationen. Eine erfolgreiche spezifische Therapie dieser lästigen, kosmetisch unangenehmen Komplikation ist nicht bekannt. Wichtig ist der Schutz vor Traumatisierungen der betroffenen Hautareale.

Lipodystrophie (Lipohypertrophie und Lipoatrophien)

Die Lipohypertrophie ist eine häufige lokale Komplikation der Insulintherapie bei Kindern. Sie tritt schätzungsweise bei bis zu 30 % der Patienten mit Typ-1-Diabetes auf.

Bei Atrophien des Fettgewebes, die zu tiefen Mulden führen können, spricht man von Lipoatrophien. Eine Behandlung der Lipoatrophie ist nicht bekannt.

Lipoatrophien sind nach Einführung der hochgereinigten Humaninsuline und der Insulinanaloge sehr selten geworden. Die Injektionsstellen sollten regelmäßig inspiziert werden, damit Lipodystrophien als Ursache verminderter Insulinabsorption

und Insulinwirkung identifiziert werden können. Die durch Lipodystrophien verursachte Verminderung der Insulinwirkung kann zu einer Insulinüberdosierung führen. Bei Injektion der erhöhten Insulindosis in lipodystrophiefreie Bezirke können schwere Hypoglykämien die Folge sein.

Die Therapie der Lipodystrophien besteht darin, dass konsequent auf andere Injektionsareale ausgewichen wird. Allerdings dauert es oft Monate, bis Lipodystrophien vollständig verschwunden sind.

4.5 Ernährungsempfehlungen

Die Ernährungsberatung ist ein wesentlicher Teil der Diabetesbetreuung und -schulung, denn nur die Kenntnis der Blutglukosewirksamkeit der Nahrung erlaubt eine entsprechende Insulindosierung. Dies gilt, auch wenn die grundlegenden Ernährungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit Diabetes die gleichen

sind wie für Kinder und Jugendliche im Allgemeinen. Es konnte nachgewiesen werden, dass Therapiekonzepte, die Ernährungsempfehlungen beinhalten, zu einer verbesserten Stoffwechselkontrolle beitragen [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994 EK Ib] [Silverstein et al. 2005 EK IV].

Empfehlung 4.19	Empfehlungsgrad
<p>Die Ernährungsberatung im Rahmen der Schulung ist ein wichtiger Teil des umfassenden Therapieplanes. Die Ernährungsberatung für Kinder und Jugendliche mit Diabetes soll folgende Komponenten umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufklärung über die Blutzuckerwirksamkeit von Kohlenhydraten, Fetten und Eiweißen, • Stärkung gesunder Ernährungsweisen in der Familie und in öffentlichen Einrichtungen: regelmäßige ausgewogene Mahlzeiten und Zwischenmahlzeiten (Obst, Gemüse, Rohkost), Vorbeugung einer Essstörung (insbesondere ‚binge-eating‘, d. h. unkontrollierte Essattacken) und Vorbeugung von Übergewicht, • genügend Energie für altersgemäßes Wachstum und altersgemäße Entwicklung, • Anstreben eines normalen BMI, was regelmäßige körperliche Aktivität einschließt, • ausgewogene Balance zwischen Energieaufnahme und -verbrauch in Übereinstimmung mit den Insulinwirkprofilen, • Ernährung bei Krankheit und Sport, • Verminderung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen, • Berücksichtigung kultureller Ernährungsgewohnheiten. <p><i>modifiziert nach [Aslander-van Vliet et al. 2007 EK IV]</i></p>	A

Die Empfehlung lehnt sich an die in der ISPAD-Leitlinie genannten Ziele zur Ernährungsberatung an und ist konsensbasiert im Sinne von ‚Good clinical practice‘.

Empfehlung 4.20	Empfehlungsgrad
<p>Die Ernährungsberatung sollte durch Fachkräfte für Ernährung (DiätassistentInnen / ÖkotrophologInnen) erfolgen, die über fundierte Kenntnisse in der Ernährung von Kindern und Jugendlichen und in der Insulintherapie verfügen (siehe Kapitel 4.7).</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV nach [Aslander-van et al. 2007; Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005]</i></p>	B

Sowohl die ISPAD- als auch die australische Leitlinie [Aslander-van et al. 2007; Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005] empfehlen eine Ernährungsberatung durch Fachkräfte, d. h. dies ist ein internationaler Standard. Es handelt sich dabei um einen Expertenkonsens. Bei der Ernährungsberatung

ist das Einbeziehen des individuellen Insulinregimes (Anzahl Injektionen pro Tag bzw. Verwendung einer Insulinpumpe) für den Alltag wichtig. Abhängig vom Regime müssen mehr oder weniger feste Mahlzeiten und Zwischenmahlzeiten eingehalten werden.

Empfehlung 4.21	Empfehlungsgrad
<p>Ernährungsempfehlungen sollten alle Nahrungskomponenten und deren Anteil an der täglichen Energiezufuhr umfassen (entsprechend Tabellen 2 und 10-12).</p> <p><i>[Toeller et al, 2005, EK Ia-IV] [Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) et al. 2008 EK IV]</i></p>	B

Studien weisen darauf hin, dass Kinder und Jugendliche mit Diabetes bei der Ernährung überwiegend auf die Kohlenhydratzufuhr achten, während der Fettkonsum in der Regel überhöht ist [Helgeson et al. 2006 EK III; Overby et al. 2007 EK IIb]. Dies

ist bei der Ernährungsberatung besonders zu berücksichtigen. Weiterhin sollte darauf hingewiesen werden, dass eine speziell ausgezeichnete ‚Diabetikerkost‘ nicht erforderlich ist. Süßstoffe in kleinen Mengen können insbesondere bei Übergewicht zur

Geschmackskorrektur hilfreich sein. In Bezug auf Getränke ist Wasser süßen oder gesüßten Getränken vorzuziehen (nach [Aslander-van Vliet et al. 2007 EK IV]).

Zur Ernährungsberatung gehört auch die Schulung im Umgang mit Alkohol. Jugendliche sollten ab 16 Jahren generell und in jüngerem Alter bei entsprechender Anamnese geschult werden.

Tabelle 2 enthält die empfohlenen Angaben für die einzelnen Nahrungsbestandteile. Die Evidenzbelege sind der autorisierten deutschen Version evidenzbasierter Empfehlungen der Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) der European Association for the Study of Diabetes (EASD) entnommen [Toeller et al, 2005, EK Ia-IV]. Die Evidenzbelege stammen zum Teil von stoffwechselgesunden Probanden.

Die Empfehlungen der DNSG sind mit der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG), der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (DAG) sowie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) und der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) abgestimmt.

Kinder bis vier Jahren benötigen eine höhere Zufuhr von Fett und Protein als ältere Kinder. Die von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung angegebenen altersbezogenen Werte für diese Gruppe sind im Anhang in den Tabellen 10–12 einzusehen [Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) et al. 2008 EK IV].

Tabelle 2: Empfohlener Anteil der Nahrungskomponenten an der täglichen Energiezufuhr mit Evidenzbelegen
(Die Angaben gelten für Kinder ab 4 Jahren, falls nicht anders angegeben).

Nahrungskomponente	%-Anteil Gesamtenergie, falls nicht anders angegeben	Evidenzbelege
Kohlenhydrate gesamt	45–60 %	<p>Gesamtanteil = tägliche Energiezufuhr abzüglich Protein und Fett [Expertenkonsens EK IV]</p> <p>Kein konsistenter Effekt von kohlenhydratarmer Kost (<45 %) mit hohem Gehalt an einfach ungesättigten Fettsäuren auf Lipide und Blutzuckerspiegel (Studien nicht nach glykämischem Index differenziert) [Garg 1998 EK Ia]</p> <p>Positiver Effekt auf die Stoffwechselkontrolle durch Kohlenhydrate mit niedrigem glykämischen Index [Brand-Miller et al. 2003 EK Ia]</p>
Saccharose	< 10 %	<p>Obergrenze 10 % [Expertenkonsens, EKIV] [World Health Organisation (WHO) 2003 EK IV]</p> <p>Bis ca. 50g/Tag keine negativen Effekte auf glykämische Kontrolle, Lipide und Lipoproteine verglichen mit zuckerfreier Diät [Bornet et al. 1985 EK Ib; Peterson et al. 1986 EK Ib; Slama et al. 1984 EK Ib]</p>
Fette gesamt	max. 35 % (ab 4 Jahre)	<p>Risiko der Gewichtszunahme bei Fettkonsum > 35 % [Astrup et al. 2000 EK Ia]</p> <p>Verschlechterung der Insulinempfindlichkeit bei hoher Fettaufnahme [Vessby et al. 2001 EK Ib]</p>
Gesättigte Fettsäuren	< 10 %	<p>Verschlechterung des postprandialen Lipidmusters durch gesättigte Fettsäuren [Thomsen et al. 2003 EK Ib]</p> <p>Negativer Effekt von Trans-Fetten auf LDL, HDL, LDL-Partikelgröße und Lipoprotein A [Christiansen et al. 1997 EK Ib; Katan et al. 1995 EK Ia]</p>

Nahrungskomponente	%-Anteil Gesamtenergie, falls nicht anders angegeben	Evidenzbelege
Einfach ungesättigte Fettsäuren	> 10 % (bis 20 % der Gesamtenergie)	Positive Effekte auf Serum-Lipidspiegel und Lipoprotein-Konzentration und -Zusammensetzung [Howell et al. 1997 EK Ia; Katan et al. 1995 EK Ia; Mensink et al. 2003 EK Ia]
		Senkung von LDL-Cholesterin aufgrund Austausch von gesättigten Fettsäuren durch ungesättigte Fettsäuren [Howell et al. 1997 EK Ia; Katan et al. 1995 EK Ia; Mensink et al. 2003 EK Ia]
		Verbesserte Insulinempfindlichkeit aufgrund Austausch von gesättigten Fettsäuren durch ungesättigte Fettsäuren [Summers et al. 2002 EK Ib]
		Senkung des Blutzuckerspiegels durch Austausch von Kohlenhydraten mit hohem glykämischen Index durch einfach ungesättigte Fettsäuren [Garg 1998 EK Ia]
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren	< 10 %	Direkte Evidenz für Grenzwert fehlt; wird aus Sicherheitserwägungen empfohlen, um Risiko der Lipidperoxidation nicht zu erhöhen
		Effekte der mehrfach ungesättigten Fettsäuren entsprechen denen einfach ungesättigter Fettsäuren [Howell et al. 1997 EK Ia; Katan et al. 1995 EK Ia; Mensink et al. 2003 EK Ia]
n-3-Fettsäuren (cis configuration): Fisch- und Alpha-Linolensäuren aus pflanzlichen Quellen	0,5 %	Senkung des Risikos von Herz-Kreislaufkrankungen bei Diabetikerinnen durch regelmäßigen Fischkonsum [Hu et al. 2003 EK III]
		Kein Konsens über den Einsatz von Supplementen mit n-3-Fettsäuren
Eiweiß	10–20 %	Keine positive Assoziation zwischen Auftreten von Mikroalbuminurie und Proteinaufnahme in empfohlener Menge [Kalk et al. 1992 EK III; O'Hayon et al. 2000 EK III; Riley et al. 1998 EK III; Watts et al. 1988 EK III]
Fasergehalt der Nahrung	5g/Tag und Alter in Jahren (> 2 J.)	Keine direkte Evidenz für genannte Mengenangabe [Expertenkonsens, EKIV]
		Ballaststoffzufuhr in den Studien 40–50g/Tag (zur Hälfte lösliche Ballaststoffe) Verbesserung des mittleren tägl. Blutzuckerwertes und des HbA _{1c} -Wertes durch ballaststoffreiche Nahrung [Chandalia et al. 2000 EK Ib; Giacco et al. 2000 EK Ib; Riccardi et al. 1984 EK Ib; Rivellese et al. 1980 EK Ib]
		Senkung der Anzahl hypoglykämischer Ereignisse [Giacco et al. 2000 EK Ib]
		Signifikante Abnahme der Insulinspiegel i.S. der Abnahme einer Hyperinsulinämie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes [Chandalia et al. 2000 EK Ib]
Salzgehalt der Nahrung	< 6g/Tag	Senkung des systolischen Blutdrucks bei Typ-2-Diabetikern durch Salzrestriktion [Dodson et al. 1989 EK Ib]
		Steigerung der blutdrucksenkenden Wirkung anderer Diätmodifikationen durch Salzrestriktion [Appel et al. 2003 EK Ib; Ceriello et al. 1991 EK Ib; Sacks et al. 2001 EK Ib]

4.6 Diabetesschulung

Empfehlung 4.22	Empfehlungsgrad
<p>Die Patientenschulung stellt einen integralen Bestandteil der Therapie dar. Ohne darauf abgestimmte adäquate medizinische Behandlung ist sie nicht erfolgreich.</p> <p><i>[Bloomgarden et al. 1987 EK Ib; de Weerd et al. 1991 EK Ib]</i></p> <p>Kinder, Jugendliche und deren Eltern oder andere primäre Betreuer sollen von Diagnosestellung an kontinuierlich Zugang zu qualifizierten Schulungsangeboten haben.</p> <p><i>[Lange et al. 2007 EK IV; Swift 2007 EK IV]</i></p>	A
Empfehlung 4.23	Empfehlungsgrad
<p>Betreuern in Einrichtungen (z. B. Lehrkräfte in der Grundschule, Erzieher und Erzieherinnen im Kindergarten) soll eine Schulung angeboten werden.</p> <p><i>[Expertenkonsens EK IV [Hellems et al. 2007 EK III]]</i></p>	A
Empfehlung 4.24	Empfehlungsgrad
<p>Die Schulungen sollen von einem multiprofessionellen Diabetesteam durchgeführt werden, das hinreichende Kenntnisse über altersspezifische Bedürfnisse, Möglichkeiten und Anforderungen an die Patienten und ihre Familien hat.</p> <p>Die Schulungen sollen von allen Teammitgliedern getragen werden und einheitlichen gemeinsam formulierten Therapiekonzepten und Therapiezielen folgen.</p> <p><i>[Lange et al. 2007 EK IV; Swift 2007 EK IV]</i></p>	A

Grundlegender Bestandteil jeder Diabetestherapie im Kindes- und Jugendalter ist eine adäquate und qualitätskontrollierte Schulung der Kinder, der Jugendlichen und auch immer bei der Eltern oder anderer primärer Betreuer, orientiert an strukturierten und evaluierten Schulungskonzepten [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK IV; Swift 2007 EK IV].

Eine Einschätzung der isolierten Schulungseffekte innerhalb eines integrierten Therapiekonzepts ist schwierig, da Informationsvermittlung, Insulintherapiekonzepte, psychosoziale und auch psychotherapeutische Interventionen in der Regel eng miteinander verknüpft sind [Swift 2007 EK IV].

Trotz dieser methodischen Einschränkungen zeigen sich in systematischen Reviews zur Diabetesschulung in der Pädiatrie positive Effekte der Maßnahmen auf die Qualität der Stoffwechseleinstellung, das Diabeteswissen, das Therapieverhalten, die Selbstmanagementfähigkeiten, die psychosoziale Integration und die Lebensqualität der Patienten. Die Effekte waren dabei am größten, wenn die Schulungsangebote, unter Einbeziehung der Eltern, Teil eines kontinuierlichen Langzeitbetreuungskonzepts waren [Delamater et al. 1990 EK Ib; Hampson et al. 2001 EK Ia; Lange et al. 1998 EK IIb; Lange et al. 2001 EK III; Lange et al. 2006 EK IIb; Ludvigsson et al. 2001 EK IIb; Murphy et al. 2006 EK Ia; von Sengbusch et al. 2006 EK IIb].

Empfehlung 4.25	Empfehlungsgrad
<p>Die Schulung soll zunächst die Bedürfnisse, die persönlichen Haltungen, das Vorwissen, die Lernfähigkeit und Lernbereitschaft der Patienten erfassen. Das individuelle Curriculum soll daran angepasst werden.</p> <p>Darüber hinaus soll jede Schulung individuell auf</p> <ul style="list-style-type: none"> das Alter, die Diabetesdauer, die Reife, vorliegende Komorbiditäten, den Lebensstil und die kulturellen Besonderheiten der Familien <p>abgestimmt werden.</p> <p><i>[Expertenkonsens EK IV nach [Swift 2007]]</i></p>	A

Schulungsangebote, die primär Wissen über die Krankheit und ihre Behandlung vermitteln, verbesserten das Wissen der Patienten, hatten aber keinen systematischen Einfluss auf behandlungsrelevante Verhaltensweisen oder Parameter der metabolischen Kontrolle [Korhonen et al. 1983 EK Ib]. Dagegen erwiesen sich Schulungsformen, die eine Förderung des Selbstmanagements, der Problemlösefähigkeiten und der Selbstwirksamkeit der Patienten bzw. ihrer Eltern zum Ziel hatten, als effektiv. Schulung schließt damit immer eine systematische Verhaltensmodifikation ein [Anderson et al. 1995 EK Ib; Channon et al. 2007 EK Ib; Delamater et al. 1990 EK Ib; Funnell et al. 2009 EK IV; Grey et al. 2000 EK Ib; Lange et al. 2001 EK III; Lange et al. 2006 EK IIb; Northam et al. 2006 EK Ia-III; Rubin et al. 1993 EK IIb].

Die moderne Diabetesschulung in der Pädiatrie muss das Ziel verfolgen, die Fähigkeiten der Kinder und Jugendlichen im Selbstmanagement [Channon et al. 2007 EK Ib; Northam et al. 2006 EK Ia-III] und in besonderem Maße auch die ihrer Eltern zu fördern [Funnell et al. 2007 EK IV] [Mensing et al. 2000 EK IV]. Eine zu frühe alleinige Verantwortung von Jugendlichen mit Diabetes hat sich als ungünstig erwiesen [Weissberg-Benchell et al. 1995 EK III; Wysocki et al. 1997 EK IIb]. Dagegen zeigten sich positive Effekte, wenn die konstruktive Kooperation zwischen Eltern und Jugendlichen in Schulungen systematisch gefördert wird [Anderson et al. 1999 EK IIb; Laffel et al. 2003 EK IIb; Wysocki et al. 2000 EK Ib].

Empfehlung 4.26	Empfehlungsgrad
<p>Innerhalb der Schulungen sollen verschiedene didaktische Prinzipien zum Einsatz kommen, um unterschiedlichen Bedürfnissen und Lernstilen der Kinder, Jugendlichen und Eltern gerecht zu werden.</p> <p><i>[Expertenkonsens EK IV]</i></p>	A

Empfehlung 4.27	Empfehlungsgrad
<p>Der Lernprozess soll durch zertifizierte Schulungsunterlagen begleitet werden, die sich an der kognitiven Entwicklung und den Bedürfnissen der Kinder und Jugendlichen orientieren. Gleiches gilt für die Schulungsmaterialien für Eltern, die deren Erziehungsaufgaben und die altersspezifische Diabetestherapie ihrer Kinder einbeziehen sollen.</p> <p><i>[Expertenkonsens EK IV]</i></p>	A

Unterschiedliche Schulungsangebote (Struktur, Inhalte, didaktisches Konzept) für Vorschulkinder, Grundschulkinder, Jugendliche in der Pubertät und Adoleszenten im Übergang in die internistische Betreuung sind erforderlich. Für Eltern sind außerdem differenzierte Schulungsangebote notwendig, die abhängig vom Alter des Kindes den jeweiligen Erziehungs- und Entwicklungsaufgaben entsprechen [American Diabetes Association (ADA) 2009 EK IV; Funnell et al. 2007 EK IV; Swift 2007 EK IV]. Flexibilität in der konkreten Gestaltung jeder Schulung muss daher zu den Standards der pädiatrischen Diabetologie zählen.

Strukturierte und z.T. evaluierte deutschsprachige Schulungsmaterialien und Curricula liegen vor (z. B. [Hecker et al. 2002; Hürter et al. 2004; Hürter et al. 2005]). Einschränkend ist anzumerken, dass schriftliche Unterlagen nicht für jede Altersgruppe vorliegen.

Das jeweilige Curriculum der Initialschulung ist dem individuellen Aufnahme- und Verarbeitungsvermögen von Patient und Familie anzupassen [Funnell et al. 2007 EK IV]. Die Streuung der erforderlichen Stundenzahl ist sehr weit [Lange et al. 2001 EK III]. Die Stundenzahl für Eltern eines Kindes mit Diabetes umfasst initial im Mittel ca. 30 Stunden theoretischen und vor

allem auch praktischen Unterricht [Lange et al. 2006 EK IIb]. Gleiches gilt für Jugendliche mit Typ-1-Diabetes. Für Kinder im Grundschulalter hat sich ein Umfang von durchschnittlich

acht Stunden Theorie und 18 Stunden Praxis als angemessen erwiesen (Aufstellung altersbezogener Schulungsinhalte siehe Kapitel 10.2) [Lange et al. 2001 EK III].

Empfehlung 4.28	Empfehlungsgrad
<p>Diabetesschulung ist ein kontinuierlicher Prozess, der nur durch wiederholte Angebote (mind. alle 2 Jahre) während der Langzeitbetreuung erfolgreich ist. Neue Therapiekonzepte, z. B. der Beginn einer Insulinpumpentherapie, oder neue Lebensabschnitte, z. B. die Einschulung, sollen durch zusätzliche entsprechende Schulungen begleitet werden.</p> <p>[Funnell et al. 2009 EK IV; Mensing et al. 2000 EK IV; Swift 2007 EK IV]</p>	A

Folgeschulungen für Kinder, Jugendliche und deren Eltern werden entsprechend den alterstypischen Entwicklungsaufgaben und der zunehmenden kognitiven Reife der Kinder und Jugendlichen in regelmäßigen Abständen empfohlen. Weiterhin müssen neue Therapieprinzipien, z. B. der Beginn einer CSII, durch individualisierte Schulungen begleitet werden. Gleiches

gilt, wenn die Diabetestherapie durch die Diagnose einer zusätzlichen Krankheit, z. B. Zöliakie, oder bei ersten Folgekomplikationen angepasst werden muss. Neben sachlichen Informationen kommt der individuellen Beratung zu Risiken und Prognose und vor allem der Ermutigung und psychischen Stabilisierung große Bedeutung zu.

Empfehlung 4.29	Empfehlungsgrad
<p>Schulungskräfte sollen kontinuierlich die Möglichkeit haben, sich didaktisch bezogen auf die pädiatrische Diabetesschulung und in Beratungstechniken zur Förderung von Selbstmanagement und Problemlösefähigkeiten fortzubilden.</p> <p>[Funnell et al. 2009 EK IV; Swift 2007 EK IV]</p>	A

Die Diabetesdiagnose ist für Kinder und Jugendliche sowie ihre Eltern ein weitgehender Einschnitt, der eine umfassende Modifikation des gesamten Lebens nach sich zieht. Die weitreichende Veränderung des Verhaltens kann weder angeordnet noch durch frontale Vorträge initiiert werden. Um Familien bei der erfolgreichen Verhaltensmodifikation zu unterstützen, müssen Schulungs- und Beratungskräfte entsprechend didaktisch

und verhaltensmedizinisch ausgebildet und qualifiziert sein, z. B. im Problemlösetraining, in der Förderung konstruktiver Krankheitsbewältigung, in Angstmanagement, im Hinblick auf Motivation („motivational interviewing“), Empowerment, aber auch bezüglich der Entwicklung von Curricula, dem Einsatz von neuen Technologien in der Schulung, der Steuerung von Gruppenprozessen [Funnell et al. 2009 EK IV; Swift 2007 EK IV].

4.7 Strukturelle Anforderungen an die diabetologisch spezialisierten pädiatrischen Einrichtungen

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten durch eine diabetologisch spezialisierte pädiatrische Einrichtung betreut werden (siehe Kapitel 4.2 „Therapieziele“). Eine Betreuung, die nicht entsprechend diabetologisch qualifiziert ist, birgt das Risiko von Defiziten in der Langzeitbetreuung von Kindern [Jefferson et al. 2003 EK III]. Eine umfassende Betreuung von Patienten in dieser Altersgruppe setzt die Verfügbarkeit eines Kinderdiabetologen (Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin mit diabetologischen Spezialkenntnissen: Diabetologe, Kinderendokrinologe und Diabetologe gemäß der gelten-

den Weiterbildungsordnungen der Landesärztekammern oder „Diabetologe DDG“ [Scherbaum 1998 EK IV]) voraus. Eine qualifizierte Diabetesbetreuung umfasst einerseits das Bemühen um eine möglichst gute Langzeitstoffwechsellage, andererseits eine Unterstützung des Patienten und seiner Familie bei der Integration der chronischen Erkrankung in den Alltag. Das schließt auch die Hilfestellung bei psychosozialen Problemen ein. Deshalb ist ein multidisziplinäres Team notwendig, das gemeinsam mit dem Patienten und seiner Familie die Therapiekonzeption entwickelt (siehe Kapitel 4.2 „Therapieziele“)

[Laron et al. 1979 EK III; Renders et al. 2001 EK Ia]. Dieses Team sollte Kinder und Jugendliche sowie ihre Familien sowohl stationär, z. B. bei Manifestation oder akuten Krisen ebenso wie langfristig ambulant behandeln [Swift 2007 EK IV]. Die Empfehlungen der AGPD sehen für je 100 pädiatrische Patienten mit Typ-1-Diabetes in ambulanter Dauerbetreuung folgende personelle Ausstattung vor:

- 1,0 Kinderärztin/Arzt „Diabetologe DDG“
- 1,0 Diabetesberater/in DDG
- 0,3 Psychologe/in
- 0,3 Kinderkrankenschwester
- 0,2 Fachkraft für Ernährung
- 0,2 Sozialarbeiter/in
- 0,25 Schreibkraft (mit Dateneingabe im Rahmen der Qualitätssicherung) [Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie 1999].

Zur Qualitätssicherung werden in der Bundesrepublik regionale Qualitätszirkel und das überregionale DPV-System erfolgreich eingesetzt [Grabert et al. 2002 EK III; Hecker et al. 1999 EK III] [Dieudonné et al. 2009 in press].

Bereits 1998 wurde die Mehrheit der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes in der Langzeitbetreuung stationär und ambulant von Kinderkliniken behandelt, die den geforderten Qualitätskriterien weitestgehend entsprachen [Lange et al. 2002 EK III]. Dieser Anteil erhöhte sich 2003 für die qualifizierte Langzeitbetreuung auf 73 % gegenüber 57 % im Jahr 1998. Der Anteil qualifiziert betreuter neu erkrankter Patienten erhöhte sich auf 64 % gegenüber 44 % im Jahr 1998. Allerdings sank der Anteil von Kindern mit Zugang zu einem Diätassistenten, einem Psychologen oder einem Sozialarbeiter [Lange et al. 2007 EK III].

Kinder mit Diabetes haben in Deutschland ein etwa dreifach erhöhtes Hospitalisierungsrisiko gegenüber einer altersgleichen stoffwechselgesunden Referenzpopulation [Icks et al. 2001 EK IIb-III]. Eine größere Distanz zwischen Wohnort und Behandlungseinrichtung (> 50 km verglichen mit < 20 km) ist mit häufigeren und längeren Krankenhausaufenthalten assoziiert [Icks et al. 2001 EK IIb-III].

4.8 Rehabilitation

Die stationäre Rehabilitation ist ein fakultativer Baustein im Langzeitbetreuungskonzept des Diabetes mellitus. Sie wird

finanziert durch die Träger der gesetzlichen Renten- und Krankenversicherung (§ 31 SGB 6; § 40 SGB 5).

Indikation zur Rehabilitation (Rehabilitationsbedürftigkeit)

Empfehlung 4.30	Empfehlungsgrad
<p>Eine stationäre Rehabilitation kann durchgeführt werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei anhaltend mangelhaften Fertigkeiten beim Umgang mit dem Diabetes, • bei bereits vorhandenen oder aktuell drohenden diabetischen Folgeerkrankungen, • nach stationärer Primärtherapie des neu diagnostizierten Diabetes mellitus, falls wohnortnah keine Initialschulung erfolgen kann (sog. Anschlussheilbehandlung), • bei langfristig nicht ausreichender Stoffwechselführung unter ambulanten Betreuungsbedingungen z. B. rezidivierende Hypoglykämien oder Ketoazidosen, • bei erheblicher Störung von Aktivitäten und/oder Teilhabe des Kindes oder Jugendlichen an einem altersangemessenen Alltagsleben (§ 4 SGB 9; Bundesarbeitsgemeinschaft Rehabilitation). <p>[Expertenkonsens EK IV nach [Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) 2008; Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Rehabilitation und Prävention 2007; Fröhlich et al. 2008 EK III; Stachow et al. 2001 EK III; Stachow et al. 2008 EK III; Verband Deutscher Rentenversicherungsträger (VDR) 1998]]</p>	0

Bei den genannten Indikationen und Voraussetzungen werden die Kosten für die stationäre Rehabilitation von den Leistungsträgern der gesetzlichen Renten- oder Krankenversicherung in der Regel übernommen. Durch die Rehabilitation kann eine anhaltende Verbesserung des Stoffwechsels und des kardiovas-

kulären Risikoprofils [Stachow et al. 2008 EK III] sowie von Aspekten des Krankheitsmanagements [Stachow et al. 2001 EK III] erreicht werden.

Für die Diagnose Diabetes mellitus wird in der Regel eine Reha-Dauer von vier Wochen bewilligt [Bundesarbeitsgemeinschaft

für Rehabilitation (BAR) 2008]. Sechswöchige Maßnahmen können erwogen werden bei schwerwiegenden Akzeptanzproblemen, gravierenden Problemen im psychosozialen Bereich sowie Adipositas und/oder Vorliegen anderer Zweiterkrankungen, falls das Rehabilitationsziel nicht in kürzerer Zeit erreicht werden kann [Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) 2008]. Die Wiederholung einer Rehabilitation kommt bei gegebener Indikation frühestens nach vier Jahren in Betracht. Bei hoher medizinischer Dringlichkeit kann dieses Intervall verkürzt werden [Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) 2008].

Therapieziele und Aufgaben der Rehabilitation

Die Festlegung der Therapieziele muss unter Einbeziehung aller Beteiligten (Kind bzw. Jugendlicher mit Diabetes, Eltern, betreuende Ärzte und Psychologen) erfolgen.

Das Hauptziel der Kinderrehabilitation ist eine umfassende und lang anhaltende Erweiterung von handlungsrelevantem Wissen und das Erzielen von Verhaltensänderungen in Bezug auf ein kompetentes Krankheitsselbstmanagement. Gezielt gefördert werden sollen darüber hinaus Selbstwahrnehmung, Selbstwirksamkeit und Selbstkontrollüberzeugung (siehe auch Kapitel 4.2 „Therapieziele“ und 4.6 „Diabetesschulung“).

Um diese umfassenden Ziele zu erreichen, ergeben sich folgende Aufgaben:

- Überprüfung der gegenwärtigen Stoffwechselsituation und Erarbeitung eines individuellen, alltagsangemessenen Behandlungsplans (Insulintherapie, Ernährung, Selbstkontrolle, Sport)(siehe Kapitel 4.2),
- altersgemäße Diabetesschulungen der Patienten und ggf. der Eltern (siehe Kapitel 4.6),

Bei anhaltenden, gravierenden und latent lebensbedrohlichen Störungen der Krankheitsakzeptanz und Krankheitsverarbeitung sowie bei schwerwiegenden Störungen im psychosozialen Bereich, die ambulant nicht zu einer ausreichenden Besserung geführt haben, ist ein längerfristiger Aufenthalt in einer Diabeteslangzeiteinrichtung möglich (KJHG, § 34), wenn durch diese eine intensive psychologische bzw. psychotherapeutische, diabetologische und qualifizierte pädagogische Betreuung gewährleistet ist.

- Durchführung eines Verhaltenstrainings zur Förderung der Behandlungs- und Krankheitsakzeptanz, zur Stärkung der sozialen Kompetenz und zur Stressbewältigung,
- Training des Erlernten unter Alltagsbedingungen,
- Identifikation und Aufarbeitung von möglichen Problemen im psychosozialen Bereich,
- regelmäßige sportliche Betätigung,
- bei Bedarf Durchführung oder Veranlassung einer Berufsberatung,
- Kontaktaufnahme mit dem wohnortnahen Diabetesteam mit dem Zweck eines nahtlosen Übergangs von der Rehabilitation in die ambulante Langzeitbetreuung.

In einer Rehabilitationsklinik, die Kinder und Jugendliche mit Diabetes behandelt, soll ein vollständiges Diabetesteam zur Verfügung stehen (siehe Kapitel 4.2 „Therapieziele“ Empfehlung 4.2). Die Einrichtung soll als Behandlungs- und Schulungszentrum nach den Richtlinien der DDG/DiabetesDE zertifiziert sein oder eine Zertifizierung anstreben.

5. Psychologische und soziale Risiken, Komorbiditäten und Interventionen

Diabetes ist eine zusätzliche Lebensaufgabe für Kinder und ihre Familien, die vor dem Hintergrund allgemeiner Entwicklungsaufgaben zu Überforderung aller Familienmitglieder führen kann. Dies kann zu unzureichender Diabetestherapie und u. U. zu seelischen Störungen führen [Delamater 2007 EK IV; Glasgow et al. 1999 EK Ia; Lange et al. 2004 EK III].

Seit mehreren Dekaden hat sich gezeigt, dass psychosozial belastete oder sozioökonomisch benachteiligte Kinder und Jugendliche in Deutschland allgemein einen schlechteren psy-

chischen und physischen Gesundheitszustand aufweisen [Erhart et al. 2007 EK III; Hölling et al. 2007a EK III; Kurth et al. 2007 EK III]. Entsprechend besteht international Konsens, dass psychosoziale Faktoren die wichtigsten Determinanten für das Therapieverhalten und damit die Stoffwechseleinstellung von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes darstellen [American Diabetes Association (ADA) 2009 EK IV; Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Delamater 2007; Silverstein et al. 2005].

5.1 Psychosoziale Beratung nach Erstdiagnose

Empfehlung 5.1	Empfehlungsgrad
<p>Bei Diabetesdiagnose sollen Familien psychosozial beraten und ihnen bei Bedarf therapeutische Hilfen zur Diabetesbewältigung durch das interdisziplinäre Team angeboten werden. Dabei soll auch die psychische Situation der Eltern bzw. die anderer primärer Betreuungspersonen berücksichtigt werden.</p> <p><i>[Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Delamater et al. 1990 EK Ib; Delamater 2007; Forsander et al. 1998 EK III; Hürter et al. 1991 EK III; Sundelin et al. 1996 EK III]</i></p>	A

In der ersten Phase nach Diabetesdiagnose weisen viele Kinder eine Anpassungsstörung auf, die mehrheitlich innerhalb des ersten Jahres überwunden wird [Jacobson et al. 1986 EK III; Kovacs et al. 1985 EK III]. Kinder, denen die Anpassung an die neue Lebenssituation nicht gelingt, tragen ein erhöhtes Risiko für eine unzureichende Diabetesbewältigung mit unbefriedigender Stoffwechselsituation und fortgesetzten psychosozialen Schwierigkeiten [Grey et al. 1995 EK III; Jacobson et al. 1994 EK III; Kovacs et al. 1995 EK III]. Auch Eltern

werden durch die Diabetesdiagnose bei ihrem Kind psychisch hoch belastet [Forsander et al. 1998 EK III; Kovacs et al. 1985 EK III; Landolt et al. 2002 EK III]. In der Initialphase besteht bei der Mehrzahl der Eltern der Wunsch nach psychologischer Beratung [Forsander et al. 1998 EK III; Hürter et al. 1991 EK III]. Die psychologische Unterstützung kann hier die familiäre Situation stabilisieren [Delamater et al. 1990 EK Ib; Sundelin et al. 1996 EK III].

5.2 Psychosoziale Begleitung im Langzeitverlauf

Empfehlung 5.2	Empfehlungsgrad
<p>Die aktuelle psychosoziale Situation und ggf. belastende Lebensereignisse sollen im Rahmen der Langzeitbetreuung kontinuierlich erfasst und berücksichtigt werden. Dazu sollen Sozialarbeiter und Psychologen mit diabetesspezifischer Expertise Teil des interdisziplinären Diabetesteam sein.</p> <p><i>Expertenkonsens nach [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; de Wit et al. 2008 EK Ib; Delamater 2007; Silverstein et al. 2005]</i></p>	A

Ein systematisches Screening auf psychosoziale Belastungen/ Wohlbefinden bei Jugendlichen mit Diabetes konnte positive Effekte auf die Therapiezufriedenheit und die Lebensqualität zeigen [de Wit et al. 2008 EK Ib]. Der WHO-5 Fragebogen erwies sich auch bei Jugendlichen als ein ökonomisches Messinstrument, das regelmäßig als Screeninginstrument eingesetzt werden kann [de Wit et al. 2007 EK III].

Diverse Querschnitts- und auch prospektive Längsschnittstudien der letzten vier Dekaden zeigen, dass familiäre und sozioökonomische Faktoren das Diabetesmanagement im Alltag determinieren. Familiärer Zusammenhalt, gemeinsame abgestimmte Verantwortung für die Therapie zwischen Eltern und Kindern und altersgemäß unterstützendes Verhalten der Eltern stehen in Beziehung zu einer guten Stoffwechseleinstellung und der Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen [Delamater 2007 EK IV].

Entsprechend sind folgende Faktoren mit erhöhten somatischen und psychischen Gesundheitsrisiken bei Diabetes verbunden:

- nicht zielführende (dysfunktionale), vermeidende Bewältigungsstrategien [Pattison et al. 2006 EK III; Reid et al. 1994 EK III] mit selbstschädigendem Verhalten,
- Vernachlässigung und Überforderung des Kindes, zu frühe Selbstständigkeit bei Jugendlichen [Anderson et al. 1997 EK

III; Davis et al. 2001 EK III; Reid et al. 1994 EK III; Wysocki et al. 1997 EK IIb],

- familiäre Konflikte [Jacobson et al. 1994 EK III; Reid et al. 1994 EK III],
- nicht zielführende (dysfunktionale) Kommunikationsformen innerhalb der Familie und mit dem Diabetesteam [Miller-Johnson et al. 1994 EK III; Wiebe et al. 2005 EK III],
- niedriger sozioökonomischer Status [Galatzer et al. 1982 EK IIa; Icks et al. 2007 EK III; Kovacs et al. 1995 EK III],
- Zugehörigkeit zu Minoritäten und kulturelle Spezifika [Delamater et al. 1999 EK III; Gerstl et al. 2008 EK IIB-III; Hecker et al. 1998 EK III; Icks et al. 2007 EK III; Povlsen et al. 2005 EK III],
- unvollständige Familien/Scheidung [Forsander et al. 2000 EK IIa; Icks et al. 2007 EK III; Overstreet et al. 1995 EK IIa; Sassmann et al. 2007 EK III; Thompson et al. 2001 EK IIa],
- körperliche und/oder seelische Erkrankung der Mutter, insbesondere Depression [Blankfield et al. 1996 EK III; Kovacs et al. 1990 EK III; Landolt et al. 2002 EK III].

5.3 Psychische Komorbiditäten

Eine unzureichende Stoffwechseleinstellung wird bei Kindern und Jugendlichen häufiger beobachtet, wenn gleichzeitig zum Typ-1-Diabetes psychische Probleme oder Erkrankungen vorliegen:

- Bei subklinischen und klinisch relevanten Essstörungen (incl. ‚Insulinpurging‘ = gezieltes Unterdosieren von Insulin) [Daneman et al. 1998 EK III; Jones et al. 2000 EK III; Neumark-Sztainer et al. 2002 EK III; Northam et al. 2005 EK III]. Ohne adäquate Intervention besteht ein erhöhtes Risiko für eine langfristig unzureichende Stoffwechseleinstellung und frühzeitige Folgekomplikationen [Bryden et al. 1999 EK III; Nielsen et al. 2002 EK III; Rydall et al. 1997 EK III]. Auch

für subklinische Essstörungen wurde eine Verschlechterung der Stoffwechseleinstellung beobachtet [Colton et al. 2004 EK III; Meltzer et al. 2001 EK III]. Wie in der Allgemeinbevölkerung sind auch Mädchen mit Diabetes häufiger von einer Essstörung betroffen als Jungen [Colton et al. 2004 EK III]. Angesichts einer Quote von 21,9 % der Kinder und Jugendlichen mit einem gestörten Essverhalten in Deutschland allgemein [Hölling et al. 2007b EK III] stellt diese Komorbidität ein zentrales Problem für Kinder auch ohne, vor allem aber mit Diabetes dar.

- Wiederholte Ketoazidosen sind bei Kindern mit einer zusätzlichen psychiatrischen Diagnose häufiger als bei Kindern

ohne eine solche Diagnose [Liss et al. 1998 EK III; Northam et al. 2005 EK III].

- Verhaltensprobleme stehen in Beziehung zu einer unzureichenden Stoffwechseleinstellung [Holmes et al. 2006 EK III; Naar-King et al. 2006 EK III].
- Affektive Störungen (Depression und/oder Angst und geringes Selbstwertgefühl) stehen im Zusammenhang mit ei-

ner unzureichenden Stoffwechseleinstellung und gehäuft stationären Aufnahmen bei Jugendlichen [Delamater 2007 EK IV; Hood et al. 2006 EK III; Lawrence et al. 2006 EK IV; Stewart et al. 2005 EK III].

Empfehlung 5.3	Empfehlungsgrad
<p>Insbesondere bei Jugendlichen soll auf Anzeichen gestörten Essverhaltens und auf affektive Störungen (Ängste, Depression) geachtet, ggf. eine fachgerechte Diagnostik durchgeführt und frühzeitig interveniert werden.</p> <p>Bei Vorliegen einer psychiatrisch relevanten Störung sollen Kinder- und Jugendpsychiater oder psychologische Psychotherapeuten hinzugezogen werden, um ggf. eine Mitbehandlung zu initiieren. Eine zwischen Psychiater und Diabetesteam abgestimmte Behandlung soll angestrebt werden.</p> <p><i>[Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Bryden et al. 1999 EK III; Colton et al. 2004 EK III; Delamater 2007; Hood et al. 2006 EK III; Lawrence et al. 2006 EK IV; Liss et al. 1998 EK III; Meltzer et al. 2001 EK III; Nielsen et al. 2002 EK III; Northam et al. 2005 EK III; Rydall et al. 1997 EK III; Stewart et al. 2005 EK III]</i></p>	A

Einige Studien weisen auf eine erhöhte Inzidenz verschiedener psychiatrischer Diagnosen bei Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes hin. Hier sind vor allem affektive Störungen und subklinische Essstörungen zu nennen [Blanz et al. 1993 EK III; Hood et al. 2006 EK III; Kovacs et al. 1997 EK III; Northam et al. 2005 EK III]. Andere Längsschnittstudien konnten keine systematischen Besonderheiten in der psychosozialen Anpassung bei Jugendlichen mit Diabetes gegenüber stoffwechselgesunden Gleichaltrigen feststellen [Helgeson et al. 2007 EK IIa].

Kontrollierte Studien zur Prävalenz von Essstörungen bei Jugendlichen mit Diabetes zeigen, dass eine Komorbidität von Anorexia nervosa und Diabetes mellitus extrem selten ist. Eine erhöhte Prävalenz der Bulimia nervosa bei Diabetes konnte im Vergleich zur Normalbevölkerung empirisch nicht belegt werden [Herpertz et al. 2003 EK IV].

Dagegen zeichnet sich in der angloamerikanischen Literatur ab, dass die Prävalenz nicht näher definierter Essstörungen bei adolescenten Mädchen mit Typ-1-Diabetes erhöht ist [Jones et al. 2000 EK III]. Der gezielten Unterdosierung von Insulin (Insulinpurging) kommt dabei besondere Bedeutung zu [Bryden et al. 1999 EK III; Neumark-Sztainer et al. 2002 EK III; Northam et al. 2005 EK III; Peveler et al. 2005 EK III; Rydall et al. 1997 EK III]. Hier fehlen jedoch Daten, die sich auf die aktuelle Situation von Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes in Deutschland mit einer intensivierten Insulintherapie beziehen. Die Komorbidität einer Essstörung mit Typ-1-Diabetes erhöht das Risiko vaskulärer Folgeerkrankungen und die Mortalität [Nielsen et al. 1998 EK IIb; Nielsen et al. 2002 EK III].

5.4 Psychosoziale Interventionen und Psychotherapie bei Diabetes

Empfehlung 5.4	Empfehlungsgrad
<p>a. Eltern und Kinder/Jugendliche sollen durch familienbasierte, verhaltensmedizinische Interventionen darin unterstützt werden, die Therapie gemeinsam und möglichst konfliktfrei zu verantworten.</p> <p><i>[Hampson et al. 2000 EK Ia; Hampson et al. 2001 EK Ia; Laffel et al. 2003 EK IIa; Winkley et al. 2006 EK Ia; Wysocki et al. 2000 EK Ib; Wysocki et al. 2006 EK IIa; Wysocki et al. 2007 EK Ib]</i></p>	A

Empfehlung 5.4	Empfehlungsgrad
<p>b. Für ältere Kinder und Jugendliche werden edukative und psychologische Angebote, die eine Stärkung der Erfahrung von Selbstwirksamkeit und die Fähigkeit zum Selbstmanagement in der Diabetestherapie zum Ziel haben, empfohlen. Die Technik der motivierenden Gesprächsführung nach Rollnick („Motivational Interviewing“) kann als individuelle Strategie zur Verbesserung des Selbstmanagements bei Jugendlichen eingesetzt werden.</p> <p>[Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Channon et al. 2007 EK Ib; Delamater 2007; Silverstein et al. 2005; Viner et al. 2003 EK III].</p>	0

Empfehlung 5.5	Empfehlungsgrad
<p>Spezifische psychologische Beratungs- und ggf. Behandlungsmöglichkeiten sollen bei akuten diabetesspezifischen Krisen und bei anderen schwerwiegenden Lebensereignissen angeboten werden.</p> <p>nach [Delamater et al. 2001 EK Ia; Hampson et al. 2000 EK Ia; Hampson et al. 2001 EK Ia; Winkley et al. 2006 EK Ia]</p>	A

Systematische Reviews zeigen, dass diverse kontrollierte Studien die Effektivität psychosozialer und verhaltenstherapeutischer Interventionen für Kinder und Jugendliche mit Diabetes belegen [Delamater et al. 2001 EK Ia; Hampson et al. 2000 EK Ia; Hampson et al. 2001 EK Ia; Winkley et al. 2006 EK Ia]. Bei den meisten Interventionen wurden die Familien aktiv in die Behandlung einbezogen.

Familienorientierte verhaltensmedizinische Prinzipien wie Zielsetzung, Selbstbeobachtung, positive Verstärkung, unterstützende elterliche Kommunikation und angemessene Aufgabenverteilung bei der Diabetestherapie verbesserten das Therapiemanagement und die Qualität der Stoffwechseleinstellung bei Kindern und Jugendlichen [Anderson et al. 1999 EK IIb; Satin et al. 1989 EK III]. Zusätzlich wurde die Beziehung zwischen Jugendlichen und Eltern verbessert [Wysocki et al. 2000 EK Ib; Wysocki et al. 2006 EK IIa]. Nach aktuellen Studien zu einem diabetesspezifischen familientherapeutischen Ansatz führte dieser zu verringerten Familienkonflikten, besserem Diabetesmanagement und verbesserter Stoffwechseleinstellung [Laffel et al. 2003 EK IIa; Wysocki et al. 2006 EK IIa; Wysocki et al. 2007 EK Ib]. Psychoedukative Maßnahmen zur Verbesserung der Problemlösefertigkeiten und der elterlichen Unterstützung zu Beginn zeigten positive Effekte auf die Stoffwechseleinstellung [Delamater et al. 1990 EK Ib].

Interventionen, die Fertigkeiten zur Diabetesbewältigung unterstützen, sind effektiv und tragen zum Erfolg (Effektivität) von intensiven Therapieformen bei [Grey et al. 2000 EK Ib; Hampson

et al. 2001 EK Ia; Northam et al. 2006 EK Ia-III; Wysocki et al. 2001 EK IIa]. Gruppenangebote für Jugendliche zur Förderung von Problemlösefähigkeiten, zum Stressmanagement und zu Bewältigungsstrategien führten zur Verbesserung der Stoffwechseleinstellung, der Lebensqualität und der sozialen Kompetenz [Delamater 2007 EK IIa; Grey et al. 2000 EK Ib; Svoren et al. 2003 EK Ib; Viklund et al. 2007 EK Ib]. Die Technik der motivierenden Gesprächsführung „Motivational Interviewing“ nach Rollnick hat sich als psychotherapeutischer Ansatz zur Unterstützung von Jugendlichen bewährt. Es konnte eine verbesserte Stoffwechseleinstellung und Lebensqualität erreicht werden [Channon et al. 2007 EK Ib; Viner et al. 2003 EK III].

Therapiestudien mit Jugendlichen mit Essstörungen und Typ-1-Diabetes wurden bisher kaum durchgeführt. Eine Reihe von Kasuistiken [Herpertz et al. 2003 EK IV] berichten über positive Therapieergebnisse vornehmlich im stationären Setting durch eine fachpsychotherapeutische Behandlung. Wegen des erhöhten Mortalitätsrisikos von Patienten mit Diabetes und Essstörungen wird eine fachpsychotherapeutische Behandlung als dringend erforderlich angesehen [Copeland et al. 1995 EK IV].

Spezifische psychische Probleme (z. B. maladaptive Bewältigungsstrategien), die mit zukünftigen Problemen bei der Stoffwechselkontrolle einhergehen, können bereits in der Initialphase und in den ersten ein bis zwei Jahren der Diabetestherapie erkannt werden. Hierzu müssen validierte diagnostische Verfahren und Instrumente von ausgebildeten Anwendern eingesetzt werden.

6. Akutkomplikationen

Akute Stoffwechselentgleisungen zeigen sich in Form der diabetischen Ketoazidose, des hyperglykämischen hyperosmolaren Syndroms (HHS) oder der Hypoglykämie.

6.1 Diabetische Ketoazidose

Empfehlung 6.1	Empfehlungsgrad
<p>Die diabetische Ketoazidose ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Sie soll umgehend in einer spezialisierten Einrichtung von einem mit Kindern erfahrenen Diabetesteam behandelt werden. Es soll ein schriftlicher Behandlungsplan zur Behandlung von diabetischen Ketoazidosen bei Kindern und Jugendlichen vorliegen.</p> <p><i>[Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK III/IV; Fiordalisi et al. 2007 EK III; Glaser et al. 2006 EK III]</i></p>	A

Die diabetische Ketoazidose ist die wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität von Kindern mit Typ-1-Diabetes bei Manifestation und im weiteren Krankheitsverlauf. Die Ketoazidose bei Diabetesmanifestation wird abhängig von der geographischen Region in Europa/USA in 16–67 % gefunden [Levy-Marchal et al. 2001 EK III; Rewers et al. 2008 EK III], für Deutschland liegen Angaben von 16 % und 26,3 % vor [Neu et al. 2003 EK III; Rosenbauer et al. 2002a EK IIb]. Das Risiko einer Ketoazidose im Verlauf eines bereits diagnostizierten Diabetes liegt bei ca. 1–10 % [Dunger et al. 2004 EK

IV]. Insbesondere interkurrente Infekte und inadäquate Stoffwechselführung erhöhen im Verlauf der Diabeteserkrankung das Ketoazidoserisiko [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK III].

Für die komplexe Behandlung der Ketoazidose ist ein, an die Gegebenheiten der jeweiligen Einrichtung angepasster, detaillierter Behandlungsplan bzw. Behandlungsalgorithmus unter Berücksichtigung von Schweregrad und potenziellen Komplikationen im Verlauf der Behandlung erforderlich.

6.1.1 Diagnose der diabetischen Ketoazidose

Die biochemischen Kriterien für die Ketoazidose umfassen:

- pH < 7,3,
- Bikarbonat < 15 mmol/l,
- Hyperglykämie > 11 mmol/l, > 200 mg/dl,
- assoziiert mit Ketonurie und Ketonnachweis im Serum.

In seltenen Fällen tritt eine Ketoazidose mit nahezu normalen Blutzuckerwerten auf (euglykämische Ketoazidose).

Es werden 3 Schweregrade der Ketoazidose unterschieden:

- leicht (pH < 7,3; Bikarbonat < 15 mmol/l),
- mittelschwer (pH < 7,2; Bikarbonat < 10 mmol/l),
- schwer (pH < 7,1; Bikarbonat < 5 mmol/l)

[Wolfsdorf et al. 2007 EK IV].

Die biochemischen Kriterien korrelieren mit den klinischen Zeichen einer zunehmend schweren Dehydratation und der stark vertieften, normofrequenten Atmung (Kußmaulatmung) als Ausdruck der Azidose.

Das seltene hyperglykämische hyperosmolare Syndrom (HHS) muss als Differentialdiagnose zur diabetischen Ketoazidose beachtet werden (siehe Kapitel 6.2). Dabei kann es zwischen den beiden Krankheitsbildern auch eine Überlappung geben. Beispielsweise können Jugendliche mit Ketoazidose, die stark kohlenhydrathaltige Getränke konsumiert haben, auch Charakteristika des HHS zeigen [Wolfsdorf et al. 2007].

6.1.2 Behandlung der diabetischen Ketoazidose

Empfehlung 6.2	Empfehlungsgrad
<p>Folgende Therapieziele sollen bei einer Ketoazidose angestrebt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kreislaufstabilisierung mit initialem Volumenbolus mit isotoner Lösung, • dann langsamer balanzierter Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich, • langsame Normalisierung des Blutzuckers, • Ausgleich von Azidose und Ketose, • Vermeidung von Therapiekomplicationen (Hirnödem, Hypokaliämie), • Diagnose und Therapie auslösender Faktoren. <p>Expertenkonsens nach [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Wolfsdorf et al. 2007 EK IV]</p>	A

Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich

Bei ausgeprägtem Volumendefizit sollte als Akutmaßnahme zur Kreislaufstabilisierung der Ausgleich mit NaCl 0,9 % Lösung in einer Dosis von 10–20 ml/kg über ein bis zwei Stunden erfolgen. Im Anschluss wird das Flüssigkeitsdefizit über einen Zeitraum von 36–48 Stunden ausgeglichen. Besonders in den ersten vier bis sechs Stunden dürfen nur plasmaisotone Elektrolytlösungen (NaCl 0,9 % oder Ringerlösung) verwendet werden. Auch im Anschluss daran sollten plasmaisotone Lösungen infundiert werden, mindestens ist eine NaCl Konzentration von 0,45 % einzuhalten. Um eine Überinfusion mit dem Risiko eines symptomatischen Hirnödems zu vermeiden, sollte die tägliche Infusionsmenge nicht das 1,5- oder zweifache des normalen täglichen Bedarfs in Bezug auf Alter und Gewicht/Körperoberfläche übersteigen [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Wolfsdorf et al. 2007 EK IV]. Bei der diabetischen Ketoazidose besteht ein ausgeprägtes Defizit des Gesamtkaliums (3–6 mmol/kg; v.a. intrazellulär), wo-

bei der Serumkaliumspiegel normal sein kann. Durch Insulintherapie und Azidoseausgleich kommt es zu einer Rückverlagerung des Kaliums nach intrazellulär mit der Gefahr einer Hypokaliämie. Deshalb ist bei der Behandlung der diabetischen Ketoazidose eine Kaliumsubstitution erforderlich (5 mmol/kg/Tag). Bei Hypokaliämie sollte die Kaliumsubstitution bereits im Rahmen des initialen Volumenausgleichs erfolgen, bei Normokaliämie sollte die Kaliumsubstitution mit der Insulintherapie beginnen. Bei Hyperkaliämie sollte die Kaliumsubstitution erst nach Wiedereinsetzen der Urinproduktion erfolgen [Wolfsdorf et al. 2007 EK IV].

Die Steuerung der Kaliumsubstitution inklusive der notwendigen Elektrolytkontrollen muss im schriftlichen Behandlungsplan zur Vermeidung von Therapiekomplicationen eindeutig hinterlegt sein (siehe Kapitel 6.1 und 6.3).

Langsame Normalisierung des Blutzuckers

Bereits die i.v. Gabe von Flüssigkeit vor der Gabe von Insulin im Rahmen der Rehydratationstherapie senkt den Blutzuckerwert. Nach ein bis zwei Stunden sollte zur weiteren Senkung des Blutzuckers Insulin in geringer Dosis über einen i.v. Perfusor gegeben werden. Eine Dosis von 0,1 U/kg/h (bei jüngeren Kindern 0,05 U/kg/h) sollte bis zum Ausgleich der Azidose ($\text{pH} > 7,3$) beibehalten werden. Dadurch wird der Blutzucker um ca. 2–5 mmol/l/h (36–90 mg/dl/h) gesenkt. Zu Beginn besteht durch den Ausgleich des Volumendefizits eine schnellere Absenkung.

Bei einem Blutzuckerwert von ca. 15 mmol/l (270 mg/dl) oder bei zu schnellem Blutzuckerabfall sollte zusätzlich Glukose zur Infusionslösung (Endkonzentration: 5 % Glukose/0,45 % NaCl-Lösung) gegeben werden. Eine Unterbrechung der Insulinzufuhr ist zu vermeiden [Wolfsdorf et al. 2007 EK IV]. Die Steuerung der Insulintherapie inklusive der notwendigen Laborkontrollen muss im schriftlichen Behandlungsplan zur Vermeidung von Therapiekomplicationen eindeutig hinterlegt sein (siehe Kapitel 6.1 und 6.3).

Ausgleich der Azidose

Der Einsatz von Bikarbonat zum Azidoseausgleich zusätzlich zur Gabe von Flüssigkeit und Insulin hat in kontrollierten Studien keinen Vorteil gezeigt [Glaser et al. 2001 EK III; Green et al. 1998; Hale et al. 1984 EK IIa; Morris et al. 1986; Okuda et al. 1996]. Bikarbonat ist im Gegenteil assoziiert mit dem Auftreten einer paradoxen ZNS-Azidose und – aufgrund von Elektrolyt-

verschiebungen – mit dem Risiko oder der Verschlechterung eines Hirnödems [Glaser et al. 2001 EK III]. Eine vorsichtige Bikarbonatgabe ist nur indiziert bei lebensbedrohlicher Hyperkaliämie oder schwerer Azidose ($\text{pH} < 6,9$) mit drohender Kreislaufdekompensation [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK IV; Wolfsdorf et al. 2007 EK IV].

Vermeidung von Therapiekomplicationen

Ein sorgfältiges Monitoring reduziert das Risiko für therapiebedingtes Hirnödem, inadäquate Rehydratation, Hypoglyk-

ämie, Hypokaliämie und hyperchlorämische Azidose (siehe Empfehlung 6.3).

Diagnose und Therapie auslösender Faktoren

Auslösende Faktoren, die beim Typ-1-Diabetes zu einer akuten Verschlechterung des Stoffwechsels führen können (z. B.

Infektionen), sollten umgehend diagnostiziert und behandelt werden.

Tabelle 3: Medikamentöse Behandlung der Ketoazidose
(unter Beachtung der Kontrolle von Elektrolyten, pH, Blutzucker, Ketonkörper)

Behandlungsziel/ Indikation	Medikament	Dosis	zeitliche Abfolge/ Zeitraum
Initiale Kreislaufstabilisierung (falls erforderlich)	NaCl 0,9 %	10–20 ml/kg i.v.	sofort über 1–2 Stunden
Flüssigkeitsausgleich nach initialer Kreislaufstabilisierung	NaCl 0,9 % oder Ringerlösung nach 4–6 Stunden auch NaCl 0,45 % möglich	Maximale i.v. Tagesdosis < 1,5- bis 2fach des Erhaltungsbedarfs in Bezug auf Alter/Gewicht/Körperoberfläche	mindestens über 36–48 h
Blutzuckersenkung	Normalinsulin	0,1 U/kg/h i.v. bei jüngerem Kind 0,05 U/kg/h	Beginn der Insulingabe 1–2 h nach Beginn der Volumengabe; Keine Unterbrechung der Insulinzufuhr bis pH > 7,3; Senkung des Blutzuckers um 2–5 mmol/l/h (36–90 mg/dl/h)
Vermeidung von Hypoglykämie	Glukose	Endkonzentration: 5 % Glukose/0,45 % NaCl-Lösung	Beginn ab BZ von 15 mmol/l (270 mg/dl) oder bei BZ-Senkung > 5 mmol/l/h (90 mg/dl/h)
Kaliumausgleich	KCl	40 mmol/l Volumen; 5 mmol/kg/Tag i.v.; nicht > 0,5 mmol/kg/h	bei Hypokaliämie sofort, bei Normokaliämie mit Beginn der Insulingabe, bei Hyperkaliämie erst nach Wiedereinsetzen der Urinproduktion; kontinuierliche Gabe bis Beendigung des Volumenausgleichs

6.1.3 Monitoring bei schwerer diabetischer Ketoazidose

Empfehlung 6.3	Empfehlungsgrad
Während der Behandlung der schweren diabetischen Ketoazidose sollen klinische Beobachtung und Monitoring mindestens stündlich erfolgen. [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Edge et al. 2006 EK II; Wolfsdorf et al. 2007 EK IV]	A

Das Monitoring beinhaltet:

- Messung von Puls, Atemfrequenz, Blutdruck und EKG-Monitoring,
- 2–4-stündlich Messung der Temperatur,
- stündliche Ein- und Ausfuhrdokumentation, Flüssigkeitsbilanz alle 2 h, ggf. mit Hilfe eines Blasenkatheters,
- mindestens stündliche, ggf. häufigere neurologische Beurteilung (Glasgow Coma Scale) im Hinblick auf Warnzeichen oder Symptome eines Hirnödems (siehe Kapitel 6.1.4 „Diagnose des Hirnödems“),
- stündlich kapilläre Blutzucker-Messung,

- stündlich Laboruntersuchungen (Elektrolyte, Hämatokrit, Harnsäure, BZ und Blutgase),
- Bestimmung der Ketone im Urin, bis diese nicht mehr nachweisbar sind.

6.1.4 Risikofaktoren, Diagnose und Behandlung des Hirnödems bei diabetischer Ketoazidose

Empfehlung 6.4	Empfehlungsgrad
<p>Patienten mit schwerer Ketoazidose und erhöhtem Risiko für Hirnödem sollen umgehend von einem mit Kindern erfahrenen Diabetesteam auf einer Intensivstation oder einer spezialisierten Diabetesstation mit vergleichbarer Ausstattung behandelt werden.</p> <p>Patienten mit Verdacht auf Hirnödem sollen auf einer Intensivstation in Kooperation mit einem erfahrenen Diabetesteam betreut werden.</p> <p><i>Expertenkonsens nach [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK IV; Wolfsdorf et al. 2007 EK IV]</i></p>	A

Ursache der Mortalität bei diabetischer Ketoazidose ist das Auftreten eines Hirnödems mit zerebraler Krise, welches in 0,3 bis 1 % der Episoden bei Kindern beschrieben wird [Dunger et al. 2004 EK IV; Hanas et al. 2007 EK III].

Ätiologie und Pathogenese des symptomatischen Hirnödems bzw. der zerebralen Krise bei Ketoazidose sind nicht umfassend

geklärt, es besteht weiterer Forschungsbedarf [Levin 2008 EK III]. Fallserien zeigen, dass subklinische Hirnödeme bei einer Ketoazidose häufig sind [Glaser et al. 2006 EK III]. Um die Komplikationen eines symptomatischen Hirnödems rechtzeitig zu erkennen, ist eine intensive Betreuung unter intensivmedizinischen Bedingungen erforderlich.

Risikofaktoren für das symptomatische Hirnödem

Zu den anamnestischen Faktoren, die mit symptomatischem Hirnödem assoziiert sind, gehören:

- neu entdeckter Diabetes mellitus,
- Alter unter fünf Jahren bei Diabetesmanifestation,
- längere diabetesspezifische Anamnese.

Klinische Befunde, für die ein erhöhtes Risiko für ein symptomatisches Hirnödem beschrieben wurde, sind:

- ausgeprägte Dehydratation,
- erhöhter Harnstoff (vermutlich als Ausdruck der Dehydratation),
- schwere Azidose,

- niedriger initialer pCO₂,
 - mangelnder Anstieg oder Abfall des Serumnatriums während der ersten Stunden des Volumenausgleichs.
- [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK III]. Iatrogen ist das Auftreten eines symptomatischen Hirnödems assoziiert mit dem Einsatz von Bikarbonat zum Azidoseausgleich, zu früher und zu hoher Insulingabe (v. a. in der ersten Stunde) und der Infusion großer Flüssigkeitsmengen in den ersten vier Stunden [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK III/IV; Edge et al. 2006 EK II; Fiordalisi et al. 2007 EK III; Glaser et al. 2006 EK III].

Diagnose des symptomatischen Hirnödems

Insbesondere folgende Warnzeichen bzw. Symptome eines Hirnödems sind zu beachten:

- Kopfschmerzen,
- anhaltender Herzfrequenzabfall (>20 Schläge pro Minute), inadäquater Blutdruckanstieg, fallende Sauerstoffsättigung,
- Veränderung des neurologischen Status (Unruhe, Reizbarkeit, Somnolenz, Inkontinenz),

- spezifische neurologische Zeichen (abnorme motorische und verbale Reaktion auf Schmerzreize, Pupillenreaktion, Anisokorie, Hirnnervenlähmung), sekundäre Eintrübung.

Für den in Tabelle 4 dargestellten Diagnosescore für das symptomatische Hirnödem ist eine Sensitivität von 92 % bei einer Falsch-positiv-Rate von 4 % beschrieben [Muir et al. 2004 EK IIb-III].

Tabelle 4: Diagnosescore für das symptomatische Hirnödem

Diagnosescore für das symptomatische Hirnödem	
Die Diagnose erfolgt entweder aufgrund eines direkten diagnostischen Kriteriums oder aufgrund indirekter Kriterien (zwei Hauptkriterien oder ein Hauptkriterium und zwei Nebenkriterien) [Muir et al. 2004 EK IIb-III].	
1. Direkte diagnostische Kriterien	
<ul style="list-style-type: none"> • Abnorme motorische oder verbale Reaktion auf Schmerzreize, • Dezerebrationsstarre bei Mittelhirneinklemmung (erhöhter Muskeltonus, Opisthotonus und Beugung der Hand- und Fingergelenke) oder Dekortikationsstarre bei diffuser (hypoxischer) Schädigung des Großhirns (überstreckte Beine und im Ellbogen-gelenk gebeugte Arme ohne Opisthotonus), • Hirnnervenparese (insbesondere III, IV, VI), • Abnormes neurogenes Atemmuster (z. B. Cheyne-Stokes-Atmung bei Schädigung beider Hemisphären oder hyperventilatori-sche Maschinenatmung bei Mittelhirnläsionen). 	
2. Indirekte Kriterien: Hauptkriterien	
<ul style="list-style-type: none"> • veränderte mentale Aktivität/wechselnder Bewusstseinszustand, • anhaltendes Absinken der Herzfrequenz (> 20 Schläge pro Minute), nicht zurückzuführen auf Volumengabe oder Schlaf, • altersinadäquate Inkontinenz 	
3. Indirekte Kriterien: Nebenkriterien	
<ul style="list-style-type: none"> • Erbrechen, • Kopfschmerz, • Lethargie oder schwere Erweckbarkeit, • diastolischer Blutdruck > 90 mmHg, • Alter < 5 J. 	

Behandlung des symptomatischen Hirnödems

Empfehlung 6.5	Empfehlungsgrad
<p>Patienten mit deutlichen Zeichen eines Hirnödems sollen umgehend vor Einleitung weiterer diagnostischer Maßnahmen (MRT) mit Mannitol oder hypertoner Kochsalzlösung entsprechend der Angaben im Hintergrundtext behandelt werden.</p> <p>[Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Banks et al. 2008 EK III; Fiordalisi et al. 2007 EK III; Franklin et al. 1982 EK III; Hanas et al. 2007 EK III; Roberts et al. 2001 EK III; Wolfsdorf et al.]</p>	A

Die Behandlung des symptomatischen Hirnödems erfordert komplexe Maßnahmen bei kontinuierlicher intensivmedizinischer Betreuung. Vor Einleiten der Behandlung soll der Ausschluss einer Hypoglykämie erfolgen.

Zur therapeutischen Wirksamkeit von Mannitol i.v. (0,5–1 g/kg) über 20 Minuten bei symptomatischem Hirnödem liegen Fallberichte bzw. Fallserien vor [Fiordalisi et al. 2007 EK III; Franklin et al. 1982 EK III; Hanas et al. 2007 EK III; Roberts et al. 2001 EK III]. Seit 2001 ist auch der erfolgreiche Einsatz 3 %iger hypertoner Kochsalzlösung i.v. (5–10 ml/kg über 30 Minuten bis 2 Stunden) bei diabetischer Ketoazidose in Fallberichten dokumentiert [Banks et al. 2008 EK III].

Neben der Gabe von Mannitol oder hypertoner Kochsalzlösung ist die Infusionsmenge auf ca. 1/3 zu reduzieren und auf Kopfhochlagerung zu achten. Gegebenenfalls sind Intubation und künstliche Beatmung erforderlich [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK IV]. Nach Initiierung der Akutmaßnahmen ist ein MRT (oder ggf. CT) durchzuführen, um andere zerebrale Ursachen für die neurologische Symptomatik auszuschließen (insbesondere Thrombose oder Blutung) [Wolfsdorf et al. 2007 EK IV].

6.2 Hyperglykämisches hyperosmolares Syndrom

Das hyperglykämische hyperosmolare Syndrom (HHS) ist bislang in Deutschland im Kindes- oder Jugendalter äußerst selten. Das HHS kommt gehäuft bei afroamerikanischen Kindern und stark übergewichtigen Kindern und Jugendlichen mit zuvor unentdecktem Diabetes Typ 2 vor [Cochran et al. 2006 EK III]. Das HHS weist gegenüber der Ketoazidose ein weitaus höheres Mortalitätsrisiko auf. Die systematisch recherchierten 19 publizierten Fallberichte bis 2005 zeigen eine Mortalität von 73 % [Cochran et al. 2006 EK III]. Zentrale Diagnosekriterien des HHS sind [Wolfsdorf et al. 2007]:

- Hyperglykämie $> 33,3 \text{ mmol/l}$ ($> 600 \text{ mg/dl}$),
- $\text{pH} > 7,3$,
- Serum Bikarbonat $> 15 \text{ mmol/l}$,

- geringe Ketonurie, fehlende oder milde Ketonämie (Serum Hydroxybutyrat $1 \pm 0,2 \text{ mmol/l}$),
- effektive Serumosmolalität $> 320 \text{ mOsm/kg}$,
- Stupor oder Koma.

Das vorrangige Therapieziel beim hyperglykämischen hyperosmolaren Syndrom ist die Flüssigkeitssubstitution entsprechend dem Vorgehen bei der diabetischen Ketoazidose. Beim Ausgleich der Hyperglykämie ist eine erhöhte Insulinempfindlichkeit zu beachten. Die Insulinzufuhr nach initialer Flüssigkeitsgabe sollte deshalb nur $0,05 \text{ U/kg/h}$ (oder weniger) betragen [Wolfsdorf et al. 2007 EK IV]. Das Monitoring entspricht dem in Kapitel 6.1.3 beschriebenen Vorgehen. Patienten mit Verdacht auf HHS sind grundsätzlich auf einer Intensivstation in Kooperation mit einem erfahrenen Diabetesteam zu behandeln.

6.3 Hypoglykämie

Hypoglykämien sind die häufigsten Akutkomplikationen bei Diabetes [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994 EK Ib]. Eine retrospektive Auswertung an Kin-

dern und Erwachsenen in England ergab, dass Hypoglykämie die häufigste diabetesbedingte Notfalleinweisungsdiagnose war [Brackenridge et al. 2006 EK III].

6.3.1 Schweregrade der Hypoglykämie

Es gibt keine einheitliche Definition der Hypoglykämie in Bezug auf die Höhe des Blutzuckerspiegels, da das Auftreten von Symptomen individuell sehr unterschiedlich sein kann [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Clarke et al. 2008]. Unterschieden werden

- **leichte** Unterzuckerungen, die sofort vom Patienten durch Zufuhr schnell wirkender Kohlenhydrate behoben werden können, von
- **schweren** Unterzuckerungen, die aufgrund der vorliegenden Bewusstseins Einschränkung oder des Bewusstseinsverlustes nur durch Fremdhilfe behoben werden können. Schwere Unterzuckerungen können neben einem Bewusstseinsverlust mit einem zerebralen Krampfanfall einhergehen.

Bei Unterzuckerungen, die nur aufgrund von Fremdhilfe behoben werden können, kann unterschieden werden, ob sie

noch oral zu beheben sind (Verabreichung von Glukose in die Wangentasche) oder aufgrund eines Bewusstseinsverlustes eine subkutane, intravenöse oder intramuskuläre Medikation erforderlich ist (Verabreichung von Glukagon i.m. oder s.c. bzw. von Glukose i.v.). Diese Unterscheidung resultiert in einer Einteilung in Grad 1 – Grad 3 bzw. in der Unterscheidung milde, mäßige und schwere Hypoglykämie [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK IV].

Eine asymptomatische Hypoglykämie wird definiert bei Blutzuckerwerten $< 3,6 \text{ mmol/l}$ ($< 65 \text{ mg/dl}$) ohne Symptome einer neuroendokrinen Gegenregulierung. Dies entspricht einem Expertenkonsens und ist ein Anhaltspunkt, um Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen zu diagnostizieren [Clarke et al. 2008 EK IV].

6.3.2 Risikofaktoren für Hypoglykämie

Ein erhöhtes Risiko für Unterzuckerungen besteht

- bei Kleinkindern,
- bei Abweichungen vom alltäglichen Therapieregime (z. B. außergewöhnlicher sportlicher Aktivität),
- bei niedrigem HbA_{1c}-Wert,
- bei wiederholten Unterzuckerungen,
- bei eingeschränkter Hypoglykämiewahrnehmung,
- während des Schlafes (im DCC-Trial traten 55 % der schweren Hypoglykämien während des Schlafes auf [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1991 EK III]),
- nach Alkoholkonsum
- und bei assoziierten Erkrankungen wie Zöliakie, Hypothyreose und Morbus Addison (nach [Clarke et al. 2008]).

6.3.3 Vorbeugung und Behandlung von Hypoglykämien

Empfehlung 6.6	Empfehlungsgrad
a. Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes sollen immer schnell wirkende Kohlenhydrate in Form von Traubenzucker o. ä. bei sich tragen, um bei leichten Unterzuckerungen sofort handeln zu können und so einer schweren Unterzuckerung vorzubeugen. Eltern bzw. andere primäre Betreuungspersonen sollen in der Anwendung der Glukagonspritze bzw. weiterer Sofortmaßnahmen unterwiesen werden. [Expertenkonsens EK IV]	A
b. Betreuer/innen z. B. in Kindergärten, Kindertagesstätten und Lehrkräfte in Schulen sollten ebenfalls eine Einweisung über die Risiken und Behandlungsmöglichkeiten der Unterzuckerung erhalten. [Expertenkonsens EK IV]	B

Das Ziel einer normnahen Blutzuckereinstellung birgt das Risiko von Unterzuckerungen. Das Risiko schwerer Hypoglykämien steigt mit der Intensität der Therapie [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994 EK Ib]. Durch häufige Blutzuckermessungen kann die Zunahme von Hypoglykämien bei der Intensivierung der Therapie vermieden werden [Svoren et al. 2007 EK IIa].

Als untere Grenze wird deshalb ein Blutzuckerwert von 65–70 mg/dl empfohlen [Clarke et al. 2008]. Dies entspricht einem Expertenkonsens.

Da Unterzuckerungen nicht an einer bestimmten Blutzuckergrenze festgemacht werden können, haben Unterzuckerungsschulungen über spezifische Symptome, Ursachen und sofortige Maßnahmen besondere Bedeutung zur Vermeidung von Hypoglykämien. Nur durch Kenntnis der Zusammenhänge von Insulinwirkung, Nahrungszusammensetzung und körperlicher Aktivität kann Unterzuckerungen wirksam vorgebeugt werden (siehe auch Kapitel 4.6 „Diabetesschulung“ und 4.3

„Kontinuierliche Behandlung des Typ-1-Diabetes“, Abschnitte „Betreuung von Kindern in Kindergärten und Schulen“ und „Diabetesbehandlung bei körperlicher Aktivität/Sport“).

Neben der altersadaptierten Schulung von Kindern und Jugendlichen sind auch Eltern und Betreuer zu schulen. Auch wiederholende/auffrischende Schulungen können das Hypoglykämierisiko senken (siehe Kapitel 4.6 „Diabetesschulung“) [Nordfeldt et al. 1999 EK IIb].

Weiterhin trägt die Behandlung durch ein interdisziplinäres Diabetesteam dazu bei, die Hypoglykämiehäufigkeit zu senken (siehe Kapitel 4.2) [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK III].

Insbesondere die Altersgruppe mit dem höchsten Risiko für Hypoglykämien, Kleinkinder bis fünf Jahre, profitiert nachweislich von einer regelmäßigen Betreuung durch ein erfahrenes Diabetesteam im Hinblick auf das Auftreten von schweren Hypoglykämien [Wagner et al. 2005 IIB-III].

Empfehlung 6.7	Empfehlungsgrad
Bei Vorliegen einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung soll vorübergehend ein höheres Blutzuckerniveau angestrebt werden. [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Clarke et al. 2008]	A

Schwere Hypoglykämien gehen häufig mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen einher. Im DCC-Trial hatten 36 % der wachen Patienten mit schweren Hypoglykämien Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1991 EK III]. Schon nach Auftreten einer

schweren Hypoglykämie kann die gegenregulierende neuroendokrine Reaktion herabgesetzt sein. Die Wahrnehmung kann nach 2–3 Wochen ohne Hypoglykämien wieder verbessert werden [Clarke et al. 2008 EK III].

6.3.4 Komplikationen und langfristige klinische Folgen von schweren Hypoglykämien

Schwere Unterzuckerungen können neben einem Bewusstseinsverlust mit einem zerebralen Krampfanfall einhergehen. In einer Auswertung von $n = 6309$ Kindern mit Diabetes Typ 1 aus Deutschland (mittleres Alter 7,8 J.) erlitten 13,8 % innerhalb eines Jahres eine schwere Hypoglykämie, davon ca. 4,1 % mit einem Krampfanfall. Während der EDIC-Studie (Laufzeit 18 Jahre) verstarben 3 Patienten an den Folgen einer Hypoglykämie (entspricht 0,2 % aller Episoden mit schwerer Hypoglykämie) [Jacobson et al. 2007 EK Ib].

Eine langfristige Einschränkung der kognitiven Funktionen als Folge von häufigeren Unterzuckerungen wurde entgegen früherer Annahmen im DCC-Trial und der nachfolgenden EDIC-Studie (Nachbeobachtung über 18 J.) nicht nachgewiesen [Musen et al. 2008 EK Ib]. Die Verhinderung mikrovaskulärer Folgeerkrankungen durch eine intensiviertere konventionelle Therapie (ICT) mit normnaher Blutzuckereinstellung kann im Gegenteil das Risiko neurokognitiver Defizite möglicherweise senken

[Jacobson et al. 2007 EK Ib; Musen et al. 2008 EK Ib]. Die genannten Studien beschränken sich allerdings auf Jugendliche ab dem 13. Lebensjahr (siehe auch Kapitel 4.4).

Auch für Kinder, die im jungen Alter erkranken, gibt es erste Hinweise dafür, dass eine beeinträchtigte intellektuelle Entwicklung eher mit schlechter Stoffwechseleinstellung als mit schweren Hypoglykämien assoziiert sein könnte [Schoenle et al. 2002 EK III].

In Einzelfällen ist bei lang anhaltender, schwerer Hypoglykämie ein bleibendes neurokognitives Defizit nicht auszuschließen.

Bei der Betreuung ist besonders zu beachten, dass schwere Hypoglykämien häufig mit einer starken psychischen Belastung der Betroffenen und ihrer Familien [Nordfeldt et al. 2005 EK III] und mit einer möglichen Beeinträchtigung der sozialen Integration verbunden sind. Deshalb sollte psychosoziale Hilfestellung und Begleitung angeboten werden (siehe Kapitel 5).

7. Langzeitkomplikationen und Vorsorgeuntersuchungen (Screening)

Ein wesentliches Therapieziel in der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes ist das körperliche, psychische und soziale Wohlbefinden. Als Parameter für die normale somatische Entwicklung der Betroffenen müssen regelmäßig Größe, Gewicht sowie Pubertätsentwicklung überprüft werden [Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD) 1999

EK IV]. Wenn Abweichungen von den Perzentilen für Gewicht, Größe oder Körpermasseindex sowie Pubertätsverlauf vorhanden sind, müssen mögliche Ursachen (nichtdiabetesspezifische und diabetesspezifische) untersucht werden [Brown et al. 1994 EK III; Danne et al. 1997 EK III; Holl et al. 1998a EK III; Stachow et al. 2003 EK III].

7.1 Diabetesbedingtes Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen

Das Auftreten von Komplikationen im Kindes- und Jugendalter wie beginnende Nephropathie (Mikroalbuminurie) oder beginnende Retinopathie, ist ein Hinweis für die spätere Entwicklung von ausgeprägten mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994 EK Ib; Holl et al. 1998b EK III; Moore et al. 1992 EK IIb; Nathan et al. 2005 EK Ib].

Wenn die glykämische Stoffwechsellage so normal wie möglich gehalten werden kann, reduziert sich das Risiko für das Auftreten und die Progression von mikro- und makrovaskulären

Erkrankungen signifikant [Nathan et al. 2005 EK Ib; White et al. 2001 EK Ib; White et al. 2008 EK Ib]. Bei Jugendlichen mit Diabetes erhöht eine schlechte oder sehr schlechte glykämische Kontrolle (HbA_{1c} -Wert über 9 % bzw. über 10 %) über einen längeren Zeitraum das Risiko zur Entwicklung einer Retinopathie ungefähr um das vier- bis achtfache [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994 EK Ib]. Die Stoffwechseleinstellung trägt auch vor der Pubertät zum Risiko für Folgeerkrankungen bei.

Empfehlung 7.1

Eine Bestimmung des HbA_{1c} -Wertes zur Kontrolle der Stoffwechseleinstellung soll mindestens alle drei Monate erfolgen.

Expertenkonsens EK IV, [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994 EK Ib; Nathan et al. 2005 EK Ib; White et al. 2008 EK Ib]

Empfehlungsgrad

A

Der HbA_{1c} -Wert als Surrogatparameter für die glykämische Stoffwechsellage ist der einzige Messwert, für den, als prädiktiven Faktor im Hinblick auf das Auftreten von Langzeitkomplikationen, gesicherte Daten vorliegen [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994 EK Ib; Nathan et al. 2005 EK Ib; White et al. 2008 EK Ib]. Der HbA_{1c} -Wert ist in seiner Aussage bezüglich der Stoffwechsellage jedoch auch begrenzt, da er die auftretenden Blutzuckerschwankungen und die klinisch relevanten Hypo- oder Hyperglykämien nicht abbildet.

Das Risiko einer Retinopathie steigt mit der Höhe des mittleren Blutzuckers. Ein direkter Einfluss der Glukoseschwankungen von Tag zu Tag auf das Risiko mikrovaskulärer Komplikatio-

nen lässt sich hingegen nicht aufzeigen [Kilpatrick et al. 2006 EK IIa].

Die Auswirkungen eines erhöhten Insulinspiegels auf das Risiko kardiovaskulärer Folgeerkrankungen werden in der Literatur heterogen beschrieben [Muis et al. 2005], kontrollierte Studien unter Berücksichtigung der variablen Blutzuckereinstellung und des BMI im Kindes- und Jugendalter fehlen.

Die von Anfang an multidisziplinäre Behandlung an einem Schulungs- und Behandlungszentrum kann bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes die Erkrankungsrate an mikrovaskulären Komplikationen reduzieren [Donaghue et al. 2005 EK IIb-III].

7.2 Screening auf diabetische Folgeerkrankungen und begleitende Risikofaktoren

Kohortenstudien haben gezeigt, dass v. a. folgende Auffälligkeiten bereits bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes diagnostiziert werden können:

- **Retinopathie** (durch Ophthalmoskopie bzw. Fundusfotografie) [Cheung et al. 2008 EK IIB; Danne et al. 1994 EK III; Donaghue et al. 2005 EK IIB-III; Holl et al. 1998b EK III]. Für Deutschland liegen Prävalenzangaben von 16,3 % (mittl. Alter 19,9 J., durchschnittl. Diabetesdauer 6,3 Jahre, mittlerer HbA_{1c}-Wert 7,99 %) vor [Holl et al. 1998b EK III]. Donaghue et al. (2005) fanden an einer australischen Population von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes (mittl. Alter 14,1 J., durchschnittl. Diabetesdauer 5,9 J., mittlerer HbA_{1c}-Wert 8,7 %) in 24 % eine auffällige Funduskopie. Das jüngste Kind mit Retinopathie war 7,9 Jahre alt. Das Risiko für das Auftreten einer Retinopathie erhöhte sich pro Lebensjahr um 16 % [Donaghue et al. 2005 EK IIB-III]. Unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten der Retinopathie sind neben der Stoffwechseleinstellung (HbA_{1c}-Wert) und Hypertonie [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005] ein erhöhter Cholesterinspiegel [Donaghue et al. 2005 EK IIB-III].
- **Erhöhte Albuminausscheidung im Urin**, gemessen durch die Albuminexkretionsrate (AER) oder die Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR) [Janner et al. 1994 EK IIB; Jones et al. 1998 EK III; Mathiesen et al. 1986 EK III; Nathan et al. 2005 EK Ib; Raile et al. 2007 EK IIB-III]. Raile et al. (2007) zeigten an Daten aus 262 Diabeteszentren aus dem deutschsprachigen Raum (mittl. Alter 21,1 J., durchschnittl. Diabetesdauer 8,3 J., mittlerer HbA_{1c}-Wert 7,99 %) eine Prävalenz von 4,3 % für eine erhöhte Albuminausscheidung (75 % Mikroalbuminurie). Risikofaktoren für das Auftreten sowie das Fortschreiten einer diabetischen Nephropathie sind neben der Diabetesdauer die Stoffwechseleinstellung, Hypercholesterinämie und Blutdruckerhöhung [Ficociello et al. 2007 EK IIB; Raile et al. 2007 EK IIB-III], sowie Rauchen [Levene et al. 2004 EK III].
- **Hypercholesterinämie bzw. LDL-Cholesterinerhöhung** [Margeisdottir et al. 2008 IIB-III; Scott et al. 2004 EK III]. Eine LDL-Cholesterinerhöhung wurde in einem Kollektiv von Jugendlichen mit Diabetes (<21 J.) in 25 % nachgewiesen [Donaghue et al. 2007 EK III].

- **Hypertonie** [Knerr et al. 2008 EK IIB-III; Mortensen et al. 1994 EK IIA; Schultz et al. 2001 EK III; Sochett et al. 1998 EK IIA]. Für den deutschen Raum (n = 886 Patienten) wurden Blutdruckwerte >97. Perzentile bei bis zu 4 % der Altersgruppe von 10–15,9 Jahren und bei 13,9 % der 16- bis 20-jährigen nachgewiesen [Knerr et al. 2008 EK IIB-III]. **Mikrovaskuläre Auffälligkeiten** können bereits vor der Pubertät auftreten [Donaghue et al. 2005 EK IIB-III; Schultz et al. 1999 EK III]. Im Fall eines so frühen Auftretens scheint das Voranschreiten der mikrovaskulären Komplikationen zu akzelerieren.
- Auch **subklinische makrovaskuläre und neuropathische Folgeerkrankungen** können bereits im Kindes- und Jugendalter nachweisbar sein. Das Vorliegen von subklinischen makrovaskulären Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes wird aufgrund einer verstärkten Intima-Media-Dicke der Karotiden oder der Aorta diagnostiziert [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Dalla Pozza et al. 2007 EK IIB; Donaghue et al. 2007 EK IIB]. An 150 Patienten (mittl. Alter 13,9 J., durchschnittl. Diabetesdauer 6,2 J., mittlerer HbA_{1c}-Wert 7,45 %) wurde eine verstärkte Intima-Media-Dicke der Karotiden in 24,7 % nachgewiesen. Unabhängige Risikofaktoren für makrovaskuläre Erkrankungen sind neben erhöhtem Blutdruck und Dyslipidämie das Vorliegen einer Mikroalbuminurie und die Stoffwechseleinstellung [Nathan et al. 2005 EK Ib]. Die subklinische Neuropathie kann anhand einer reduzierten Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) objektiviert werden. In einer Fallserie (mittl. Alter bei Diabetesbeginn 7,1 J., durchschnittl. Diabetesdauer >7,3 J., mittlerer HbA_{1c}-Wert 7,3 %) wurde in bis zu 48 % eine reduzierte NLG festgestellt [Nordwall et al. 2006 EK III]. Der wesentliche Risikofaktor für das Auftreten einer klinisch bedeutsamen Neuropathie ist die Stoffwechseleinstellung. Kutane Folgeerkrankungen wie z. B. Rubeosis diabetica oder Necrobiosis lipoidica können ebenfalls im jungen Alter auftreten [Pavlovic et al. 2007 EK III].

Screening auf Retinopathie und Nephropathie

Aus der Literatur zu Screeninguntersuchungen auf diabetische Folgeerkrankungen sind aufgrund unterschiedlicher Studienpopulationen und Studiendesigns keine evidenzbasierten Aussagen zu Screeningbeginn und zeitlichen Abständen der Untersuchungen möglich. Um der Klarheit und der Standardisierung Willen hat die AGPD, sowohl für Jungen als auch Mädchen, das Alter von elf Jahren oder eine Diabetesdauer länger als fünf Jahre für

den grundsätzlichen Beginn von Screeninguntersuchungen auf Retinopathie und Nephropathie empfohlen [Hürter et al. 1995 EK IV]. Dieser Empfehlung liegt die Rationale zugrunde, dass das Risiko für Langzeitkomplikationen mit der Diabetesdauer korreliert und bei Adoleszenten aufgrund der häufig schlechteren Stoffwechsellaage erhöht ist [Donaghue et al. 2005 EK IIB-III; Raile et al. 2007 EK IIB-III].

Die australische Leitlinie [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005] bzw. die ISPAD-Leitlinie [Donaghue et al. 2007 EK IV] empfehlen ebenfalls ein jährliches Nephropathie-

und Retinopathiescreening bei Adoleszenten (bzw. ab 11 Jahren) nach zwei Jahren Diabetesdauer und bei präpubertären Kindern (bzw. ab neun Jahren) nach fünf Jahren Diabetesdauer.

Empfehlung 7.2	Empfehlungsgrad
<p>Folgende Untersuchungen zur Früherkennung von beginnender Retinopathie oder Nephropathie sollen ab fünf Jahren Diabetesdauer bzw. spätestens vom 11. Lebensjahr an durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • binokulare, bimakroskopische Funduskopie in Mydriasis durch einen für die Fragestellung routinierten Augenarzt alle 1–2 Jahre, • quantitative Bestimmung der Albuminausscheidung jährlich. <p><i>Expertenkonsens EK IV nach [Donaghue et al. 2005 EK IIb-III; Hürter et al. 1995 EK IV; Raile et al. 2007 EK IIb-III]</i></p>	A

Methoden des Retinopathiescreenings

Für das Retinopathiescreening nennen die australische Leitlinie und die ISPAD-Leitlinie [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Donaghue et al. 2007] die stereoskopische Fundusfotografie und die Fluoreszenzangiographie als die sensitivsten Methoden zur Erkennung der Retinopathie. Für die bessere Sensitivität der stereoskopischen Fundusfotografie im Vergleich mit der Funduskopie liegen Kohortenstudien vor [Hutchinson et al. 2000 EK IIa]. Bei einer vergleichenden Studie zwischen Funduskopie und Fluoreszenzangiographie (n = 494)

zeigte sich eine signifikant frühere Diagnosestellung der Retinopathie aufgrund der Fluoreszenzangiographie [Danne et al. 1997]. Die Fluoreszenzangiographie zeigt neben strukturellen auch funktionelle Auffälligkeiten. Bei der Anwendung sind die potentiellen allergischen Nebenwirkungen aufgrund der Applikation des Fluoreszenzfarbstoffs zu berücksichtigen. Die Empfehlung zur Funduskopie in Mydriasis durch einen routinierten Arzt entspricht einer Mindestanforderung.

Methoden und Grenzwerte des Nephropathiescreenings

Als Nephropathiescreening dient der Nachweis einer erhöhten Albuminausscheidung im Urin. Als Nachweis einer Mikroalbuminurie gelten bei den genannten Methoden folgende Grenzwerte (nach [Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie 1998]):

- Konzentrationsmessung (bei Kindern bezogen auf 1,73 m² Körperoberfläche): 20–200 mg/l,
- Bestimmung der Albuminexkretionsrate: >20 µg/min bis <200 µg/min bei mindestens zwei von drei konsekutiven über Nacht gesammelten Urinproben,
- Albumin-Kreatinin-Ratio: 2,5–25 mg/mmol oder 20–200 mg/g bei männlichen Patienten und 3,5–35 oder 30–300 mg/mmol

bei weiblichen Patienten, persistierend über mehrere Messungen.

Beim Nachweis einer Mikroalbuminurie sind differentialdiagnostisch v. a. folgende Ursachen auszuschließen:

- Infektionen, v. a. Blaseninfektionen,
- Menstruationsblutung, Vaginalsekret,
- orthostatische Proteinurie,
- Glomerulonephritis,
- Z.n. körperlicher Anstrengung.

Screening auf Neuropathie

Empfehlung 7.3	Empfehlungsgrad
<p>Bei langfristig schlechter Stoffwechsellage und einer Diabetesdauer von mehr als 5 Jahren bzw. ab dem 11. Lebensjahr sollte im Rahmen der jährlichen Untersuchungen ein Neuropathiescreening durchgeführt werden.</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV</i></p>	B

- Zur Früherkennung einer peripheren Neuropathie werden folgende Untersuchungen bei langfristig schlechter Stoffwechsellage empfohlen [Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie 1998; Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005]:
- Anamnese (inkl. Vorhandensein von Taubheitsgefühl, Parästhesien, Schmerzen),
- Beurteilung des Berührungsempfindens (Monofilament),
- Beurteilung des Vibrationsempfindens (Stimmgabeltest),
- Beurteilung der Eigenreflexe.

Screening auf Hypertonie

Empfehlung 7.4	Empfehlungsgrad
<p>a. Der Blutdruck sollte bei allen Kindern und Jugendlichen mit Diabetes, mindestens aber von einem Alter von 11 Jahren an, alle 3 Monate, mindestens aber einmal im Jahr, gemessen werden.</p> <p>Eine 24-Stunden Blutdruckmessung sollte bei</p> <ul style="list-style-type: none"> mind. zweimaligem auffälligen Blutdruckwert >95. Perzentile innerhalb von 3 Monaten bzw. ab 130/80 mmHg, Vorliegen einer Mikroalbuminurie <p>durchgeführt werden.</p> <p>[Holl et al. 1999 EK III; Knerr et al. 2008 EK IIb-III]</p>	B
<p>b. Für die Diagnose sollen die pädiatrischen Normwerte nach de Man für den Ruheblutdruck und nach Wühl für die 24-Stunden Blutdruckmessung herangezogen werden (siehe Tabellen 19 und 20).</p> <p>[de Man et al. 1991 EK IIb; Wühl et al. 2002 EK IIb]</p>	A

Laut der australischen Leitlinie und der ISPAD-Leitlinie sollte der Blutdruck mindestens jährlich gemessen werden [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK IV; Donaghue et al. 2007 EK IV]. Diese zeitliche Empfehlung entspricht ebenso wie die Empfehlung zum vierteljährlichen Messen einem Expertenkonsens.

Bei Berücksichtigung altersgerechter Referenzwerte können schon sehr frühzeitig von Diabetes betroffene Kinder mit Hypertonierisiko identifiziert werden [Knerr et al. 2008 EK IIb-III]. Die Blutdruckperzentile korreliert mit dem HbA_{1c}-Wert und dem BMI [Knerr et al. 2008 EK IIb-III]. Ein Blutdruckwert über der

95. Perzentile sollte kurzfristig kontrolliert werden. Der Verdacht auf einen Bluthochdruck wird gestellt, wenn der gemessene Wert mehrmals über der 95. Perzentile liegt. Für die Bestätigung der Diagnose soll eine 24-Stunden-Blutdruckmessung erfolgen, für die ebenfalls europäische Normwerte vorliegen [Wühl et al. 2002 EK IIb]. Erwachsenen Diabetikern wird eine Blutdrucksenkung <130/80 empfohlen [Deutsche Hochdruckliga et al. 2008]. Jugendliche, deren Blutdruck diesen Wert überschreitet, sollten ebenfalls einer weiteren Diagnostik und ggf. Therapie zugeführt werden, auch wenn die Daten zur Behandlungsindikation ab Überschreitung dieses Wertes nur von Erwachsenen stammen.

Screening auf Hyperlipidämie

Empfehlung 7.5	Empfehlungsgrad
<p>Ein Lipidscreening (Bestimmung von Gesamtcholesterin, HDL, LDL und Triglyzeriden) sollte innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung durchgeführt und bei Normalbefunden alle 2 Jahre, bei präpubertären Kindern alle 5 Jahre wiederholt werden.</p> <p>Expertenkonsens EK IV</p>	B

Auch diese Empfehlung entspricht einem Expertenkonsens, der sich an die Empfehlung der australischen Leitlinie [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005] anlehnt. In der australischen Leitlinie wird allerdings der Beginn des Lipidscreenings ab dem zwölften Lebensjahr empfohlen. Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) [Koletzko

et al. 2007] empfiehlt ein Cholesterinscreening für alle Kinder im Vorschulalter oder zwischen dem 10.–13. Lebensjahr. Ab einem Wert von >200 mg/dl soll eine weiterführende Diagnostik (Anamnese, Nüchternblutentnahme zur Bestimmung von Cholesterin, LDL, HDL und Triglyzeriden) erfolgen.

7.3 Behandlung diabetesbedingter Langzeitkomplikationen und begleitender Risikofaktoren

Empfehlung 7.6	Empfehlungsgrad
Jugendliche mit Diabetes, die eine beginnende Retinopathie, eine Mikroalbuminurie oder einen Bluthochdruck aufweisen, sollen umfassend beraten werden, ihre Stoffwechselkontrolle durch eine Intensivierung der Insulintherapie zu optimieren und die vorliegenden Risikofaktoren zu vermindern, um damit mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen und das Fortschreiten derselben zu minimieren. <i>Expertenkonsens EK IV</i>	B

Den betroffenen Patienten und ihren Familien sollen einerseits die möglichen Langzeitkomplikationen verdeutlicht werden. Andererseits soll eine Unterstützung und Ermutigung durch die Aufklärung darüber erfolgen, dass jede Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes zu einem Benefit in Bezug auf die Reduktion von Langzeitkompli-

kationen führt (siehe auch Kapitel 7.3.2 und Kapitel 4.6). Darüber hinaus soll eine intensive Aufklärung über die Notwendigkeit der Behandlung vorliegender Risikofaktoren (Hypertonus, Hyperlipidämie) erfolgen (siehe Kapitel 7.3.1). Rauchen soll Unterstützung zum Erreichen von Nikotinabstinenz angeboten werden.

7.3.1 Behandlung begleitender Risikofaktoren

Behandlung der Hypertonie

Teil des Behandlungskonzepts bei Bluthochdruck sollte immer eine Lebensstilintervention sein. Diese besteht v. a. in der Förderung von körperlicher Bewegung und Sport, Kochsalzrestriktion und ggf. Gewichtsreduktion, darüber hinaus in der Reduktion von Alkoholkonsum und Nikotin. Allerdings wurden bisher

keine prospektiven Studien zur Wirkung von Lebensstiländerungen auf spätere kardiovaskuläre Komplikationen durchgeführt. Insbesondere für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko ist deshalb auch frühzeitig eine medikamentöse Therapie einzuleiten [Deutsche Hochdruckliga et al. 2008].

Empfehlung 7.7	Empfehlungsgrad
Zur medikamentösen Behandlung eines Bluthochdrucks bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes sollen ACE-Hemmer eingesetzt werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. <i>[Soffer et al. 2003 EK Ib; Wells et al. 2002 EK Ib]</i>	A

In randomisiert-kontrollierten Studien – mit allerdings kurzer Laufzeit – haben sich Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) bei Kindern bzw. Jugendlichen als effektiv und sicher erwiesen [Soffer et al. 2003 EK Ib; Wells et al. 2002 EK Ib]. Nebenwirkungen der ACE-Hemmer beinhalten v.a. das Auftreten eines trockenen Reizhustens, Hyperkaliämie, Kopfschmerzen und Impotenz [Donaghue et al. 2007].

Kontraindikationen für eine Behandlung mit ACE-Hemmern sind eine bilaterale Nierenarterienstenose, Hyperkaliämie bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Kalium im Serum > 5.5 mmol/l), eine Nierenfunktionsverschlechterung unter ACE-Hemmer-Therapie (Kreatininanstieg > 30 % vom Ausgangswert) sowie akutes Nierenversagen (relative Kontraindikation). Die effektive Bluthochdruckbehandlung verlangsamt nachweis-

lich die Progression einer diabetischen Nephropathie um Jahre, dabei haben sich ACE-Hemmer neben Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AT-1-Blocker) als die wirksamsten Substanzen gezeigt [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Donaghue et al. 2007]. Die Datenlage zu AT-II-Rezeptorantagonisten für Kinder und Jugendliche ist derzeit noch nicht ausreichend, um eine Empfehlung für den routinemäßigen Einsatz dieses Medikaments zu geben [Donaghue et al. 2007]. Eine Kombination mit weiteren Medikamenten ist angezeigt, wenn durch die ACE-Hemmertherapie allein keine befriedigende Blutdruckeinstellung möglich ist.

Als Blutdruckzielwert gilt ein Wert kleiner der 90. Perzentile in Bezug auf Alter, Geschlecht und Größe [Donaghue et al. 2007 EK Iib].

Behandlung der Hyperlipidämie

Empfehlung 7.8	Empfehlungsgrad
a. Bei Kindern und Jugendlichen mit Hyperlipidämie soll als grundlegende Behandlungsmaßnahme eine diätetische Therapie nach leitlinienkonformer Ernährungsberatung und Schulung durchgeführt werden. <i>nach [American Diabetes Association (ADA) 2003 EK IV; Koletzko et al. 2007]</i>	A
b. Wenn der LDL-Wert trotz adäquater Diät über mind. 6–12 Monate > 160 mg/dl beträgt, können Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit Diabetes zusätzlich medikamentös mit einem Statin behandelt werden. <i>nach [American Diabetes Association (ADA) 2003 EK IV; Koletzko et al. 2007]</i>	O

Die Ernährungsumstellung bildet die Grundlage der Therapie und kann etwa ab einem Alter von drei Jahren begonnen werden. Der Fettanteil der Nahrung sollte bei Kindern ab 4 Jahren 30–35 % der Gesamtkalorien nicht überschreiten, dabei sollten einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren (Rapsöl, Olivenöl, Keimöl) bevorzugt werden (siehe auch Kapitel

4.5 „Ernährungsempfehlungen“, Fettzufuhr für Kinder unter 4 Jahre siehe Tabelle 10). Die Cholesterinzufuhr soll im Kindesalter 150 mg/Tag, bei Heranwachsenden 250 mg/Tag nicht überschreiten [American Diabetes Association (ADA) 2003 EK IV]. Die Ernährungsberatung sollte von einer Ernährungsfachkraft durchgeführt werden.

Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie

Laut der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) soll ergänzend zur Ernährungstherapie bei Kindern ab sieben bis acht Jahren und bei Jugendlichen eine medikamentöse Therapie erwogen werden, wenn unter einer adäquat durchgeführten Diät über mindestens sechs bis zwölf Monate keine zufriedenstellende Senkung des LDL-Cholesterins eingetreten ist [Koletzko et al. 2007]. Der Grenzwert für eine Behandlung wird – als Expertenkonsens – mit > 160 mg/dl

angegeben. Diese Empfehlung beruht auf der gleichlautenden Empfehlung der American Diabetes Association (ADA) 2003 zur Behandlung von Dyslipidämien bei Kindern und Jugendlichen [American Diabetes Association (ADA) 2003 EK IV]. Die ADA (2003) empfiehlt darüber hinaus, bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren (Familienanamnese, Hypertonie, Raucher, Mikroangiopathie) eine medikamentöse Behandlung bei einem LDL-Wert bereits bei Werten ab 130 mg/dl zu erwägen.

Medikamentöse Behandlung der Hyperlipidämie

Für die medikamentöse Therapie bei Kindern wird von der APS der für Kinder zugelassene Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib (ab zehn Jahren) oder das Statin Pravastatin (ab acht Jahren) empfohlen [Koletzko et al. 2007], bei nicht suffizienter Monotherapie eine Kombination beider Medikamente [Koletzko et al. 2007]. Pravastatin ist in Deutschland seit 2004 als bisher einziges Statin für die Therapie im Kindesalter (ab acht Jahren) zugelassen. Ezetimib zeigt im Vergleich zu Pravastatin eine weniger starke Cholesterinsenkung.

Laut der Australischen Leitlinie [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005] und der ISPAD-Leitlinie [Donaghue et al. 2007] soll als medikamentöse Therapie der Einsatz von Statinen erwogen werden, auch wenn die Langzeitsicherheit der Medikamente bei Kindern noch nicht geklärt ist.

Zu den Nebenwirkungen der Statine zählen Erhöhung der Transaminasen, Myopathien mit Muskelschmerzen und -schwäche,

Erhöhung der Creatinkinase (CK) bis zum Zehnfachen der oberen Referenzwerte und in sehr seltenen Fällen schwere Rhabdomyolysen [Graham et al. 2004 EK III]. In der Schwangerschaft sind Statine kontraindiziert. Pravastatin wird nicht über Cytochrom P450A metabolisiert und interagiert damit nicht mit anderen Medikamenten, die über diesen Weg verstoffwechselt werden, z. B. bestimmten Antibiotika.

Die Anwendung von Anionenaustauscherharzen wird aufgrund der Nebenwirkungen und der daraus resultierenden schlechten Therapieadhärenz nicht mehr empfohlen [Koletzko et al. 2007]. Zur Therapie einer Triglyzeriderhöhung können Fibrate eingesetzt werden [Koletzko et al. 2007].

Generell wird der Beginn einer medikamentösen Therapie ab 7–8 Jahren empfohlen (s.o.)

Behandlungsziele der Hyperlipidämie

Als Behandlungsziel geben die ISPAD-Leitlinie [Donaghue et al. 2007], die Australische Leitlinie [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005] und die ADA-Leitlinie [American Diabetes Association (ADA) 2003 EK IV] einen LDL-Zielwert von

<2,6 mmol/l (<100 mg/dl) an. Die aktuelle Diabetesleitlinie der ADA [American Diabetes Association (ADA) 2009 EK IV] gibt diesen Zielwert ebenfalls an. Ein Zielwert <70 mg/dl soll bei Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung erwogen werden.

7.3.2 Behandlung diabetesbedingter Langzeitkomplikationen

– beginnende Retinopathie

Die nichtproliferative Retinopathie kann in 3 Schweregrade eingeteilt werden:

- mild → Mikroaneurysmen,
- mäßig → Mikroaneurysmen, einzelne retinale Blutungen, perlschnurartige Venen,
- schwer → 4-2-1 Regel:
 - 20 Mikroaneurysmen/intraretinale Blutungen pro Quadrant in allen vier Quadranten und/oder
 - perlschnurartige Venen in mindestens zwei Quadranten und/oder
 - intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA) in mindestens einem Quadranten.

Die proliferative Retinopathie weist demgegenüber Gefäßneubildungen auf.

Wichtigstes Ziel bei Diagnose einer milden nichtproliferativen Retinopathie ist die Verbesserung der Stoffwechselkontrolle und eine normotensive Blutdruckeinstellung. Hierdurch kann eine

Progression der Retinopathie bzw. die Rate an im Verlauf erforderlichen Laserkoagulationen gesenkt werden [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998b EK Ib; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998c EK Ib].

Bei milder nichtproliferativer Retinopathie, einer Diabetesdauer unter zehn Jahren und einem nicht signifikant erhöhten HbA_{1c}-Wert sind noch keine engmaschigeren augenärztlichen Kontrollen erforderlich [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK IV].

Ein individuelles Management durch den mitbehandelnden Augenarzt wird empfohlen bei

- Vorliegen von > 10 Mikroaneurysmen,
- mäßiger bis schwerer nichtproliferativer Retinopathie,
- proliferativer Retinopathie,
- Makulaödem,
- Visusverschlechterung [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK IV].

– beginnende Nephropathie

Der DCC-Trial und die nachfolgende EDIC-Studie haben gezeigt, dass bei mikro- oder makroalbuminurischen Patienten mit normaler Nierenfunktion durch eine möglichst normnahe Stoffwechselführung die Mikroalbuminurie vermindert werden bzw. eine weitere Progression verhindert oder zumindest verlangsamt werden kann [Feldt-Rasmussen et al. 1991; Gaede et al. 1999; Shichiri et al. 2000].

Normotensive Patienten mit Mikroalbuminurie profitieren von der Behandlung mit einem ACE-Hemmer (Captopril, Enalapril oder Lisinopril) durch eine signifikante Senkung der Albu-

minausscheidung, dies zeigte eine Metaanalyse randomisiert-kontrollierter Studien. Im Hinblick auf eine Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate zeigte sich in der Metaanalyse jedoch kein signifikanter Effekt [Lovell 2001 EK Ia].

Bei Vorliegen eines Hypertonus und einer Mikroalbuminurie zeigt sich durch die Behandlung eine um Jahre verzögerte Progression zur klinisch bedeutsamen Nephropathie (siehe Abschnitt Behandlung der Hypertonie) [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Donaghue et al. 2007]

– Neuropathie

Die Progression einer Neuropathie kann durch eine verbesserte Stoffwechselführung bzw. eine effektive Blutdrucksenkung

aufgehalten werden [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994 EK Ib].

Tabelle 5: Langzeitkomplikationen: Screeninguntersuchungen und Interventionen

Screeninguntersuchung und -Intervalle	Empfohlene Screeningmethode(n)	Interventionen
1. Retinopathie: <ul style="list-style-type: none"> alle 1–2 Jahre ab dem 11. Lj. oder ab 5 Jahren Diabetesdauer 	Binokulare bimakroskopische Funduskopie in Mydriasis durch routinierten Augenarzt	<ul style="list-style-type: none"> Verbesserung der glykämischen Kontrolle Lasertherapie
2. Nephropathie: <ul style="list-style-type: none"> jährlich ab dem 11. Lj. oder ab 5 Jahren Diabetesdauer 	Nachweis einer Mikroalbuminurie: <ul style="list-style-type: none"> Konzentrationsmessung: 20–200 mg/l Albuminurie-Exkretionsrate > 20– < 200 µg/min Albumin-Kreatinin-Ratio 	<ul style="list-style-type: none"> Verbesserung der glykämischen Kontrolle Bei Hypertonie + Mikroalbuminurie: <ul style="list-style-type: none"> -ACE-Hemmer -ATI-Blocker Nikotinabstinenz
3. Neuropathie: <ul style="list-style-type: none"> bei langfristig schlechter Stoffwechsellaage jährlich ab dem 11. Lj. oder ab 5 Jahren Diabetesdauer 	<ul style="list-style-type: none"> Anamnese Berührungsempfinden (Monofilament) Vibrationsempfinden (Stimmgabeltest) Eigenreflexe 	<ul style="list-style-type: none"> Verbesserung der glykämischen Kontrolle
4. Hypertonie: <ul style="list-style-type: none"> alle 3 Monate mind. jährlich ab dem 11. Lj. 	<ul style="list-style-type: none"> Ruhe-RR 24-Stunden-RR bei mind 2x > 95. Perzentile oder Mikroalbuminurie 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstilintervention (Bewegung, Salzrestriktion, Gewichtsreduktion, Reduktion Alkohol, Nikotin) falls nicht erfolgreich: ACE-Hemmer; bei Kontraindikationen oder Nebenwirkungen: ATI-Blocker; ggf. Kombination mit weiteren Medikamenten
5. Hyperlipidämie: <ul style="list-style-type: none"> Innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose dann alle 2 Jahre präpubertär alle 5 Jahre 	Bestimmung von <ul style="list-style-type: none"> Gesamtcholesterin HDL LDL Triglyzeride 	<ul style="list-style-type: none"> diätetische Therapie falls nicht erfolgreich: ab dem 8. Lj. Statine

8. Assoziierte Autoimmunerkrankungen

Die Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen sowie Zöliakie ist bei jungen Menschen mit Typ-1-Diabetes im Vergleich zu Vergleichspersonen ohne Diabetes erhöht [Carlsson et al. 1999 EK III; Kordonouri et al. 2002a EK III; Lorini et al. 1996 EK III; Radetti et al. 1995 EK III]. Beide Erkrankungen können

auftreten, ohne dass offensichtliche klinische Symptome vorhanden sind [Kordonouri et al. 2002b EK III]. Um Schilddrüsenerkrankungen und Zöliakie frühzeitig zu erkennen, stehen Standardbluttests zur Verfügung.

8.1 Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen

Empfehlung 8.1	Empfehlungsgrad
Bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes sollen bei Diabetesmanifestation sowie regelmäßig in 1–2-jährlichen Abständen oder bei entsprechenden Symptomen eine TSH-Bestimmung und eine Bestimmung der Schilddrüsenautoantikörper (TPO-AK, Tg-AK) erfolgen. <i>[Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Bangstad et al. 2007; Silverstein et al. 2005 EK IV]</i>	A

Der Nachweis von Schilddrüsenautoantikörpern (TPO-AK, Tg-AK) identifiziert Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine klinisch manifeste Autoimmunerkrankung der Schilddrüse (Hashimoto-Thyreoiditis). Der Nachweis von Autoantikörpern gegen Schilddrüsen Gewebe korreliert stark mit dem Alter von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes. So war der Nachweis von Autoantikörpern gegen Schilddrüsen Gewebe in einer Auswertung deutscher und österreichischer Daten bei Kindern unter fünf Jahren in 3,7 % positiv, jedoch bei Jugendlichen zwischen 15 und 20 Jahren in 25,3 % [Holl et al. 1999 EK III]. Eine Auswertung, die Jugendliche unter 18 Jahren ein-

bezog (Durchschnittsalter 13,1 J.) zeigte eine Gesamtprävalenz von 15 % [Fröhlich-Reiterer et al. 2008 EK III].

Die Messung von TSH ist der sensitivste Parameter zur Erfassung einer Schilddrüsenfunktionsstörung. Das Screening wird bei Manifestation des Typ-1-Diabetes, bei klinischen Symptomen einer Schilddrüsenfunktionsstörung und bei asymptomatischen Patienten in ein- bis zweijährlichen Abständen entsprechend den internationalen Leitlinien empfohlen [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Bangstad et al. 2007; Silverstein et al. 2005 EK IV].

Empfehlung 8.2	Empfehlungsgrad
Bei Vorliegen von TPO-Autoantikörpern und/oder TSH-Erhöhung soll eine Sonographie der Schilddrüse durchgeführt werden. Zur Therapie der autoimmunbedingten Hypothyreose oder Struma soll L-Thyroxin nach Therapiechema (siehe Abbildung 1) eingesetzt werden. <i>Expertenkonsens EK IV</i>	A

Bei pathologischem TSH-Wert sollte freies T4 (fT4) und T3 (fT3) bestimmt und eine Schilddrüsen Sonographie durchgeführt werden. Sie dient der Volumenbestimmung und dem Nachweis der inhomogenen, echoarmen Struktur als diagnostisches Kriterium der Hashimoto-Thyreoiditis. Bei manifester Hypothyreose – definiert durch einen erhöhten TSH-Wert und erniedrigte Schilddrüsenhormonwerte – muss eine Substitution mit

L-Thyroxin erfolgen. Bei einer isolierten TSH-Erhöhung kann von einer kompensierten Funktionsstörung ausgegangen werden. Für eine Substitutionsbehandlung liegt keine evidenzbasierte Empfehlung vor. Um die Schilddrüsenfunktion im Verlauf beurteilen zu können, sollten isoliert erhöhte TSH-Werte zunächst nach drei bis sechs Monaten kontrolliert werden. Bei konstant nur leicht erhöhten TSH-Werten, aber Normalwerten

für T4 (fT4) und T3 (fT3) kann weiter zugewartet werden. Bei ansteigenden TSH-Werten ist von einer fortschreitenden Funktionseinschränkung auszugehen und es sollte eine Substitution mit L-Thyroxin erfolgen. Eine evidenzbasierte Übereinkunft, ab welchen TSH-Werten substituiert werden sollte, besteht nicht. In einem systematischen Review zum Thema werden die unterschiedlichen Behandlungsempfehlungen dargestellt: zum einen gibt es Empfehlungen zur Behandlung ab einem TSH > 10 mUI/l, andererseits Empfehlungen zur Behandlung ab jeglichem erhöhten TSH [Biondi et al. 2008 EK Ib-IV]. Die ISPAD- und die australische Leitlinie nennen keine Grenzwerte, sondern weisen nur auf die Behandlungsnotwendigkeit bei erhöhtem TSH hin [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK IV] [Kordonouri et al. 2007]. Für die klinische Praxis kann ein bei Kontrolle ansteigender Wert von TSH > 10 mUI/l ein Anhaltswert für die Behandlung sein. Um im

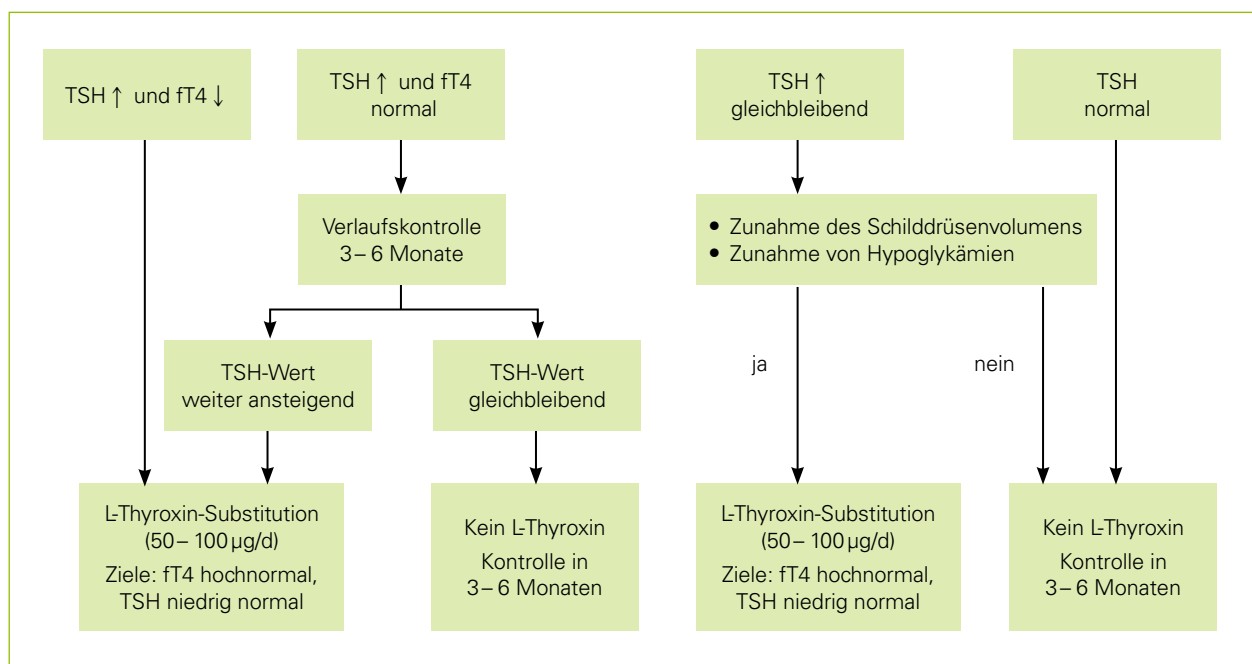
Einzelfall eine individuell optimale Entscheidung zu ermöglichen, kann ggf. ein(e) Kinderendokrinologe/-endokrinologin hinzugezogen werden.

Es besteht weiterhin Unklarheit über die Indikation zur Behandlung bei Nachweis von Schilddrüsenautoantikörpern, aber normalen TSH- und fT4/fT3-Werten. Solange keine prospektiven Studien einen positiven Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf gezeigt haben, kann bei einer solchen Konstellation eine Behandlung nicht empfohlen werden.

Zur Behandlung einer euthyreoten Struma bei Antikörpernachweis hat sich die Gabe von L-Thyroxin in einer nicht TSH-supprimierenden Dosis für eine Reduktion des Strumavolumens als wirksam erwiesen. Ein positiver Einfluss auf den immunologischen Erkrankungsverlauf oder den Erhalt der Schilddrüsenfunktion konnte jedoch nicht gezeigt werden [Karges et al. 2007 EK Ib].

Abbildung 1: Schema zur Behandlung der Hashimoto-Thyreoiditis

Die Behandlung der Hashimoto-Thyreoiditis erfolgt in Abhängigkeit vom TSH-Wert.



8.2 Diagnostik und Therapie der Zöliakie

Empfehlung 8.3	Empfehlungsgrad
<p>Kinder und Jugendliche mit Diabetes sollen bei Diabetesmanifestation und im weiteren Verlauf im Abstand von 1–2 Jahren sowie bei entsprechenden Symptomen auf Zöliakie untersucht werden.</p> <p>[Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Hill et al. 2005 EK III; Kordonouri et al. 2007 EK IV; Silverstein et al. 2005]</p>	A

Eine Auswertung deutscher und österreichischer Daten zeigte bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes eine Prävalenz positiver Transglutaminase-IgA- oder Endomysiumantikörper von 11 % [Fröhlich-Reiterer et al. 2008 EK III]. Eine populationsbasierte dänische Studie an Kindern mit Typ-1-Diabetes ergab eine (durch Biopsie gesicherte) Zöliakie-Prävalenz von 12,3 % [Hansen et al. 2006 EK IIa].

Aufgrund der beschriebenen Häufigkeit einer Zöliakie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes wird ein regelmäßiges Screening ab Diabetesmanifestation sowie eine Untersuchung auf Zöliakie bei verdächtigen Symptomen empfohlen [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Hill et al. 2005 EK III; Kordonouri et al. 2007 EK IV; Silverstein et al. 2005]. Die Screeningintervalle entsprechen einem Expertenkonsens.

Zur Diagnostik der Zöliakie wird die Bestimmung von Transglutaminase-IgA-Antikörper (Tg-IgA-Ak) verwandt. Um ein IgA-Defizienzsyndrom oder einen sekundären IgA-Mangel aus-

zuschließen, soll parallel das Gesamt-IgA bestimmt werden. Bei einem IgA-Mangel können IgG-AK gegen Gliadin, Transglutaminase oder Endomysium alternativ bestimmt werden [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Kordonouri et al. 2007]. Auch bei positiver Familienanamnese für Zöliakie sollte ein serologisches Screening erfolgen.

Bei positiven Antikörpern soll bei klinischer Vereinbarkeit mit der Verdachtsdiagnose Zöliakie eine Dünndarmbiopsie zur weiteren Sicherung der Diagnose durchgeführt werden. Bei negativen Antikörpern, aber Zöliakie-typischen Symptomen, sollte ebenfalls eine Dünndarmbiopsie erfolgen.

Das Biopsieergebnis gilt nach der Marsh-Klassifikation (Marsh 1 bis Marsh 3) ab einer Marsh-Klassifikation 2 als positiv für eine Zöliakie. Die Diagnose wird erst im Therapieverlauf durch Besserung der Symptome und Nachweis rückläufiger Antikörpertiter abschließend gesichert [Hill et al. 2005 EK III].

Empfehlung 8.4	Empfehlungsgrad
Bei nachgewiesener Zöliakie (serologisch und biotisch) mit Symptomen oder extraintestinaler Manifestation soll eine glutenfreie Diät durchgeführt werden. <i>[Amin et al. 2002 EK III; Hansen et al. 2006 EK IIa; Hill et al. 2005 EK III; Lewis et al. 1996 EK IIa]</i>	A
Bei asymptomatischen Patienten sollte die Indikationsstellung zur glutenfreien Diät bzw. die weitere Verlaufskontrolle in Kooperation mit dem pädiatrischen Gastroenterologen erfolgen. <i>Expertenkonsens EK IV</i>	B

Durch eine glutenfreie Diät sind bei befriedigender Akzeptanz bei stabilem oder verbessertem HbA_{1c}-Wert [Amin et al. 2002 EK III] gute Einflüsse auf den Krankheitsverlauf nachgewiesen: Verbesserung gastrointestinaler Symptome, Zunahme von Körpergewicht und -länge, Zunahme von Hämoglobinkonzentration und Serumeisen [Hansen et al. 2006 EK IIa]. Extraintestinale Manifestationsformen der Zöliakie mit fehlender oder geringer intestinaler Symptomatik (wie z. B. die Dermatitis herpetiformis) können ebenfalls von einer glutenfreien Ernährung profitieren [Hill et al. 2005 EK III]. Eine Studie zeigte bei Dermatitis herpetiformis ein gesenktes Malignitätsrisiko bei Patienten mit glutenfreier Diät im Vergleich zu nicht mit Diät behandelten Patienten [Lewis et al. 1996 EK IIa].

Die Behandlung asymptomatischer Patienten wird in der ISPAD- und der australischen Leitlinie empfohlen, auch wenn einge-

räumt wird, dass dafür keine Evidenzbelege existieren [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK IV; Kordonouri et al. 2007 EK IV]. Hansen et al. konnten nachweisen, dass es Patienten gibt, die erst unter einer glutenfreien Diät erkennen, dass sie vor der Ernährungsbehandlung symptomatisch waren [Hansen et al. 2006 EK IIa].

Für asymptomatische Patienten wird deshalb eine ausführliche Aufklärung zusammen mit der Familie unter Darlegung der Studienlage empfohlen. Die Beratung sollte gemeinsam mit einem Gastroenterologen durchgeführt werden. Auch die weitere Verlaufskontrolle einer Zöliakie sollte zusammen mit dem Gastroenterologen erfolgen. Bei guter Diätadhärenz wird eine jährliche Vorstellung empfohlen.

9. Andere Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter

9.1 Typ-2-Diabetes

9.1.1 Diagnostik des Typ-2-Diabetes

Zur Epidemiologie, den Risikofaktoren und der Früherkennung des Typ-2-Diabetes siehe Kapitel 2.2 und 3.2.

Empfehlung 9.1	Empfehlungsgrad
<p>Der Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen soll nach den Grenzwerten für Nüchtern glukose und oralem Glukosetoleranztest (oGTT) unter Verwendung der Standard- oder Referenzmethode diagnostiziert werden.</p> <p>Bei Überschreiten folgender Grenzwerte ist das Ergebnis bei asymptomatischen Patienten durch einen 2. Test an einem weiteren Tag zu bestätigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nüchtern glukose: $\geq 126 \text{ mg/dl}$ ($\geq 7,0 \text{ mmol/l}$) • oGTT: 2h-Wert $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 11,1 \text{ mmol/l}$) <p>[Genuth et al. 2003]</p>	A

Empfehlung 9.2	Empfehlungsgrad
<p>Hinweise zur Abgrenzung des Typ-2-Diabetes vom Typ-1-Diabetes können zusätzliche Laboruntersuchungen liefern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • C-Peptid • diabetesspezifische Autoantikörper (GAD, IA2, ICA, IAA) <p>[Alberti et al. 2004 EK IV; Genuth et al. 2003]</p>	0

Die Kriterien für die Diagnose eines Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen entsprechen denen für Erwachsene. Hilfreiche klinische Zeichen zur Differenzierung zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes sind ein schleichender Beginn, Übergewicht und Zeichen der Insulinresistenz (Acanthosis nigricans, Polyzystisches-Ovarial-Syndrom). In der Regel liegen negative diabetesspezifische Autoantikörper (ICA, GAD, IA2, IAA), eine fehlende oder nur geringe Ketoseneigung, sowie ein erhöhter C-Peptidspiegel vor.

Wegweisend können weiterhin eine positive Familienanamnese und die ethnische Zugehörigkeit sein (v. a. Ostasiaten, Afroamerikaner, Hispanier) [Alberti et al. 2004 EK IV; Kempf et al. 2008 EK IIb-III].

Aufgrund der zunehmenden Übergewichtsproblematik kann es im Einzelfall schwierig sein, zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes zu unterscheiden. Bei Manifestation des Typ-2-Diabetes können im Einzelfall auch positive Antikörper vorliegen. Das

Erkrankungsstadium bei Diagnosestellung kann von asymptomatischer Hyperglykämie bis zur diabetischen Ketoazidose (DKA) bzw. bis zum hyperglykämischen hyperosmolaren Status (HHS) reichen (zu DKA und HHS siehe Kapitel 6 Abschnitte 6.1 und 6.2).

Die Differenzierung zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes ist jedoch für die Therapie und den Diabetesverlauf bedeutend [Alberti et al. 2004 EK IV; Genuth et al. 2003].

Die klinische Abgrenzung zum genetisch bedingten Diabetes ist in der Regel gut möglich, da im Gegensatz zu Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes Jugendliche mit genetisch bedingtem Diabetes typischerweise nicht übergewichtig sind. In begründeten Einzelfällen kann eine Genanalyse zur Differenzierung des Typ-2-Diabetes von MODY-Formen durchgeführt werden (siehe Kapitel 9.2.1).

Diagnostik von Begleiterkrankungen des Typ-2-Diabetes

Empfehlung 9.3	Empfehlungsgrad
<p>Bei neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes soll die Diagnostik möglicher Komorbiditäten und diabetesbedingter Komplikationen erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutdruckmessung • Nüchtern-Lipidprofil mit Bestimmung von Cholesterin, HDL, LDL und Triglyzeriden • Bestimmung der Transaminasen • Mikroalbuminausscheidung • Augenhintergrunduntersuchung in Mydriasis <p>(siehe auch Kapitel 7.2 „Langzeitkomplikationen/Screening“)</p> <p>[Alberti et al. 2004 EK IV; American Diabetes Association (ADA) 2009 EK IV]</p>	A

Bereits bei Manifestation oder nach kurzer Erkrankungsdauer können Begleiterkrankungen (Dyslipidämie, Hypertonus, mikrovaskuläre Komplikationen) vorhanden sein, die zusammen mit dem Typ-2-Diabetes bedeutende kardiovaskuläre Risikofaktoren darstellen [Eppens et al. 2006 EK III; Schober et al. 2005 EK III; Taha et al. 2006 EK IIb]. Überernährung und Diabetes können weiterhin zu einer reversiblen Einlagerung von Fett in die Leberzelle (Fettleber, Steatosis hepatis) führen. Die Steatosis hepatis kann sonographisch diagnostiziert werden. Treten entzündliche Veränderungen der Fettleber mit Hepato-

zytendegeneration und Fibrose ohne entzündliche Ursachen (z. B. durch Viren) auf, liegt eine Steatohepatitis vor. Hierbei finden sich laborchemisch erhöhte Cholestaseparameter (insbesondere gamma-GT) und Transaminasen. Bei Kindern und Jugendlichen mit Adipositas findet sich eine Transaminasenerhöhung in bis zu 25 % der Fälle. Eine erweiterte Diagnostik soll durchgeführt werden, wenn nach drei- bis sechsmonatiger Therapie keine Normalisierung der Transaminasen erfolgt ist [Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) 2008a].

9.1.2 Therapie des Typ-2-Diabetes

Zur Behandlung des Typ-2-Diabetes siehe auch Behandlungsschema Abbildung 2.

Therapieziele bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes

Empfehlung 9.4	Empfehlungsgrad
<p>Bei der Therapie des Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen soll eine Nüchtern glukose von < 126 mg/dl und ein HbA_{1c}-Wert < 7 % angestrebt werden.</p> <p>[Holman et al. 2008 EK Ib; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998b EK Ib]</p>	A

Die randomisierte Studie der UK-Prospective Diabetes Study Group (n = 3557, mediane Laufzeit 10,7 Jahre) zeigte eine Reduktion für das relative Risiko mikrovaskulärer Komplikationen um etwa 25 % für die Gruppe mit intensiver Stoffwechsellkontrolle (mittlerer HbA_{1c}-Wert 7 %). Die Kontrollgruppe ohne intensivierete Therapie wies einen mittleren HbA_{1c}-Wert von 7,9 % auf [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998b EK Ib]. In einer Nachbeobachtung zehn Jahre nach Be-

endigung der Studie zeigte sich trotz inzwischen vergleichbarer Stoffwechsellaage weiterhin ein signifikant geringeres Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen in der Gruppe mit dem niedrigeren HbA_{1c}-Wert. Darüber hinaus konnte eine signifikante Risikoreduktion für makrovaskuläre Komplikationen und eine geringere Mortalitätsrate nachgewiesen werden [Holman et al. 2008 EK Ib]. Diese an Erwachsenen gewonnenen Ergebnisse werden auf Jugendliche mit Typ-2-Diabetes übertragen.

Empfehlung 9.5	Empfehlungsgrad
<p>Mit dem Jugendlichen und seiner Familie sollen individuelle Therapieziele formuliert werden (Verhaltensänderungen bei risikofördernder Lebensweise, Steigerung der körperlichen Aktivität, Blutzuckerzielbereich, HbA_{1c}-Wert).</p> <p>Die Betreuungsmaßnahmen sollen darauf gerichtet sein, die Kompetenz des Jugendlichen und seiner Familie im Umgang mit dem Diabetes sowie Selbstmanagement und Eigenverantwortung zu fördern.</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV</i></p>	A

Diese Empfehlungen gelten wie für die Therapie des Typ-1-Diabetes. Das Vereinbaren individueller Therapieziele und die Förderung von Kompetenz, sowohl der Jugendlichen als auch der Familien im Umgang mit dem Diabetes, sind unverzichtbare

Bestandteile der therapeutischen Begleitung. Die psychosoziale Begleitung und psychiatrische Exploration soll gemäß dem in Kapitel 5 beschriebenen Vorgehen erfolgen.

Lebensstilmodifikation und Schulung bei Typ-2-Diabetes

Empfehlung 9.6	Empfehlungsgrad
<p>a. Die Schulung für Jugendliche mit Typ-2-Diabetes soll eine Ernährungsberatung sowie Anleitung zu körperlicher Aktivität im Rahmen eines strukturierten Adipositasprogramms umfassen.</p> <p><i>Expertenkonsens nach [Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) 2008b; Reinehr et al. 2007 EK III]</i></p>	A
<p>b. Darüber hinaus sollte eine individuell angepasste modulare Übernahme von für Typ-2-Diabetes relevanten Inhalten der Schulung zum Typ-1-Diabetes erfolgen (siehe Kapitel 4.6).</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV</i></p>	B

Auch bei alleiniger gestörter Glukosetoleranz wird das Risiko einer Typ-2-Diabetesmanifestation bei Erwachsenen durch eine Lebensstilintervention deutlich und anhaltend reduziert [Appel et al. 2003 EK Ib; Ceriello et al. 1991 EK Ib; Knowler et al. 2002 EK Ib; Lindstrom et al. 2006 EK Ib; Sacks et al. 2001 EK Ib; Tuomilehto et al. 2001 EK Ib].

Ein spezifisches Schulungsprogramm für Jugendliche mit Typ-2-Diabetes liegt derzeit nicht vor. Ernährungsberatungen von Patient und Familie sowie eine Anleitung zur Steigerung der körperlichen Betätigung sind die wichtigsten Komponenten eines Behandlungsplans. Diese sollen nachhaltig unter kontinuierlicher therapeutischer Begleitung erfolgen, hier haben sich strukturierte Adipositasprogramme bewährt [Arbeitsgemein-

schaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) 2008b; Reinehr et al. 2007 EK III]. Auch in der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter wird für jedes Kind oder Jugendlichen mit Adipositas und Komorbidität Zugang zu einem kombinierten multidisziplinären Therapieprogramm gefordert [AGA 2008 EK IV].

Eine alleinige Lebensstiländerung bei Jugendlichen scheint jedoch langfristig schwierig zu sein [Reinehr et al. 2008 EK III, ADA 2008 EK IV].

Im Einzelfall ist zu prüfen, ob eine Schulung weiterer, diabetes-spezifischer Inhalte erfolgen soll. Diese kann – individuell angepasst – in Anlehnung an die Schulungsinhalte zum Typ-1-Diabetes erfolgen.

Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes

Empfehlung 9.7	Empfehlungsgrad
<p>Eine unzureichende Stoffwechselkontrolle durch Lebensstilintervention erfordert den Einsatz oraler Antidiabetika.</p> <p>Als Mittel der ersten Wahl soll Metformin eingesetzt werden.</p> <p><i>[Gottschalk et al. 2007 EK Ib; Jones et al. 2002 EK Ib; Shimazaki et al. 2007 EK II; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998a EK Ib]</i></p>	A

Metformin ist den Sulfonylharnstoffen bei gleicher Stoffwechselkontrolle bezüglich der Gewichtsentwicklung überlegen [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998a EK Ib], dies hat sich auch bei Jugendlichen bestätigt [Gottschalk et al.

2007 EK Ib; Jones et al. 2002 EK Ib]. Da Metformin die Insulinsekretion nicht primär beeinflusst, besteht kein Risiko einer Hypoglykämie. Metformin führt zu einer Reduktion der freien Fettsäuren und der Lipidoxidationsrate [Matthaei et al. 2008].

Die Einnahme von Metformin- oder Sulfonylharnstoffen senkt darüber hinaus eine erhöhte Aminotransferase (ALAT) [Nadeau et al. 2005 EK IIb-III].

Zu Nebenwirkungen und Kontraindikationen siehe Tabelle 6 und 7 (die Daten stammen von Erwachsenen).

Tabelle 6: Metformin: Nebenwirkungen

1. Nebenwirkungen von Metformin N [Matthaei et al. 2008]	Kommentar
<ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit/Magendruck • Blähungen • Durchfälle • metallischer Mundgeschmack 	<ul style="list-style-type: none"> • Auftreten v. a. zu Beginn einer Metforminbehandlung, • am häufigsten sind Appetitlosigkeit und Magendruck, • die Nebenwirkungen persistieren bei ca. 5 % der Patienten bzw. führen zum Absetzen der Medikation.
<ul style="list-style-type: none"> • Laktatazidose <p>Inzidenz unter Metformin beträgt 0–0,084 Fälle/1000 Patientenjahre [Chan et al. 1999 EK IIa]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalitätsrisiko von ca. 30 %. • Nahezu alle beschriebenen Fälle traten bei Patienten mit eindeutigen Kontraindikationen (v. a. Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz) auf [Chan et al. 1999 EK IIa].

Tabelle 7: Metformin: Kontraindikationen

2. Kontraindikationen von Metformin [Matthaei et al. 2008]
Eingeschränkte Nierenfunktion (Grenzwert der Kreatinin-Clearance 60 ml/min)
Schwere Lebererkrankung
Pankreatitis
Alkoholismus
Konsumierende Erkrankungen
Hypoxische Zustände mit schlechter Sauerstoffversorgung der Gewebe
Respiratorische Insuffizienz, schwere Herzinsuffizienz (NYHA III/IV), Kreislaufschock
Zustand vor, während und nach einer Operation
Abmagerungskuren (< 1 000 kcal täglich)
Schwangerschaft

Ist die Metformin-Monotherapie nicht erfolgreich, wird eine Therapieerweiterung um Insulin empfohlen [Alberti et al. 2004 EK IV; American Diabetes Association (ADA) 2009 EK IV]. Bei Vorliegen einer Kontraindikation oder einer persistierenden Metformin-Unverträglichkeit wird ebenfalls die Therapie mit

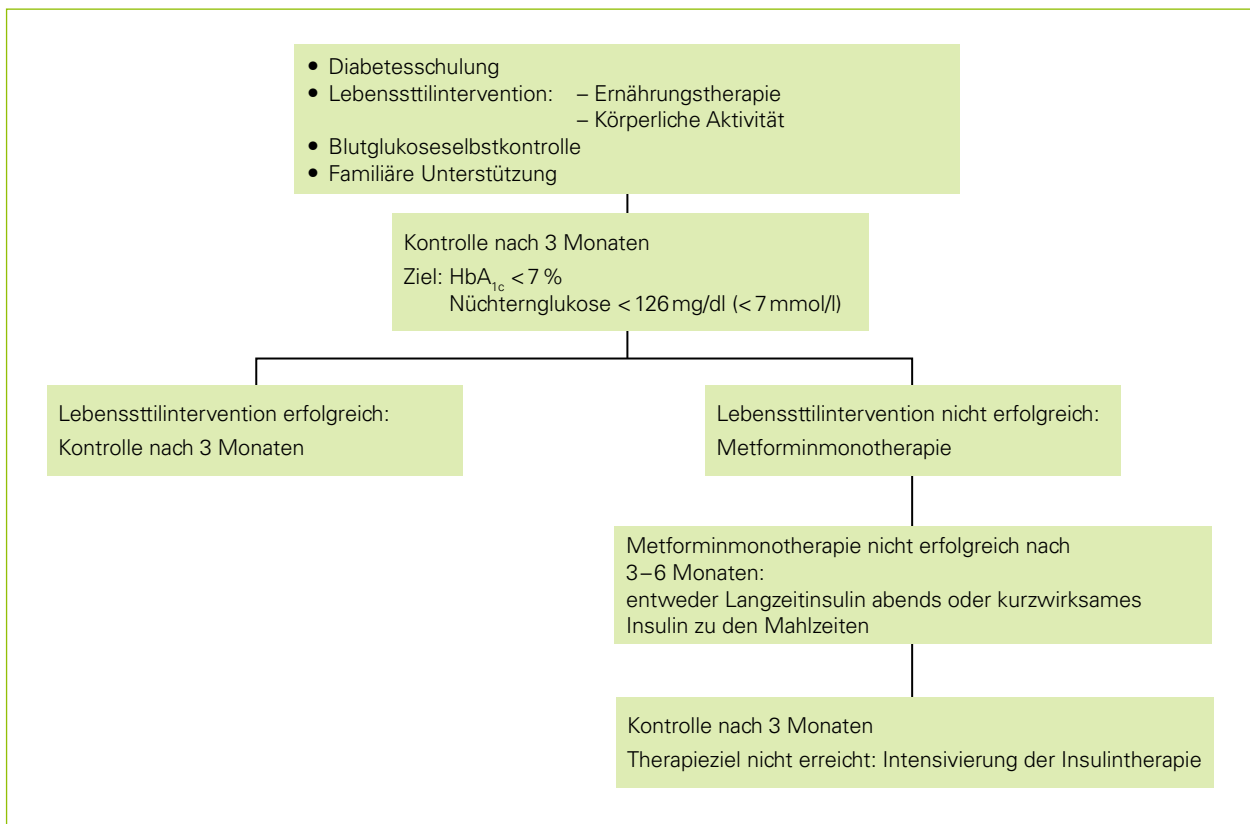
Insulin empfohlen. Für weitere Antidiabetika, wie Thiazolidine, Glinidine, α -Glukosidase-Inhibitoren, Exenatide und Dipeptidyl-Peptidase-IV-Inhibitoren besteht bislang für das Kindesalter keine ausreichende oder keine ausreichend sichere Datenlage [American Diabetes Association (ADA) 2009 EK IV].

Behandlung von Komorbiditäten bei Typ-2-Diabetes

Empfehlung 9.8	Empfehlungsgrad
<p>Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren des Typ-2-Diabetes und der Adipositas (Hypertonus, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen) sollen entsprechend behandelt bzw. minimiert werden (siehe Kapitel 7.3 „Langzeitkomplikationen“).</p> <p>Expertenkonsens EK IV</p>	A

Neben der spezifischen Behandlung des Typ-2-Diabetes ist zusätzlich die gezielte Behandlung von Komorbiditäten wie z. B. die Normalisierung einer Hyperlipidämie oder eines arteriellen Hypertonus notwendig [Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) 2008b]. Zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen siehe Kapitel 7.

Internationale und nationale Erhebungen zeigen jedoch, dass die Behandlung der Komorbiditäten bei Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes bisher nur unzureichend erfolgt [Eppens et al. 2006 EK III; Reinehr et al. 2008].

Abbildung 2: Behandlungsschema für Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen (nach [Alberti et al. 2004 EK IV])

9.2 Monogenetischer Diabetes

Nichtimmunologisch bedingte, monogenetisch verursachte Formen des Diabetes mellitus (MODY – Maturity Onset Diabetes of the Young) sind entweder dominant, rezessiv oder mitochondrial vererbt, können aber auch durch eine De-novo-Mutation bedingt sein. Die Gendefekte beziehen sich auf unterschiedliche β -Zell-Funktionen. Bis auf den MODY 2 (Mutation des Glukokinase Gens) sind die MODY-Formen auf Genmutationen von Transkriptionsfaktoren zurückzuführen. Unterschieden werden

bislang sieben MODY-Formen. Die häufigsten MODY-Typen sind MODY 1–3. Diese Formen sind autosomal-dominant. Während in England der MODY 3 mit 53% am häufigsten diagnostiziert wurde, gefolgt von MODY 2 (41%) und MODY 1 (5%) [Hattersley et al. 2006], war für den deutschsprachigen Raum bisher die Diagnose MODY 2 mit >40% die häufigste MODY-Form [Schober et al. 2009]. Weitere epidemiologische Angaben zum MODY siehe Kapitel 2.3.

9.2.1 Diagnostik des MODY

Empfehlung 9.9	Empfehlungsgrad
<p>Aufgrund der Bedeutung für Therapie und Langzeitprognose sollte die genetische Diagnose der häufigsten MODY-Formen (siehe Tabelle 8) bei begründetem Verdacht erfolgen. Vor einer genetischen Diagnostik muss eine Beratung und Aufklärung erfolgen.</p> <p>[Badenhoop et al. 2008 EK IV; Ellard et al. 2008 EK III]</p>	B

Die molekulare Diagnostik bei MODY kann in Einzelfällen die Abgrenzung vom Typ-1-Diabetes bei frühem Erkrankungsbeginn bzw. die Abgrenzung vom Typ-2-Diabetes bei wenig symptomatischer Erkrankung ermöglichen.

Ergibt die genetische Diagnostik den Nachweis einer bisher nicht beschriebenen Mutation, so kann deren biologische Relevanz für die Diabeteserkrankung im Einzelfall unklar bleiben.

Eine negative Familienanamnese für Diabetes schließt das Vorliegen eines MODY nicht aus, da ggf. bei den Angehörigen aufgrund milder Symptome keine Diagnose erfolgte. Klinisch besteht bei den MODY-Typen eine große Variabilität hinsichtlich der Ausprägung der Hyperglykämie, der Notwendigkeit einer Insulintherapie und der Entwicklung von Folgeerkrankungen [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Hattersley et al. 2006; Pearson et al. 2000 EK III; Stride et al. 2002 EK IIb].

Merkmale für MODY 3

- Auftreten des Diabetes bis zum frühen Erwachsenenalter, typischerweise bis 25 Jahre, in der Regel auch bei mindestens zwei der betroffenen Familienangehörigen,
- häufig Glukosurie bei Blutzuckerwerten unter 10 mmol/l (180 mg/dl) aufgrund der niedrigen Nierenschwelle,
- erhöhte Empfindlichkeit auf Sulfonylharnstoffe (in üblicher Dosierung), demzufolge Hypoglykämien trotz schlechter Stoffwechsellage,

Merkmale für MODY 2

- persistierender Nüchternblutzuckerwert ($> 5,5$ mmol/l bzw. > 100 mg/dl), über Monate oder Jahre stabil,
- HbA_{1c} -Wert in der Regel knapp über dem normalen Grenzwert, selten $> 7,5\%$,
- schwacher Anstieg des 2-Stunden-Werts im oGTT (bei ca. 2/3 der Patienten < 3 mmol/l bzw. 54 mg/dl),

Zu den klinischen Charakteristika der häufigsten MODY-Formen (MODY 1–3) siehe Tabelle 8.

Die Arbeitsgemeinschaft molekulare Diagnostik der DDG nennt als Voraussetzung für eine molekulare Diagnostik den fehlenden Nachweis von Antikörpern gegen GAD, IA-2 und/oder Inselzellen **und**

- geringen Insulinbedarf nach zwei Jahren Diabetesdauer ($< 0,5$ E/kg KG/Tag) oder
- Diabetes (Typ 1 oder Typ 2) bei mehreren Generationen in der Familie (drei Generationen) oder
- Diabetes ohne Übergewicht [Badenhoop et al. 2008 EK IV].

Die europäische MODY-Gruppe (MODY-Gruppe des European Molecular Genetics Quality Network) nennt in ihrer Praxisleitlinie ergänzende Merkmale für die häufigsten MODY-Typen. [Ellard et al. 2008 EK III]:

- im Hinblick auf die Abgrenzung zum Typ-2-Diabetes: Fehlen von ausgeprägter Adipositas oder nachgewiesener Insulinresistenz in den betroffenen Familien, Fehlen von Acanthosis nigricans, keine ethnische Zugehörigkeit mit hoher Prävalenz von Typ-2-Diabetes.

9.2.2 Therapie des MODY

Empfehlung 9.10	Empfehlungsgrad
Die Therapie des MODY soll sich nach dem vorliegenden MODY-Typ richten. [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Hattersley et al. 2006; Pearson et al. 2000 EK III; Stride et al. 2002 EK IIb].	A

Für die verschiedenen MODY-Typen gibt es unterschiedliche medikamentöse Therapieempfehlungen.

Therapie des MODY 2

MODY 2 Patienten bedürfen – insbesondere im Kindesalter – häufig keiner medikamentösen Therapie [Australasian

Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Hattersley et al. 2006 EK IV].

Therapie des MODY 3 und MODY 1

Einige Patienten mit MODY 3 können initial mit einer Ernährungstherapie behandelt werden. Bei hohen postprandialen Blutzuckerwerten und dem Risiko mikro- und makrovaskulärer Komplikationen sollten orale Antidiabetika eingesetzt werden. MODY 3 Patienten reagieren empfindlich auf Sulfonylharnstoffe, so dass eine sehr niedrige Dosis im Vergleich zu Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes ausreichend sein kann. Bei unzureichender Stoffwechselkontrolle kann mit Insulin behandelt werden, wo-

bei die Stoffwechselkontrolle häufig unter Sulfonylharnstoffen besser ist [Hattersley et al. 2006].

Patienten mit MODY 1 reagieren überwiegend ebenfalls sensitiv auf Sulfonylharnstoffe.

Gegebenenfalls sind MODY-Patienten von Insulin auf orale Antidiabetika umzustellen. Dabei ist eine intensive Begleitung der Patienten erforderlich [Shepherd et al. 2004].

Tabelle 8: Die häufigsten MODY Formen und ihre klinischen Charakteristika
(nach [Ellard et al. 2008 EK III; Hattersley et al. 2006])

MODY Typ (internationaler Anteil in Prozent); Erbgang	Alter (J.) bei Manifestation	Ausprägung der Hyperglykämie	Klinisches Bild
MODY 3 HNF-1 α (20–50 %) Autosomal-dominant	14 (4–18)	Stark hyperglykämisch	<ul style="list-style-type: none"> starker BZ-Anstieg im oGTT (>90 mg/dl), niedrige Nierenschwelle (häufige Glukosurie bei BZ-Werten <180 mg/dl (<10 mmol/l)), zunehmende Hyperglykämie mit dem Alter, Ansprechen auf Sulfonylharnstoffe
MODY 2 Glucokinase (20–50 %) Autosomal-dominant	10 (0–18)	Mild hyperglykämisch	<ul style="list-style-type: none"> oft Zufallsbefund, Nüchtern-BZ meist gering, erhöht zw. 99–144 mg/dl, (5,5–8 mmol/l), BZ-Anstieg im oGTT gering (um <63 mg/dl bzw. <3,5 mmol/l), im Alter keine BZ-Verschlechterung, selten mikro- oder makrovaskuläre Komplikationen, auch ohne medikamentöse Therapie
MODY 1 HNF-4 α (1–5 %) Autosomal-dominant	17 (5–18)	Deutlich hyperglykämisch	<ul style="list-style-type: none"> Ähnlich wie HNF-1α aber Nierenschwelle normal, Ansprechen auf Sulfonylharnstoffe

9.3 Neonataler Diabetes mellitus (NDM)

Eine Sonderform des genetisch bedingten Diabetes ist der neonatale Diabetes mellitus (NDM) und derjenige Diabetes, der in den ersten sechs Lebensmonaten auftritt. Klinisch werden zwei Subgruppen unterschieden, der transiente (TNDM) und der per-

manente (PNDM) neonatale Diabetes mellitus. Zur Diagnostik bei neonatalem Diabetes bzw. Diabetesmanifestation bis zum einschließlich sechsten Lebensmonat siehe Tabelle 9.

9.3.1 TNDM

Der TNDM ist die häufigste Form des neonatalen Diabetes. TNDM ist oft mit einer Anomalie der Imprinting-Region des Chromosoms 6q24 assoziiert, aber auch mit bestimmten ABCC8 (SUR1)- und selten KCNJ11 (Kir6.2)-Genmutationen [Flanagan et al. 2007 EK IIb-III].

Gewöhnlich tritt der TNDM in der ersten Lebenswoche auf.

Klinisch findet sich häufig ein Geburtsgewicht < der zweiten Perzentile, bei 30 % der Fälle besteht eine Makroglossie, im Median tritt nach ca. zwölf Wochen eine komplette Remission ein [Temple et al. 2000 EK III]. Bei ca. 50 % der Fälle tritt jedoch im späteren Kindesalter der Diabetes mellitus erneut auf [Temple et al. 2002 EK IV].

9.3.2 Häufige Formen des PNDM

Die häufigste Ursache des PNDM (26–30 %) sind aktivierende Mutationen des KCNJ11-Gens, welches für die KIR6.2 Untereinheit des Kaliumkanals der β -Zelle kodiert [Ellard et al. 2007; Flanagan et al. 2006 EK IIb-III]. Auch das seltene ‚DEND-Syndrom‘ ist mit KCNJ11-Mutationen assoziiert. Das DEND-Syndrom (Developmental Delay, Epilepsy, Neonatal Diabetes) ist zusätzlich zum Diabetes charakterisiert durch eine Entwicklungsverzögerung mit Epilepsie.

Diagnostik des PNDM

Differentialdiagnostisch kann der PNDM auch durch das Fehlen des Pankreas verursacht sein. Hierfür lagen 2005 14 Fallberichte in der internationalen Literatur vor [Baumeister et al. 2005 EK

III]. Die nach der Literatur zweithäufigste Ursache des PNDM sind Mutationen des Insulingens. Diese wurden in der größten vorliegenden Studienkohorte von 279 Patienten mit PNDM in insgesamt 12 % gefunden [Edghill et al. 2008 EK III].

Aktivierende Mutationen des ABCC8-Gens, das die SUR1 Untereinheit des Kaliumkanals kodiert, führen ebenfalls zum PNDM. Diese Mutationen machen etwa 12–15 % des PNDM aus, der nicht durch KCNJ11 bedingt ist [Babenko et al. 2006 EK III; Klupa et al. 2008 EK III].

III]. Vor der Durchführung einer Genanalyse sollte deshalb eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens erfolgen, um Vorhandensein und Größe des Pankreas zu ermitteln.

Empfehlung 9.11	Empfehlungsgrad
Bei ätiologisch nicht geklärtem neonatalen Diabetes mellitus und bei Diabetes mellitus, der sich bis zum 6. Lebensmonat manifestiert, sollte eine molekulargenetische Analyse durchgeführt werden, da sie entscheidende therapeutische Konsequenzen haben kann. <i>[Babenko et al. 2006 EK III; Flanagan et al. 2006 EK IIb-III; Klupa et al. 2008 EK III]</i>	B

Eine KCNJ11-Genanalyse an 239 Kindern aus 39 Ländern mit einer Diabeteserstdiagnose bis zum zweiten Lebensjahr war lediglich bei Kindern mit einer Erstmanifestation innerhalb der ersten 26 Wochen positiv. Die Autoren schlussfolgerten deshalb, dass eine Genanalyse auf KCNJ11 bis zu einem Erstmanifestationsalter von sechs Monaten sinnvoll ist [Flanagan et al. 2006 EK IIb-III]. Klinisch tritt der PNDM bei KCNJ11-Mutationen häufig mit ausgeprägter Hyperglykämie (> 500 mg/dl) und Ketoazidose auf [Gloyn et al. 2004 EK III; Pearson et al. 2006 EK III]. Die Mutation des Insulingens wird fast ausschließlich im ersten Lebensjahr, selten auch später klinisch manifest [Bonfanti et al.

2009; Colombo et al. 2008 EK III; Edghill et al. 2008 EK III; Polak et al. 2008 EK III; Stoy et al. 2007 EK III]. Ein Screening auf Insulingenmutation kann bei einer Diabetesmanifestation unklarer Genese bis zum ersten Lebensjahr durchgeführt werden. Der Nachweis der Mutation hat keinen Einfluss auf die medikamentöse Therapie.

Mutationen des ABCC8-Gens werden ebenfalls in den ersten Lebensmonaten, selten auch später manifest [Babenko et al. 2006 EK III; Klupa et al. 2008 EK III]. Zur Differentialdiagnose seltener genetisch bedingter PNDM-Formen siehe Kapitel 9.3.3.

Therapie des PNDM

Empfehlung 9.12	Empfehlungsgrad
Initial soll bei PNDM immer eine Insulintherapie erfolgen. Bei Vorliegen relevanter Mutationen des KCNJ11- oder des SUR1- Gens sollte die Therapie auf Sulfonylharnstoffe umgestellt werden. <i>[Hattersley et al. 2006 EK IV; Pearson et al. 2006 EK III]</i>	A

Die Umstellung von Kindern mit PNDM aufgrund einer KCNJ11- oder SUR1-Mutation auf Sulfonylharnstoffe kann nach einem Protokoll der Internationalen Arbeitsgruppe für Neonatalen Diabetes durchgeführt werden. Die Umstellung soll bei schnellerer Dosissteigerung stationär erfolgen und kann bei langsamerer Steigerung ambulant durchgeführt werden. Auf der Gewichtsbasis von Erwachsenen ist oft eine bis zu zehnfache Dosis mit 3–4 Gaben pro Tag erforderlich (Protokoll zur Umstellung siehe Kapitel 10.3).

Inzwischen sind zahlreiche Kinder erfolgreich von Insulin auf Sulfonylharnstoffe umgestellt worden. Nach erfolgreicher Umstellung kann im Verlauf eine Reduktion der Sulfonylharnstoffdosis möglich sein. Häufig hat sich die Stoffwechsellage verbessert, ohne dass schwere Hypoglykämien aufgetreten sind [Pearson et al. 2006 EK III; Sagen et al. 2004 EK III; Stanik et al. 2007; Zung et al. 2004 EK III]. Auch im Langzeitverlauf erscheint die Therapie nach ersten Ergebnissen effektiv und sicher [Wagner et al. 2009]. Weitere Informationen sind unter www.diabetesgenes.org oder www.mody.no erhältlich.

9.3.3 Weitere Formen des genetisch bedingten PNDM

Andere monogenetische Formen des PNDM, wie z. B. die komplette Glukokinasedefizienz, das Wolcott-Rallison-Syndrom (EIF2AK3-Genmutation) oder das IPEX-Syndrom (FOXP3-Mutation) treten deutlich seltener auf [Edghill et al. 2008 EK III; Hattersley et al. 2006].

Zu den seltenen genetischen Syndromen, die mit einem Diabetes mellitus assoziiert sind, gehören Mutationen im IPF-1-Gen (MODY 4), Nierenzysten und Diabetes bei Mutation von HNF-1b (MODY 5), mitochondrialer Diabetes, Insulinresistenzsyndrome wie Typ 1 Insulinresistenz, Leprechaunismus, Rabson-Mendenhall-Syndrom, Lipoatrophie und andere genetische Syndrome wie das Wolfram-Syndrom (Diabetes insipidus, Diabetes

mellitus, Optikusatrophie, Taubheit) und das Rogers-Syndrom (Thiamine-responsive megaloblastic anemia).

Bei entsprechendem klinischem Bild kann die Bestimmung der exokrinen Pankreasfunktion (Elastase im Stuhl) und der diabetespezifischen Autoantikörper (GAD, IA2, ICA, IAA) sinnvoll sein. Diese Bestimmungen können Hinweise auf genetische Syndrome geben. Das IPEX-Syndrom (immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) weist z. B. eine eingeschränkte exokrine Pankreasfunktion auf, bei in der Regel positiven diabetespezifischen Antikörpern [Hattersley et al. 2006].

Tabelle 9: Neonataler Diabetes – diagnostisches Vorgehen

Diagnostisches Vorgehen bei Diabetesmanifestation bis zum 6. Lebensmonat, ggf. bis zum 1. Lebensjahr
1. Ausschluss einer Pankreasinsuffizienz <ul style="list-style-type: none"> • Sonographie zum Ausschluss einer Pankreasaplasie • Bestimmung der Elastase im Stuhl zum Ausschluss einer exokrinen Insuffizienz
2. Falls Sonographie unauffällig oder nicht beurteilbar: Bestimmung diabetespezifischer Autoantikörper (GAD, IA2, ICA, IAA)
3. Falls Sonographie unauffällig oder nicht beurteilbar, Autoantikörper negativ und Elastase im Stuhl o. B.: molekulargenetische Analysen zur Differentialdiagnose von: <ul style="list-style-type: none"> • Anomalien des Chromosoms 6q24 (TNDM), • Mutationen des KCNJ11-Gens (PNDM, TNDM), • Mutationen des ABCC8-Gens (PNDM, TNDM), • Mutationen des Insulins (PNDM).
4. Bei verminderter Elastase im Stuhl und negativer molekulargenetischer Analyse bezüglich Chromosom 6q24, KCNJ11, ABCC8 und Insulins sowie negativen oder positiven Autoantikörpern: Untersuchung auf seltenere genetische Erkrankung/genetisches Syndrom (siehe Kapitel 9.3.3 „Weitere Formen des genetisch bedingten PNDM“)

9.4 Diabetes bei cystischer Fibrose

Der Diabetes bei cystischer Fibrose (CFRD) ist vom Typ-1- und Typ-2-Diabetes zu unterscheiden. Es findet sich eine deutlich eingeschränkte Insulinsekretion, wobei die Insulinsensitivität meist nur bei akuter Exazerbation der Grunderkrankung eingeschränkt ist. Mikrovaskuläre Komplikationen treten eher seltener auf [Andersen et al. 2006 EK III; Schwarzenberg et al. 2007 EK III; van den Berg et al. 2008 EK III]. Für das Auftreten makrovaskulärer Komplikationen gibt es bisher keine gesicherte Evidenz, es liegt nur eine Einzelfallbeschreibung vor [Schlesinger et al. 1997 EK III].

Die Todesursache ist nicht wie beim Typ-1- und Typ-2-Diabetes kardiovaskulär oder Folge einer Nephropathie, sondern pulmonal durch die Grunderkrankung bedingt. Das Auftreten von CFRD ist mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion sowie schlechterem Ernährungsstatus und kürzerem Gesamtüberleben korreliert [Koch et al. 2001 EK III; Lanng et al. 1992 EK III; Milla et al. 2000 EK III].

Früherkennung und Diagnostik des Diabetes bei cystischer Fibrose

Empfehlung 9.13	Empfehlungsgrad
Da Diabetes bei cystischer Fibrose klinisch oft schwer zu erkennen ist, sollten Kinder mit cystischer Fibrose ab dem 10. Lebensjahr jährlich einen oralen Glukosetoleranztest erhalten. [Lanng et al. 1994 EK IIb-III]	B

Bei cystischer Fibrose beginnen die Blutglukoseveränderungen mit einer intermittierenden postprandialen Hyperglykämie, gefolgt von einer gestörten Glukosetoleranz mit und ohne Nüchternhyperglykämie. Eine normale Glukosetoleranz im oGTT schließt eine abnormale postprandiale Hyperglykämie nicht immer zuverlässig aus; insbesondere, wenn mehr als 75 g Kohlenhydrate in einer Mahlzeit verzehrt werden. Bei unauffälligem oder grenzwertigem oGTT und weiterhin bestehendem klinischem Verdacht auf CFRD können

zusätzlich BZ-Messungen (prä- und 2-Stunden-postprandial und ggf. nach der Hälfte der Applikation einer nächtlichen Sondennahrung) weitere hilfreiche Informationen geben [O'Riordan et al. 2008]. Aufgrund der bestehenden Grunderkrankung sind die Symptome eines beginnenden Diabetes klinisch häufig nicht gut abzugrenzen. Kinder unter dem zehnten Lebensjahr erkranken selten an CFRD [Lanng et al. 1994 EK IIb-III].

Therapie des Diabetes bei cystischer Fibrose

Empfehlung 9.14	Empfehlungsgrad
a. Bei gesicherter Diabetesdiagnose soll eine Behandlung des CFRD eingeleitet werden. [Dobson et al. 2002; Lanng et al. 1994 EK IIb-III; Nousia-Arvanitakis et al. 2001 EK III; Rolon et al. 2001 EK III].	A
b. Zur Therapie bei CF-bedingtem Diabetes soll Insulin eingesetzt werden. Für den Einsatz oraler Antidiabetika liegt derzeit keine ausreichende Evidenz vor. [O'Riordan et al. 2008]	A

Fallserien zeigen, dass sich die Lungenfunktion bereits bei Vorliegen einer Glukosetoleranzstörung verschlechtert [Milla et al. 2000 EK III]. Eine frühzeitige Therapie des CFRD kann zu einer Verbesserung der Lungenfunktion und des Ernährungsstatus führen. [Dobson et al. 2002; Lanng et al. 1994 EK IIb-III; Nousia-Arvanitakis et al. 2001 EK III; Rolon et al. 2001 EK III]. Es wird derzeit deshalb diskutiert, die Behandlung bereits bei Vorliegen

einer gestörten Glukosetoleranz zu beginnen. Dieses Vorgehen ist aber noch kein Standard.

Der CFRD kann hohe Blutglukoseschwankungen zeigen, die durch Lungeninfektionen oder andere Infektionen mit erhöhtem Energieverbrauch, unzureichende Energieaufnahme und Glukagonsekretion sowie gastrointestinale Veränderungen bedingt sind.

Empfehlung 9.15	Empfehlungsgrad
Bei Vorliegen einer cystischen Fibrose soll auch nach Diagnose eines Diabetes eine hochkalorische, fettreiche Diät durchgeführt werden. Eine Kalorienreduktion ist kontraindiziert. [O'Riordan et al. 2008]	A

Im Unterschied zu den für Typ-1- und Typ-2-Diabetes geltenden Ernährungsempfehlungen benötigen CFRD-Patienten ca. 120 % (oder mehr) der empfohlenen Kalorien für die jeweilige Alters-

gruppe. Der Fettanteil sollte ca. 40 % betragen, der Proteinanteil sollte bei ca. 20 % liegen [O'Riordan et al. 2008].

10. Anhang

10.1 Protein- und Fettzufuhr für Kinder bis vier Jahre

Im Folgenden sind die altersbezogenen Referenzwerte für Fett und Eiweiß nach der Deutschen Gesellschaft für Ernährung

aufgeführt [Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) et al. 2008 EK IV]

Fett

Tabelle 10: Richtwerte für die Fettzufuhr bis vier Jahre

Alter	Fett % der Energie
Säuglinge	
0 bis 4 Monate	40–45
4 bis unter 12 Monate	35–45
Kinder	
1 bis unter 4 Jahre	30–40

Essenzielle Fettsäuren

Tabelle 11: Empfohlene Zufuhr essenzieller Fettsäuren bis 4 Jahre

Alter	Essenzielle Fettsäuren % der Energie	
	Linolsäure (n-6)	α-Linolensäure (n-3) ¹
Säuglinge		
0 bis 4 Monate	4,0	0,5
4 bis unter 12 Monate	3,5	0,5
Kinder		
1 bis unter 4 Jahre	3,0	0,5

¹ Hierbei handelt es sich um Schätzwerte

Protein

Tabelle 12: Empfohlene Zufuhr an Protein bis 4 Jahre

Alter	Protein					
	g/kg ¹ /Tag		g/Tag		g/MJ ² (Nährstoffdichte)	
	m	w	m	w	m	w
Säuglinge						
0 bis unter 1 Monat	2,7		12	12	6,0	6,3
1 bis unter 2 Monate	2,0		10	10	5,0	5,3
2 bis unter 4 Monate	1,5		10	10	5,0	5,3
4 bis unter 6 Monate	1,3		10	10	3,3	3,4
6 bis unter 12 Monate	1,1		10	10	3,3	3,4

Fortsetzung Tabelle 12: Empfohlene Zufuhr an Protein bis 4 Jahre

Alter	Protein					
	g/kg ¹ /Tag		g/Tag		g/MJ ² (Nährstoffdichte)	
	m	w	m	w	m	w
Kinder						
1 bis unter 4 Jahre	1,0		14	13	3,0	3,0
4 bis unter 7 Jahre	0,9		18	17	2,8	2,9
7 bis unter 10 Jahre	0,9		24	24	3,0	3,4
10 bis unter 13 Jahre	0,9		34	35	3,6	4,1
13 bis unter 15 Jahre	0,9		46	45	4,1	4,8
Jugendliche und Erwachsene						
15 bis unter 19 Jahre	0,9	0,8	60	46	5,7	5,4

¹ Bezogen auf das Referenzgewicht; ² Berechnet für Jugendliche und Erwachsene mit überwiegend sitzender Tätigkeit (PAL-Wert 1,4)

10.2 Inhalte der Diabetesschulung

Die Schulungsdauer bzw. Anzahl der Schulungen sollen flexibel gestaltet werden unter Berücksichtigung der individuellen Aufnahme- und Lernfähigkeit.

Tabelle 13: Initialschulung nach Manifestation für Eltern/entsprechend für Jugendliche

Initialschulung nach Manifestation für Eltern/entsprechend für Jugendliche:
<ul style="list-style-type: none"> • Physiologie/Pathophysiologie des Diabetes, • Unterstützung bei der emotionalen Bewältigung der Diagnose und Akzeptanz der Erkrankung, ggf. Abbau von Schuldgefühlen, • Grundlagen der Insulintherapie mit differenzierter Basal- und Prandialinsulinsubstitution, • praktische Fertigkeiten zur Durchführung der Insulintherapie (Umgang mit Blutzucker-Stix, Spritzen, Insulinpumpe), • Grundlagen einer ausgewogenen Ernährung, Blutzuckerwirksamkeit der Nahrungsbausteine, • Abstimmung der Insulintherapie auf die Kohlenhydrataufnahme und mit passender Insulintherapie, • Stoffwechselselbstkontrollen und Beurteilung der Qualität der Stoffwechseleinstellung, • Hypo- und Hyperglykämien vermeiden, erkennen und behandeln, • Insulintherapie in besonderen Situationen (körperliche Aktivität, Krankheit etc.), • Therapieziele, • Folgekomplikationen, • gesetzliche und soziale Hilfen, • weitere altersspezifische Themen je nach Alter des Kindes im Rahmen der Initialschulung oder in einer weiteren Einzel- oder Folgeschulung im weiteren Verlauf.

Tabelle 14: Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Klein- und Vorschulkindern**Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Klein- und Vorschulkindern:**

- Hypoglykämieanzeichen bei Kindern, die sich selbst noch nicht zuverlässig über ihr Befinden äußern können,
- Risiken durch Hypoglykämien in dieser Altersgruppe,
- ausgewogene Ernährung bei Kleinkindern und Umgang mit Süßigkeiten,
- Therapieanpassung und Ernährung bei den in dieser Altersgruppe häufigen Infekten,
- elterliches Verhalten und Erleben (Schuldgefühle), wenn sich Kleinkinder der Behandlung widersetzen,
- soziale Integration der Kinder in Spielkreisen oder Kindergärten,
- Unterstützung der erheblich geforderten Mütter innerhalb und außerhalb der Familie,
- die Situation von Geschwisterkindern als „Schattenkinder“,
- Informationen für Betreuer (Erzieher).

Tabelle 15: Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Klein- und Vorschulkindern**Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Schulkindern:**

- ausgewogene Ernährung, Süßigkeiten, Essen bei Freunden,
- Anpassung der Therapie an körperliche Aktivität,
- soziale Integration in Schule und Freizeit (Sportverein, Kindergruppen, Klassenfahrten, Kindergeburtstage),
- Freunde über Diabetes informieren,
- Sicherheit für Kinder außerhalb elterlicher Kontrolle,
- Diabetesschulung der Kinder zu Hause,
- Selbstständigkeit von Kindern unterstützen,
- Überforderung vermeiden,
- Umgang mit diabetesspezifischen familiären Konfliktsituationen,
- Umgang mit Stoffwechselkontrollen im Familienalltag,
- Informationen für Betreuer (Lehrer).

Tabelle 16: Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Jugendlichen**Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Jugendlichen:**

- Aufteilung der Therapieverantwortung in der Familie,
- Förderung der Selbstständigkeit und Unabhängigkeit des Jugendlichen,
- Einflüsse der Pubertät auf den Stoffwechsel und das Denken der Jugendlichen,
- Umgang mit diabetesspezifischen familiären Konflikten,
- Nikotin-, Alkohol- und Drogenkonsum.

Tabelle 17: Zusätzliche Schulungsinhalte für Jugendliche**Zusätzliche Schulungsinhalte für Jugendliche:**

- Eltern in die Therapieverantwortung einbeziehen,
- Selbstständigkeit in der Diabetestherapie entwickeln,
- Einflüsse der Pubertät auf den Stoffwechsel,
- Freunde über Diabetes informieren,
- Training von Problemlösestrategien für besondere Situationen (Sport, Reisen, Krankheit, Konflikte, seelische Krisen, Motivationstief, etc.),
- altersgemäße Therapieziele und Auseinandersetzung mit dem Risiko für Folgekomplikationen,
- Gewichtsregulation bei Diabetes,
- Nikotin-, Alkohol- und Drogenkonsum,
- Schule, Studium und Berufswahl,
- Verhütung, Schwangerschaft, Vererbung des Diabetes und persönliche Zukunftspläne,
- Übergang von der pädiatrischen in die internistische Langzeitbetreuung inkl. Kontrolluntersuchungen.

Tabelle 18: Initialschulung nach Manifestation für ca. 6–12-jährige Kinder**Initialschulung nach Manifestation für ca. 6–12-jährige Kinder:**

- Symptome und Diagnose kindgemäß erklären, ggf. Abbau von Schuldgefühlen,
- erste praktische Fertigkeiten zur Durchführung der Insulintherapie vermitteln und üben,
- kindgemäße Ernährungsregeln erklären und üben,
- Stoffwechselselbstkontrollen durchführen und interpretieren,
- Hypo- und Hyperglykämien vermeiden, ggf. erkennen und behandeln,
- Integration des Diabetes in der Schule, beim Sport und anderen Aktivitäten,
- Diabetes anderen Kindern erklären,
- Therapie mit den Eltern gemeinsam gestalten und ggf. Hilfe holen.

10.3 Referenzwerte für Ruhe- und 24-Stunden-blutdruckmessung

Tabelle 19: Normwerte für die Gelegenheitsblutdruckmessung bei Kindern und Jugendlichen
nach [de Man et al. 1991 EK IIb]

cm	Jungen systolisch				Jungen diastolisch				Mädchen systolisch				Mädchen diastolisch			
	50.	75.	90.	95.	50.	75.	90.	95.	50.	75.	90.	95.	50.	75.	90.	95.
95	96	104	110	114	52	59	64	66	95	104	111	112	51	59	64	6
100	97	105	111	114	52	61	65	70	96	104	111	112	53	61	66	70
105	99	106	112	114	53	61	65	71	98	104	111	114	53	61	66	70
110	99	107	113	115	54	61	67	72	98	105	111	114	54	62	67	71
115	101	108	113	119	57	63	70	73	100	107	113	116	56	63	69	72
120	103	109	115	120	58	64	71	73	101	109	114	119	57	64	71	73
125	103	110	116	121	57	64	71	74	102	110	114	120	58	65	72	74
130	104	111	117	121	58	65	71	74	105	111	118	124	58	65	72	75
135	106	112	120	125	59	66	72	74	106	113	121	124	59	66	73	75
140	107	113	121	125	58	66	72	75	107	114	122	125	60	66	73	75
145	108	116	123	126	60	67	73	76	109	116	124	127	59	66	73	76
150	111	117	123	129	61	68	73	78	112	119	125	131	61	68	74	76
155	113	120	128	132	61	68	74	77	114	121	127	134	61	69	74	76
160	116	123	133	136	60	68	74	78	116	124	131	136	63	70	75	78
165	120	127	136	142	63	70	77	81	117	124	132	136	64	71	76	80
170	124	132	140	146	63	72	77	81	118	126	132	136	65	71	77	80
175	126	134	143	148	64	72	78	82	119	127	134	141	66	71	77	82
180	128	136	147	152	67	74	81	84	124	136	140	150	74	82	87	88

Tabelle 20: Normwerte für die 24h-Blutdruckmessung bei Kindern und Jugendlichen nach [Wühl et al. 2002 EK IIb]

Boys Height (cm)	Systolic BP				Diastolic BP			
	Day		Night		Day		Night	
	90th pct	95th pct	90th pct	95th pct	90th pct	95th pct	90th pct	95th pct
120	120.6	123.5	103.7	106.4	79.1	81.2	61.9	64.1
125	121.0	124.0	104.9	107.8	79.3	81.3	62.2	64.3
130	121.6	124.6	106.3	109.5	79.3	81.4	62.4	64.5
135	122.2	125.2	107.7	111.3	79.3	81.3	62.7	64.8
140	123.0	126.0	109.3	113.1	79.2	81.2	62.9	65.0
145	124.0	127.0	110.7	114.7	79.1	81.1	63.1	65.2
150	125.4	128.5	111.9	115.9	79.1	81.0	63.3	65.4
155	127.2	130.2	113.1	117.0	79.2	81.1	63.4	65.6
160	129.2	132.3	114.3	118.0	79.3	81.3	63.6	65.7
165	131.3	134.5	115.5	119.1	79.7	81.7	63.7	65.8
170	133.5	136.7	116.8	120.2	80.1	82.2	63.8	65.9
175	135.6	138.8	118.1	121.2	80.6	82.8	63.8	65.9
180	137.7	140.9	119.2	122.1	81.1	83.4	63.8	65.8
185	139.8	143.0	120.3	123.0	81.7	84.1	63.8	65.8

Fortsetzung Tabelle 20: Normwerte für die 24h-Blutdruckmessung bei Kindern und Jugendlichen

Girls Height (cm)	Systolic BP				Diastolic BP			
	Day		Night		Day		Night	
	90th pct	95th pct	90th pct	95th pct	90th pct	95th pct	90th pct	95th pct
120	118.5	121.1	105.7	109.0	79.7	81.8	64.0	66.4
125	119.5	122.1	106.4	109.8	79.7	81.8	63.8	66.2
130	120.4	123.1	107.2	110.6	79.7	81.8	63.6	66.0
135	121.4	124.1	107.9	111.3	79.7	81.8	63.4	65.8
140	122.3	125.1	108.4	111.9	79.8	81.8	63.2	65.7
145	123.4	126.3	109.1	112.5	79.8	81.8	63.0	65.6
150	124.6	127.5	109.9	113.1	79.9	81.9	63.0	65.5
155	125.7	128.5	110.6	113.8	79.9	81.9	62.9	65.5
160	126.6	129.3	111.1	114.0	79.9	81.9	62.8	65.4
165	127.2	129.8	111.2	114.0	79.9	81.9	62.7	65.2
170	127.5	130.0	111.2	114.0	79.9	81.8	62.5	65.0
175	127.6	129.9	111.2	114.0	79.8	81.7	62.3	64.7

Tabelle 21: Protokoll zur Umstellung auf Sulfonylharnstoffe bei PNDM

Protokoll zur Umstellung auf Sulfonylharnstoffe bei PNDM (nach [Pearson et al. 2006 EK III])**a) Schnelle Einstellung – nur stationär!**

Startdosis: 0,2 mg/kg KG verteilt auf 2 Dosen

Tägliche Steigerung um 0,2 mg/kg KG

b) langsame Einstellung – auch ambulant möglich

Startdosis: 0,1 mg/kg KG verteilt auf 2 Dosen täglich

Steigerung pro Woche um 0,1 mg/kg KG

Die Dosis wird gesteigert bis die Unabhängigkeit von Insulin erreicht ist oder die Sulfonylharnstoffdosis mindestens bei 0,8 mg/kg KG liegt.

Laut Literatur wurden bei erfolgreichen Umstellungen 0,05 bis 1,5 mg/kg KG täglich Sulfonylharnstoffe benötigt. Bei nicht erfolgreicher Therapieumstellung lag der Range bei 0,8 bis 2,28 mg/kg KG Sulfonylharnstoff.

Nach erfolgreicher Umstellung kann im Verlauf eine Reduktion der Sulfonylharnstoffdosis möglich sein.

Das detaillierte Umstellungsprotokoll ist zu finden in:

„Switching from Insulin to Oral Sulfonylureas in Patients with Diabetes Due to Kir6.2 Mutations“; Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, Ashcroft FM, Klimes I, Codner E, Iotova V, Slingerland AS, Shield J, Robert JJ, Holst JJ, Clark PM, Ellard S, Sovik O, Polak M, Hattersley AT (2006) [Pearson et al. 2006 EK III].

Der Volltext kann online unter www.nejm.org abgerufen werden.

11. Methodenreport

11.1 Adressaten der Leitlinie

Die folgenden Empfehlungen richten sich an alle Berufsgruppen, die Kinder und Jugendliche mit Diabetes sowie deren Familien be-

treuen und unterstützen, sowie an übergeordnete Organisationen (z. B. Krankenkassen), die mit der Erkrankung befasst sind.

11.2 Zielsetzung der Leitlinie

Die Zielsetzung der Leitlinie ist, Empfehlungen zu den spezifischen Gegebenheiten des Diabetes im Kindes- und Jugendalters zu geben und damit die Diagnostik und die Behandlung von

Kindern und Jugendlichen mit Diabetes zu verbessern. Ein Schwerpunkt neuer Information liegt bei dieser Aktualisierung auf Diabetesformen, die nicht autoimmun bedingt sind.

11.3 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Leitliniengruppe setzte sich zusammen aus Mitgliedern der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Diabetologie (AGPD) sowie einer Patientenvertreterin. Bei der ersten Konsensuskonferenz ergab sich die Notwendigkeit einer Nachbenennung eines Experten für Rehabilitation, da dieses Thema neu in die Leitlinie

aufgenommen wurde. Zu folgenden spezifischen Themen wurden externe Experten konsultiert (siehe externe Begutachtung):

- Diabetes und Schilddrüsenerkrankungen,
- Diabetes und Zöliakie,
- Diabetes bei cystischer Fibrose.

Benanntes Mitglied der Leitliniengruppe	Beruflicher Hintergrund/Qualifikation
Herr Prof. Dr. P.-M. Holterhus, Kiel	Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie, „Diabetologe DDG“
Herr PD Dr. P. Beyer, Oberhausen	Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie, „Diabetologe DDG“
Frau J. Bürger-Büsing, Kaiserslautern	Patientenvertreterin, Präsidentin des Deutschen Diabetiker Verbandes, Präsidentin des Bundes diabetischer Kinder und Jugendlicher (BdKJ)
Herr Prof. Dr. T. Danne, Hannover	Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie, „Diabetologe DDG“
Frau Dr. J. Etspüler, Hamburg	Fachärztin für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie, „Diabetologin DDG“
Frau Dr. B. Heidtmann, Hamburg	Fachärztin für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie, „Diabetologin DDG“
Herr Prof. Dr. R. W. Holl, Ulm	Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie, „Diabetologe DDG“
Frau. Prof. Dr. B. Karges, Aachen	Fachärztin für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie, „Diabetologin DDG“
Herr Prof. Dr. W. Kiess, Leipzig	Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie, „Diabetologe DDG“

Benanntes Mitglied der Leitliniengruppe	Beruflicher Hintergrund/Qualifikation
Frau PD Dr. I. Knerr, Erlangen	Fachärztin für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie, „Diabetologin DDG“
Frau Prof. Dr. O. Kordonouri, Hannover	Fachärztin für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie, „Diabetologin DDG“
Frau Prof. Dr. K. Lange, Hannover	Diplompsychologin, „Fachpsychologin Diabetes DDG“
Herr Dr. R. Lepler, Hamburg	Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie, „Diabetologe DDG“
Herr Dr. W. Marg, Bremen	Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie, Zusatzweiterbildung Ernährungsmedizin
Frau Dr. A. Näke, Dresden	Fachärztin für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie
Herr PD Dr. A. Neu, Tübingen	Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie, „Diabetologe DDG“
Frau M. Petersen, Lübeck	Diabetesberaterin
Herr Dipl.-Psych. A. Podeswik, Augsburg	Diplompsychologe
Frau Dr. S. von Sengbusch, Lübeck	Fachärztin für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Diabetologin (ÄK SH), „Diabetologin DDG“, Master of Public Health
Herr Dr. R. Stachow, Westerland	Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung pädiatrische Pneumologie und Allergologie, „Diabetologe DDG“, Vertreter der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Rehabilitation und Prävention (DGpRP)
Frau Dr. V. Wagner, Rostock	Fachärztin für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie, „Diabetologin DDG“
Herr Dr. R. Ziegler, Münster	Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie, „Diabetologe DDG“

11.4 Patientenbeteiligung

Durch den Leitlinien-Koordinator Herrn Professor Holterhus wurde Frau Bürger-Büsing, Präsidentin des Bundes diabetischer Kinder und Jugendlicher/Präsidentin des Deutschen Diabetiker

Verbandes, als Patientenvertreterin vorgeschlagen. Frau Bürger-Büsing nahm die Aufgabe an und war direkt in die Leitlinien-Erstellung eingebunden.

11.5 Fragestellungen und Gliederung

Für die Aktualisierung der Leitlinie wurden bereits adressierte Themen detaillierter dargestellt.

Darüber hinaus wurden folgende neue Themen einbezogen:

- Betreuung in Schulen/öffentlichen Einrichtungen,
- Betreuung beim Übergang ins junge Erwachsenenalter,
- Diabetesbehandlung bei Krankheit, körperlicher Aktivität/ Sport und Reisen,
- Rehabilitation,
- Behandlung von Langzeitkomplikationen und deren Risikofaktoren,

- Akutkomplikationen: hyperglykämisches hyperosmolares Syndrom,
- Diabetes bei cystischer Fibrose,
- Monogenetisch bedingter Diabetes (MODY) und
- genetisch bedingter neonataler Diabetes.

Aufgrund der inhaltlichen Änderungen wurde die Gliederung der Leitlinie angepasst und um entsprechende Unterpunkte erweitert.

11.6 Quellen, systematische Recherchen

11.6.1 Systematische Literaturrecherche 2004–2007

Für den Zeitraum von 2004 bis Ende 2007 erfolgte eine sensitive systematische Literaturrecherche in drei Schritten durch Herrn PD Dr. B. Richter.

1. systematische Recherche in Medline (OVID) und EMBASE 2004 bis Ende 2005 am 26.1.2006:
Treffer: n = 439
2. systematische Recherche in Medline (OVID) 2006 bis 4/2007 am 4.5.2007:
Treffer: n = 342
3. systematische Recherche in Medline (OVID) 4/2007 bis 12/2007 und in EMBASE 2006 bis 12/2007, systematische Recherche nach Cochrane Reviews 2005 bis 12/2007 am:
Treffer: n = 422 für Medline und EMBASE, n = 75 für Cochrane Reviews

Insgesamt ergab die Aktualisierungsrecherche n = 1 278 Treffer. Folgende Suchbegriffe für die Suche in Medline/Embase wurden verwendet:

Teil 1: Therapien

1. *Diabetes Mellitus/dh, dt, th [Diet Therapy, Drug Therapy, Therapy]
2. *Diabetic Diet/
3. *Insulin/tu [Therapeutic Use]
4. *Exercise Therapy/
5. *Patient Education as Topic/
6. (diabet\$ adj6 (therap\$ or treatment\$)).tw,ot.
7. diabet\$.tw,ot.
8. ((diet\$ or drug\$) and (therap\$ or treatment\$)).tw,ot.
9. 7 and 8
10. or/1–6
11. 9 or 10

Teil 2: Diabetes mellitus

12. exp Diabetes Mellitus/
13. exp Hypoglycemia/
14. diabet\$.tw,ot.
15. (IDDM or NIDDM or MODY or T1DM or T2DM).tw,ot.
16. (non insulin\$ depend\$ or noninsulin\$ depend\$ or non insulin?depend\$ or noninsulin?depend\$).tw,ot.
17. (insulin\$ depend\$ or insulin?depend\$).tw,ot.
18. hypoglyc?emia\$.tw,ot.
19. or/12–18
20. exp Diabetes Insipidus/
21. diabet\$ insipidus.tw,ot.
22. 20 or 21
23. 19 not 22
24. 11 and 23

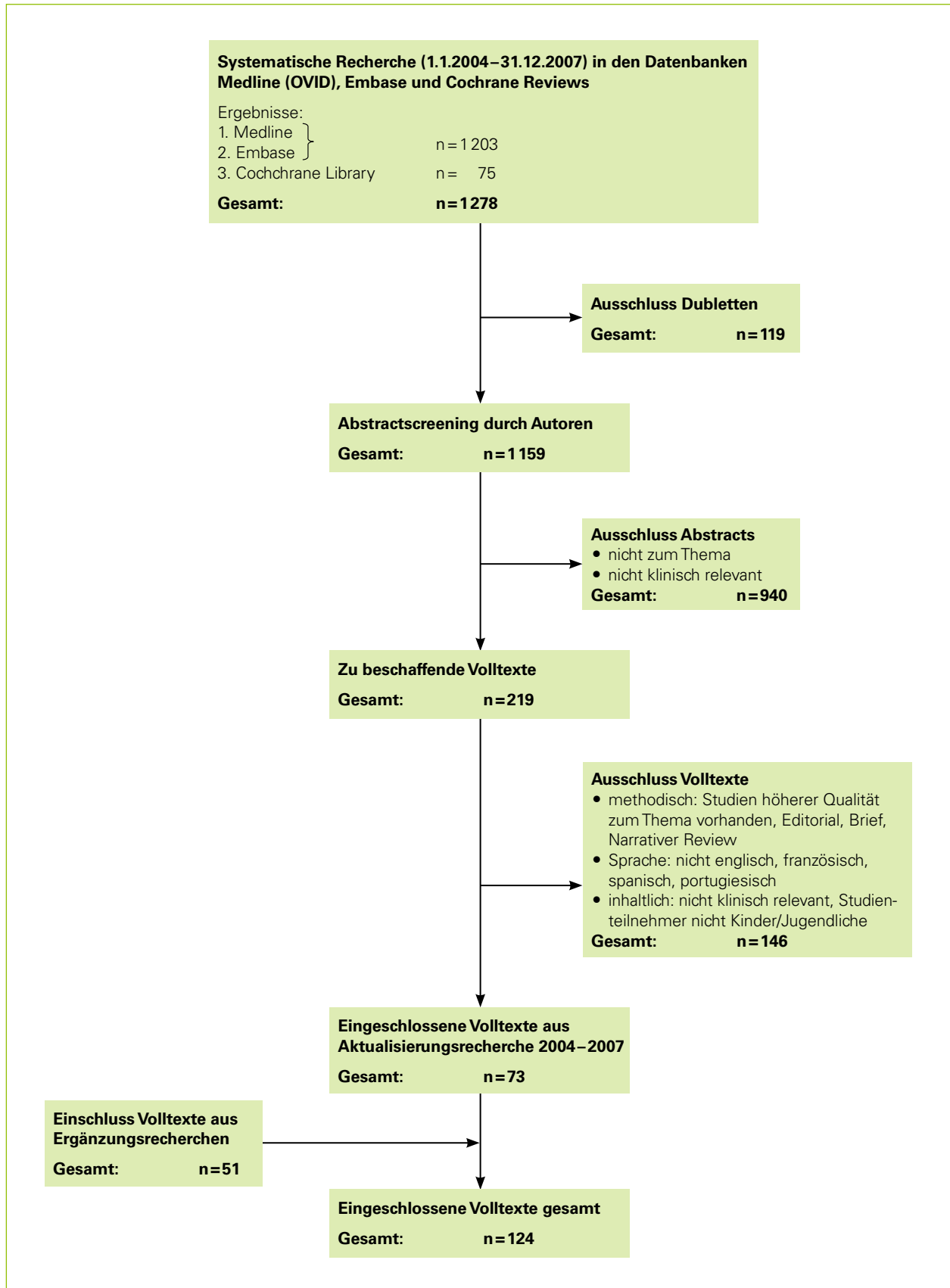
Bei der 2. und 3. Suche wurden weitere Einschränkungen in Bezug auf den Suchzeitraum vorgenommen.

Im nächsten Schritt erfolgte ein Screening der Abstracts durch einen Teil der Leitliniengruppe nach klinischer Relevanz.

Durch das ÄZQ wurden die als klinisch relevant erachteten Abstracts im Volltext methodisch bewertet und extrahiert, sowie thematisch zugeordnet.

Ein Ausschluss von Einzelstudien nach Methodikkriterien erfolgte nicht grundsätzlich, da sich für einige Themen der Kinder- und Jugenddiabetologie die Studienlage auf Fallberichte, bzw. Fallserien beschränkt. Wurden zu einem Thema randomisiert-kontrollierte Studien oder Kohortenstudien identifiziert, erfolgte zu diesem Thema in der Folge ein Ausschluss von Fallserien oder Fallberichten. Narrative Reviews als Form aggregierter Evidenz wurden ausgeschlossen.

Abbildung 3: Systematische Literaturrecherche 1/2004–12/2007



11.6.2 Ergänzende systematische Literaturrecherchen

Die Aktualisierungsrecherche wurde im Verlauf der Leitlinien-erstellung um Literaturrecherchen zu spezifischen Fragestellungen ergänzt.

Die ergänzenden Literaturrecherchen erfolgten in der Datenbank Medline (Pubmed).

Der Fokus bei der Suche lag auf aggregierter Evidenz (systematischen Reviews) und auf methodisch guten Studien, vorzugsweise

randomisiert-kontrollierte Studien. Für einige Fragestellungen war zum Zeitpunkt der Literatursuche bereits evident, dass die Studienlage sich auf Fallserien oder Fallberichte beschränken würde. In diesen Fällen wurde ohne methodische Einschränkung gesucht.

Das Kapitel 4.8 Rehabilitation wurde konsensbasiert ohne systematische Literaturrecherche erstellt.

1. zu Kapitel 4.1:

Am 4.12.2008 zur Frage der ambulanten versus stationären Betreuung bei Manifestation des Typ-1-Diabetes (ab 1.1.2004): Suchbegriffe: hospital AND (ambulant OR out-Patient) AND diabetes AND Type 1 AND (Randomized OR systematic review)

Treffer: n = 31

Eingeschlossene Volltexte nach Titel- und Abstractscreening: n = 1 systematischer Review [Clar et al. 2007 EK IIa-III]

2. zu Kapitel 4.2.

Am 17.12.2008 zur Frage des Effekts von Blutzuckerselbstkontrolle bei Typ-1-Diabetes (ab 01.01.2000, da bei Suchzeitraum ab 01.01.2004 kein relevanter Treffer zu Typ-1-Diabetes): Suchbegriffe: monitoring and blood and glucose and systematic AND review

Treffer: n = 69,

Eingeschlossene Volltexte nach Titel- und Abstractscreening: n = 1 systematischer Review [Coster et al. 2000 EK Ia]

3. zu Kapitel 4.3.

Am 17.1.2009 zur Frage der Schulung von Lehrern (ab 01.01.2000, da bei Suchzeitraum ab 01.01.2004 keine relevanten Treffer):

Suchbegriffe: diabetes AND school AND (teacher OR personnel) AND review

Treffer: n = 35

Eingeschlossene Volltexte nach Titel und Abstractscreening: n = 1 systematischer Review [Nichols et al. 2002 EK III]

4. zu Kapitel 4.3.

Am 4.12.2008 zur Frage des Übergangs von Jugendlichen in die Erwachsenenbetreuung (ab 01.01.2004):

Suchbegriffe: diabetes AND (adolescent OR adolescents) AND (transition OR transfer) AND care AND systematic review

Treffer: n = 11

Eingeschlossene Volltexte nach Titel- und Abstractscreening: n = 1 systematischer Review [Nakhla et al. 2008 EK III]

5. zu Kapitel 4.4:

Am 17.12.2008 zur Frage der sensorgestützten Insulintherapie (ab 01.01.2004):

Suchbegriffe: continuous AND glucose AND monitoring AND diabetes AND systematic AND review

Treffer : n = 7

Eingeschlossene Volltexte nach Titel- und Abstractscreening: n = 2 systematische Reviews [Chetty et al. 2008 EK Ia; Golicki et al. 2008 EK Ia]

6. zu Kapitel 4.4.:

Am 7.1.2009 zur Frage der sensorgestützten Therapie mit Echtzeitmonitoring (ab 01.01.2004):

Suchbegriffe: continuous AND real-time AND monitoring AND randomized and (child OR children OR adolescent OR adolescents)

Treffer: n = 5

Eingeschlossene Volltexte nach Titel- und Abstractscreening: n = 2 RCTs [Hirsch et al. 2008 EK Ib; Nichols et al. 2002 EK III; Tamborlane et al. 2008]. Ein weiterer Volltext wurde nach Durchsicht der Referenzen eingeschlossen [Deiss et al. 2006 EK Ib]

7. zu Kapitel 4.6 und Kapitel 5:

Für dieses Kapitel erfolgte eine Recherche am 07.03.2008 in folgenden Datenbanken/mit folgenden Trefferzahlen:

- Ovid MEDLINE(R) <2001 to March Week 3 2008> n = 592

- EMBASE <2001 to 2008 Week 13> n = 916

- Cochrane Library Issue 1/2008> n = 78

- PsychInfo <2001 to April Week 1 2008> n = 44

Suchbegriffe können im ÄZQ eingesehen werden.

Treffer gesamt: n = 1672

Eingeschlossene Volltexte nach Dublettenkontrolle, Titel- und Abstractscreening (ab 2004):

n = 21

8 zu Kapitel 6:

Am 8.1.2009 zur Frage der Therapie des Hirnödems bei diabetischer Ketoazidose mit Mannitol (ohne zeitliche Einschränkung):

Suchbegriffe: mannitol AND (oedema OR edema) AND ketoacidosis

Treffer: n = 25

Eingeschlossene Volltexte nach Titel- und Abstractscreening: n = 3 [Franklin et al. 1982 EK III; Roberts et al. 2001 EK III; Rosenbloom 1990]

Zur Therapie mit Mannitol lagen insgesamt n = 9 Fallberichte oder Fallserien (publiziert in englischer oder französischer Sprache) vor.

9. zu Kapitel 6:

Am 8.1.2009 zur Frage der Therapie des Hirnödems bei diabetischer Ketoazidose mit hypertoner Kochsalzlösung (ohne zeitliche Einschränkung):

Suchbegriffe: hypertonic AND saline AND (oedema OR edema) AND ketoacidosis

Treffer: n = 25

Eingeschlossene Volltexte nach Titel- und Abstractscreening
n = 1 systematischer Review

[Banks et al. 2008 EK III]

Zur Therapie mit hypertoner Kochsalzlösung lagen insgesamt
n = 3 Literaturstellen vor.

10. zu Kapitel 6:

Am 8.1.2009 zur Frage der Ursache von Mortalität bei Hirnödem/cerebraler Krise bei diabetischer Ketoazidose (ohne zeitliche Einschränkung):

Suchbegriffe: (oedema OR edema) AND ketoacidosis AND review

Treffer: n = 28

Eingeschlossene Volltexte nach Titel- und Abstractscreening
n = 1 systematischer Review [Levin 2008 EK III]

11. zu Kapitel 7:

Am 21.1.2009 zur Frage der Methoden für das Retinopathie-Screening (ab 1.1.2000, da keine relevanten Treffer ab 1.1.2004):

Suchbegriffe: retinopathy AND screening AND (effectiveness OR sensitivity OR specificity) AND (photography OR angiography) AND (systematic OR randomized)

Treffer: n = 75

Eingeschlossene Volltexte nach Titel- und Abstractscreening
n = 1 systematischer Review [Hutchinson et al. 2000 EK IIa]

Zusätzlich zitiert: 1 Kohortenstudie von 1997 [Danne et al. 1997].

12. zu Kapitel 9:

Am 9.1.2009 zur Frage der Häufigkeit von Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen (ab 01.01.2004):

Suchbegriffe: diabetes AND Type 2 AND (child OR children OR adolescent OR adolescents) AND (prevalence OR incidence) AND review

Treffer: n = 256

Eingeschlossene Volltexte nach Titel- und Abstractscreening:
n = 1 systematischer Review [Kempf et al. 2008 EK IIb-III]

13. zu Kapitel 9:

Am 12.2.2009 zur Frage der Häufigkeit und der Mutationen von permanentem neonatalem Diabetes (ab 01.01.2004):

Suchbegriffe: diabetes AND permanent AND (mutation OR mutations) AND (neonatal OR child OR children)

Treffer: n = 101

Eingeschlossene Volltexte nach Titel- und Abstractscreening
n = 9 Einzelstudien [Babenko et al. 2006 EK III; Bonfanti et al. 2009; Colombo et al. 2008 EK III; Edghill et al. 2008 EK III; Klupa et al. 2008 EK III; Polak et al. 2008 EK III; Stoy et al. 2007 EK III].

14. zu Kapitel 9

Am 9.1.2009 zur Frage der Häufigkeit von Pankreasaplasien (ab 01.01.2004):

Suchbegriffe: diabetes AND pancreas AND (agenesis OR aplasia) AND review

Treffer: n = 69

Eingeschlossene Volltexte nach Titel- und Abstractscreening:
n = 1 systematischer Review [Baumeister et al. 2005 EK III]

15. zu Kapitel 9:

Am 17.12.2008 zur Frage von mikro- oder makrovaskulären Komplikationen bei cystischer Fibrose (ohne zeitliche Beschränkung):

Suchbegriffe: a) cystic AND fibrosis AND diabetes AND complication* AND macrovascular

Treffer: n = 6

Eingeschlossene Volltexte nach Titel- und Abstractscreening
n = 0,

1 Abstract (Einzelfallbericht) aus Referenzen identifiziert [Schlesinger et al. 1997 EK III]

b) cystic AND fibrosis AND diabetes AND complication* AND microvascular

Treffer: n = 14

Eingeschlossene Volltexte nach Titel- und Abstractscreening
n = 3 Einzelstudien [Andersen et al. 2006 EK III; Schwarzenberg et al. 2007 EK III; van den Berg et al. 2008 EK III].

Weitere Literatur aus 2008 und 2009 zu nicht durch Ergänzungsforschungen bearbeiteten Themen wurde aufgenommen, wenn es sich um methodisch hochwertige Literatur (Metaanalysen, RCTs)

oder um Studien mit aktuellen epidemiologischen Angaben handelte. Darüber hinaus wurde ein Fallbericht aufgenommen als einzig verfügbare Quelle zu dem genannten Thema.

11.6.3 Systematische Leitlinienrecherche

Die systematische Leitlinienrecherche erfolgte im Juli 2008.

Folgende fachübergreifende oder fachspezifische Datenbanken wurden durchsucht.

11.6.3.1 Recherche in fachübergreifenden Leitliniendatenbanken

Tabelle 22: Recherche in fachübergreifenden Leitliniendatenbanken

Datenbankname	Trefferanzahl	Anz. relevanter Treffer	Anz. Dublettenkontrolle
AHRQ (Agency for Health Care Research and Quality), USA	0	0	0
AMA (Alberta Medical Association), CDN	0	0	0
AMA (American Medical Association), USA	0	0	0
AMA (Australian Medical Association), AUS	0	0	0
American College of Preventive Medicine, USA	0	0	0
Arzneimittelkommission der dt. Ärzteschaft, D	0	0	0
AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften), D	4	4	4
British Columbia Council on Clinical Practice Guidelines, USA	0	0	0
British Medical Association	0	0	0
Bundesärztekammer, D	0	0	0
Canadian Task Force on Preventive Health Care, CDN	0	0	0
CCGC (The Colorado Clinical Guidelines Collaborative), USA	0	0	0
CDC (Centers for Disease Control and Prevention), USA	0	0	0
CHSR (Centre for Health Services Research)/Univ. of Newcastle, GB	46	0	0
College of Physicians & Surgeons of Manitoba, CDN	0	0	0
CREST (Clinical Resource Efficiency Support Team)	10	1	1
DOH (Department of Health), GB	9	1	1
Equip	0	0	0
GAC (Guidelines Advisory Committee), CDN	19	2	2
G-I-N (Guidelines International Network), INT	Suche 1	5	0
	Suche 2	5	0
Group Health Northwest, USA	0	0	0
Health Canada LCDC (Laboratory Centre for Disease Control) STD-Guidelines, CDN	0	0	0
HCFA (Health Care Financing Administration), USA	0	0	0
HSTAT (Health Services Technology Assessment Texts), USA	77	2	2
Humana Quality Improvement, USA	0	0	0
ICSI (Institute for Clinical Systems Integration)	1	0	0
IHS (Institute of Health Sciences)/Univ. of Oxford, GB	0	0	0
Kaiser Permanente's Care Management Institute, USA	1	0	0
Medical Journal of Australia, AUS	0	0	0
Ministry of Health Singapore, SG	1	1	1
New Zealand Guidelines Group, NZ	0	0	0
NGC (National Guideline Clearinghouse)	90	4	4
NHMRC (National Health and Medical Research Council), AUS	2	2	2
NICE (National Institute for Clinical Excellence), GB	8	1	1
NIH (National Institutes of Health), USA	0	0	0
NLH (National Library of Health), GB	49	1	1
NSW Health, AUS	0	0	0
Paralyzed Veterans of America, USA	0	0	0
SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), GB	2	1	1
Universität Witten/Herdecke, D	0	0	0
Virtual Hospital, Univ. of Iowa, USA	2	0	0
VPQHC (Vermont Program for Quality in Health Care), CDN	1	1	1
WHO (World Health Organization)	13	0	0
Summe	345	31	21

11.6.3.2 Recherche in fachspezifischen Leitliniendatenbanken

Tabelle 23: Recherche in fachspezifischen Leitliniendatenbanken

Datenbankname	Treffer-anz.	Anz. relevanter Treffer	Anz. Dublettenkontrolle
Diabetologie, Stoffwechsel und Ernährung			
AADE (American Association of Diabetes Educators)	0	0	0
American Diabetes Association	9	2	2
American Dietetic Association	5	0	0
American Healthways	0	0	0
Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter	0	0	0
Association of British Clinical Diabetologists ABCD	0	0	0
Australian Diabetes Educators Association	0	0	0
Australian Diabetes Society	0	0	0
British Diabetes Association/Diabetes UK	16	2	2
British Dietetic Association (BDA)	0	0	0
Deutsche Diabetes-Gesellschaft, s. AWMF			
Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga)	0	0	0
Diabetes Australia	3	2	0
Diabetes-Informations-Zentrum	0	0	0
Diabetes Network International (DNI)	0	0	0
Europäische Gesellschaft für Diabetes (EASD)	0	0	0
IDF (International Diabetes Federation, Europe)	1	1	1
National Institute of Diabetes & Digestive & Kidney Diseases	0	0	0
Stiftung „Das zuckerkranken Kind“	0	0	0
Pädiatrie			
AACAP (American Academy of Child & Adolescent Psychiatry)	0	0	0
AAP (American Academy of Pediatrics)	0	0	0
CPS (Canadian Paediatric Society)	0	0	0
Cincinnati Children's Hospital Medical Center	0	0	0
NASPGN (North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition)	0	0	0
Endokrinologie			
AACE (American Association of Clinical Endocrinologists)	0	0	0
APEG (Australasian Paediatric Endocrine Group)	1		
Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Endokrinologie	0	0	0
British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes (BSPED)	1	1	1
Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin	0	0	0
Endocrine Society of Australia	0	0	0
European Federation of Endocrine Societies	0	0	0
Summe	35	8	6

11.6.3.3 Ergebnisse der systematischen Leitlinienrecherche

Treffer gesamt: n=380

Anzahl relevanter Treffer: n=39

Anzahl nach Dublettenkontrolle: n=27

Im weiteren Auswahlprozess wurden ausgeschlossen:

- Leitlinien für Erwachsene,
- Leitlinien mit Erscheinungsdatum 2004 oder früher, da sie

bezüglich der eingeschlossenen Literatur für die Aktualisierung keinen Mehrwert bieten konnten.

Nach diesem Selektionsprozess standen noch 3 Leitlinien zu Kinder- und Jugenddiabetes zur Verfügung [Aslander-van et al. 2007; Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Bangstad et al. 2007; Betts et al. 2007; Brink et al. 2007; Clarke

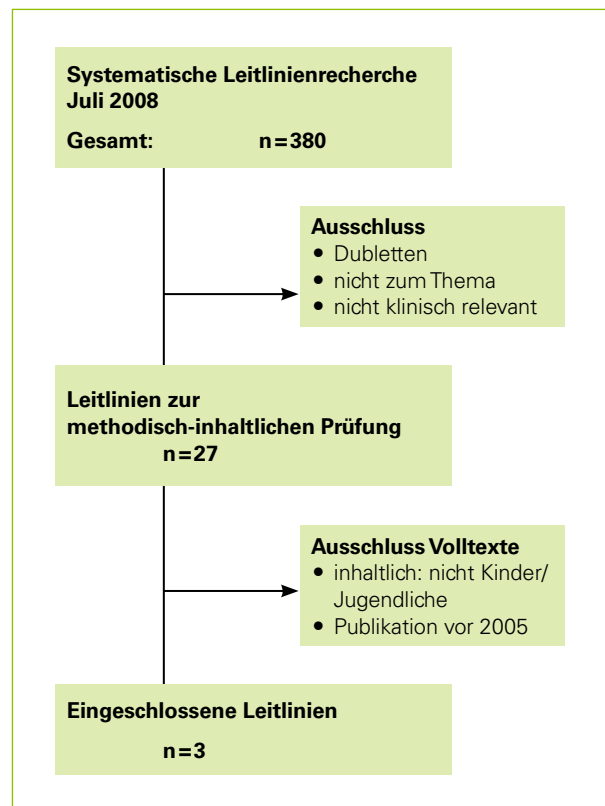
et al. 2008; Couper et al. 2007; Court JM et al. 2008; Craig et al. 2006; Delamater 2007; Donaghue et al. 2007; Hanas et al. 2006; Hattersley et al. 2006; Kordonouri et al. 2007; O'Riordan et al. 2008; Rewers et al. 2007; Robertson et al. 2008; Silverstein et al. 2005; Swift 2007; Wolfsdorf et al. 2007], die mit dem Deutschen Leitlinien Bewertungsinstrument (DELBI) bewertet wurden. Die DELBI-Bewertungen können auf Anfrage eingesehen werden.

Die Leitlinie der australischen pädiatrischen Endokrinologen von 2005 [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005] wies im Hinblick auf die Evidenzbasierung (systematische Literaturrecherche, Evidenztabellen, Verknüpfung von Evidenz und Empfehlung) die besten Werte auf und wurde deshalb als primäre Quellleitlinie benutzt.

- Aufgrund der Aktualität und Bedeutung der konsensbasierten Leitlinie der internationalen Gesellschaft für Pädiatrie wurde auch diese Leitlinie als Referenzleitlinie ergänzend herangezogen [Aslander-van et al. 2007; Bangstad et al. 2007; Betts et al. 2007; Brink et al. 2007; Clarke et al. 2008; Couper et al. 2007; Court JM et al. 2008; Craig et al. 2006; Delamater 2007; Donaghue et al. 2007; Hanas et al. 2006; Hattersley et al. 2006; Kordonouri et al. 2007; O'Riordan et al. 2008; Rewers et al. 2007; Robertson et al. 2008; Swift 2007; Wolfsdorf et al. 2007].

Die Leitlinie der ADA 2005 wurde als ebenfalls konsensbasierte Leitlinie nur ergänzend zu spezifischen Fragestellungen herangezogen [Silverstein et al. 2005]

Abbildung 4: Systematische Leitlinienrecherche



11.6.4 Themenbezogene Verwendung weiterer Leitlinien

Folgende aufgrund der systematischen Literaturrecherche in der Datenbank Medline identifizierte Leitlinien wurden themenbezogen verwendet:

zu Kapitel 4.3 :

Diabetes Care in the School and Day Care Setting; American Diabetes Organisation, 2007 [American Diabetes Association (ADA) 2009]

zu Kapitel 8:

Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2005. [Hill et al. 2005 EK III]

zu Kapitel 9:

Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M; Consensus Workshop Group. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the international diabetes federation consensus workshop. Diabetes Care. 2004 Jul;27(7):1798-811. [Alberti et al. 2004 EK IV]

Ferner wurden themenbezogen zu einzelnen Empfehlungen oder Angaben im Hintergrundtext weitere aktuelle Leitlinien verwendet:

zu Kapitel 3:

Leitlinien für Diagnostik, Therapie und Prävention der Arbeitsgemeinschaft Adipositas, 2006 [Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) 2008a].

zu Kapitel 4.4:

Consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes, 2007 [Phillip et al. 2007].

zu Kapitel 4.8

Leitlinie Rehabilitation Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter, 2007 online-Zugriff am 04.03.2009 [http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/070-003.htm] [Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Rehabilitation und Prävention 2007].

zu Kapitel 6:

ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents, 2004 [Dunger, 2004 316 /id].

zu Kapitel 7:

- Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie, 2008 [Deutsche Hochdruckliga et al. 2008].
- Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen, 2007 [Koletzko et al. 2007].
- Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents with Diabetes, American Diabetes Organisation, 2003 [American Diabetes Association (ADA) 2003 EK IV].

zu Kapitel 9:

- Leitlinien für Diagnostik, Therapie und Prävention der Arbeitsgemeinschaft Adipositas, 2008 [Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) 2008b].
- Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young.H [Ellard et al. 2008 EK III].

Empfehlungen zur molekulargenetischen Diagnostik bei Verdacht auf MODY, Arbeitsgemeinschaft Molekularbiologie und Genetik des Diabetes [Badenhoop et al. 2008 EK IV]

- Management of cystic fibrosis-related diabetes, ISPAD 2008 [O'Riordan et al. 2008] (publiziert im September 2008 und deshalb nicht in der Leitlinienrecherche eingeschlossen).

Begründung: Diese Leitlinien wurden herangezogen, um einen für Deutschland gültigen Expertenkonsens zu formulieren, der in weitgehender Übereinstimmung mit den geltenden deutschen Leitlinien steht. Weiterhin wurden aufgrund der herangezogenen internationalen Leitlinien Angaben ergänzt, die in den zur Verfügung stehenden Quellen fehlten und für die eine ergänzende systematische Suche zu umfangreich oder bei erkennbar schwacher Studienlage nicht zielführend erschien (wie z.B. bei Fragestellungen zum Typ-2-Diabetes im Kindes- und Jugendalter).

11.7 Bewertung der zugrunde liegenden Evidenz

11.7.1 Evidenzklassifizierung

Für die Evidenzbewertung wurde grundsätzlich das der bisherigen Leitlinie zugrunde liegende Evidenzbewertungssystem übernommen.

Tabelle 24: Bewertung der publizierten Literatur gemäß ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen

Evidenzklassen (EK) [modifiziert nach AHCPR, 1992; SIGN, 1996]	
Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisation
IIb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, nicht randomisierten und nicht kontrollierten klinischen Studie, z.B. Kohortenstudie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien, wie z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien
IV	Evidenz aufgrund von Berichten der Experten-Ausschüsse oder Expertenmeinungen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

Die aufgeführte Evidenzklassifizierung wird in den Evidenztabelle als ‚Evidenzniveau DDG‘ geführt.

Die methodische Güte einer Studie wird nicht nur von dem zugrunde liegenden Studiendesign bestimmt. Die aktuelle Evidenzklassifikation des Scottish Colleague International Network (SIGN) erlaubt darüber hinaus eine weitergehende Beurteilung

von Studien der Evidenzklasse 1 und 2 im Hinblick auf ihr Risiko, eine systematische Verzerrung zu beinhalten (Bias). Diese Klassifikation wurde deshalb parallel zu der oben genannten bestimmt und wird in den Evidenztabelle als ‚Evidenzniveau SIGN‘ geführt (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Evidenzbewertung nach SIGN

Grading system for recommendations in evidence based guidelines – Levels of evidence
1++ High quality metaanalyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+ Well conducted metaanalyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1- Metaanalyses, systematic reviews or RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++ High quality systematic reviews of casecontrol or cohort studies or High quality casecontrol or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal
2+ Well conducted casecontrol or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2- Casecontrol or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3 Nonanalytic studies, eg case reports, case series
4 Expert opinion

Im laufenden Text wurden Zitate aus den Referenz-Leitlinien mit dem Evidenzbewertungssystem gemäß Tabelle 24 bewertet.

11.7.2 Empfehlungsgraduierung

Die verwendete Nomenklatur und Graduierung der Empfehlungen wurde entsprechend dem Vorgehen bei Nationalen

VersorgungsLeitlinien [Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2008] gewählt.

Tabelle 26: Empfehlungsgraduierung

Nomenklatur	Beschreibung	Empfehlungsgrad
„soll“	starke Empfehlung	A
„sollte“	Empfehlung	B
„kann“	offen	O

Für die Wahl des Empfehlungsgrads wurden neben der Evidenzklasse der zugrunde liegenden Literatur die klinische

Erfahrung der Autoren sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt.

11.8 Externe Begutachtung

Ein externes themenbezogenes Review erfolgte durch folgenden Experten:

- Prof. Dr. H. Krude, Facharzt für Kinderheilkunde, Zusatzweiterbildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie für die Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Endokrinologie (APE), Berlin (Diabetes und Schilddrüsenerkrankungen)
- Prof. Dr. K. P. Zimmer, Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinder-Gastroenterologie, Gießen (Diabetes und Zöliakie)
- PD Dr. M. Ballmann, Facharzt für Kinderheilkunde und

Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinder-Pneumologie, für die Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Pneumologie, Hannover (Diabetes bei cystischer Fibrose)

Die Experten kommentierten die vorliegenden Kapitel und ergänzten aus ihrer Sicht wichtige fehlende Sachverhalte und Literaturstellen.

Darüber hinaus erfolgte ein Review der gesamten Leitlinie aus internistischer Sicht durch

- Prof. Dr. A. Fritsche, Facharzt für Innere Medizin, Diabetologie, Tübingen

11.9 Zeitliche Abfolge der Leitlinien-Erstellung

Tätigkeit	Zeitraum/Datum
Sensitive Aktualisierungsrecherche in Medline, Embase und Cochrane Reviews 2004–2007	1/2006–2/2008
Titel-/AbstractScreening durch Autoren	3/2008–5/2008
Leitlinienrecherche	7/2008
Evidenzauswahl und -bewertung; Erstellen von Evidenztabelle	8/2008–11/2009
Aktualisierung der Kapitel	9/2008–2/2009
Konsensuskonferenzen zum Abstimmen der Empfehlungen	17.11.2008/06.02.2009
Redaktionelle Bearbeitung	3/2009–4/2009

11.10 Konsensuskonferenzen: Methodik, Beteiligte und Ergebnisse

Die in der Leitlinie enthaltenen Empfehlungen wurden in zwei Konsensuskonferenzen abgestimmt. Die Abstimmung erfolgte anhand der Methodik des nominalen Gruppenprozesses.

Beide Konferenzen wurden durch Frau Dr. S. Weinbrenner, MPH (ÄZQ), Leiterin des Bereichs evidenzbasierte Medizin und Leitlinien, moderiert.

11.10.1 Erste Konsensuskonferenz am 17.11.2008

Teilnehmer der ersten Konsensuskonferenz waren:

- J. Bürger-Büsing, Kaiserslautern (Patientenvertreterin)
- Prof. Dr. T. Danne, Hannover
- Dr. J. Etspüler, Hamburg
- Prof. Dr. R. W. Holl, Ulm
- Prof. Dr. P.-M. Holterhus, Kiel
- Prof. Dr. B. Karges, Aachen
- PD Dr. I. Knerr, Erlangen
- Prof. Dr. O. Kordonouri, Hannover
- Dr. R. Lepler, Hamburg
- Dr. A. Näke, Dresden
- PD Dr. A. Neu, Tübingen
- Dr. V. Wagner, Rostock

Bei der ersten Konferenz wurden Empfehlungen zu folgenden Kapiteln konsentiert:

3 Risikofaktoren und Prävention des Diabetes mellitus

4.1 Beginn der Therapie

4.2 Ziele der Therapie

4.3 Kontinuierliche Behandlung

4.5 Ernährungsempfehlungen

8 Assoziierte Autoimmunerkrankungen

Empfehlungen mit einer Konsensstärke über 75 % wurden verabschiedet. Die Konsensstärke im Überblick der Empfehlungen jeweils angegeben (siehe Kapitel 12).

Zwei Empfehlungen (zur gezielten Untersuchung auf Typ-2-Diabetes bei Risikogruppen sowie zur Behandlung bei asymptomatischer Zöliakie) wurden nicht konsentiert. Sie wurden überarbeitet und in der nächsten Konferenz abgestimmt.

Die weiteren Empfehlungen wurden nach Diskussion und ggf. Modifikation konsentiert.

11.10.2 Zweite Konsensuskonferenz am 06.02.2009

Teilnehmer der zweiten Konsensuskonferenz waren:

- PD Dr. P. Beyer, Oberhausen
- Dr. J. Etspüler, Hamburg
- Prof. Dr. R. W. Holl, Ulm

- Prof. Dr. P. M. Holterhus, Kiel

- Prof. B. Karges, Aachen

- PD Dr. I. Knerr, Erlangen

- Prof. Dr. O. Kordonouri, Hannover

- Prof. Dr. K. Lange, Hannover
- Dr. W. Marg, Bremen
- PD Dr. A. Neu, Tübingen
- M. Petersen, Lübeck
- Dr. R. Stachow, Westerland
- Dr. V. Wagner, Rostock
- Dr. R. Ziegler, Münster

Bei der zweiten Konsensuskonferenz wurden Empfehlungen zu folgenden Kapiteln konsentiert:

3 Risikofaktoren und Prävention des Diabetes

4.4 Insulinbehandlung

4.6 Diabetesschulung

4.8 Rehabilitation

5 Psychologische und soziale Risiken, Komorbiditäten und Interventionen

6 Akutkomplikationen

7 Langzeitkomplikationen und Vorsorgeuntersuchungen

8 Assoziierte Autoimmunerkrankungen

9 Andere Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter

Alle Empfehlungen, die für die einzelnen Kapitel vorbereitet worden waren, wurden nach Diskussion und ggf. nach Modifikation konsentiert. Die Konsensstärke für die jeweilige Empfehlung ist in Kapitel 12 (Leitlinien-Empfehlungen im Überblick) angegeben.

11.11 Redaktionelle Unabhängigkeit/ Interessenskonflikte

Das ÄZQ erhielt für die methodische Begleitung einen Betrag in Höhe von 40.000 €.

Die Aktualisierung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation DDG.

Die Arbeit der Experten erfolgte ehrenamtlich, lediglich die

Reisekosten für die Konsensuskonferenzen wurden von der DDG erstattet.

Alle Autoren haben etwaige Interessenkonflikte anhand eines Fragebogens schriftlich offen gelegt. Die Interessenkonflikt-Erklärungen sind auf Anfrage beim ÄZQ einzusehen.

11.12 Gültigkeit der Leitlinie, Zuständigkeit für die Aktualisierung

Diese Aktualisierung gilt bis Mai 2012. Ergeben sich in diesem Zeitraum wissenschaftlich und klinisch relevante Erkenntnisse, die die Therapieempfehlungen dieser Leitlinie in Frage stellen, widerlegen oder überflüssig machen, werden kurzfristig entsprechende Informationen durch die Herausgeber erstellt.

Anfragen zum Inhalt der Leitlinie, sowie Anregungen und Kommentare bitte an den Sprecher der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Diabetologie:

Privatdozent Dr. Andreas Neu
Universitätsklinikum Tübingen,
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Hoppe-Seyler-Str. 1
72076 Tübingen
Andreas.Neu@med.uni-tuebingen.de

11.13 Anwendung/Verbreitung der Leitlinie

Die Verbreitung der Leitlinie liegt in der Verantwortung der Herausgeber. Die elektronische Version wird auf den Internetseiten der DDG und in den Leitliniendatenbanken der AWMF zur Verfügung stehen. Darüber kann eine gedruckte Langfassung

erworben werden. Die Leitlinie wird weiterhin in Form einer elektronischen und gedruckten Kurzfassung (Praxisleitlinie) zur Verfügung stehen.

12. Leitlinien-Empfehlungen im Überblick

Im Folgenden sind die Kapitel aufgeführt, für die Empfehlungen konsentiert wurden. Die nicht aufgeführten Kapitel 1+2 beschäftigen sich mit Anliegen und Hintergrund der Leitlinie sowie mit der Epidemiologie und den Formen des Diabetes, im Kapitel

4.7 werden strukturelle Anforderungen an die diabetologisch spezialisierten Zentren ausgeführt, in Kapitel 6.2. wird auf das hyperglykämische hyperosmolare Syndrom eingegangen.

Kapitel 3: Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung des Diabetes

Empfehlung 3.1

Ein generelles Screening auf einen Typ-1-Diabetes sollte weder bei der Allgemeinbevölkerung noch bei Hochrisikogruppen unter Kindern und Jugendlichen durchgeführt werden.

nach [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK IV]

Gesamtabstimmung: 100 %

Empfehlungsgrad

B

Empfehlung 3.2

Ein oraler Glukosetoleranztest zur Früherkennung von Typ-2-Diabetes soll ab dem 10. Lebensjahr bei Übergewicht (BMI > 90. Perzentile) und Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Risikofaktoren erfolgen:

- Typ-2-Diabetes bei Verwandten 1.–2. Grades
- Zugehörigkeit zu einer Gruppe mit erhöhtem Risiko (z. B. Ostasiaten, Afroamerikaner, Hispanier)
- extreme Adipositas (BMI > 99,5. Perzentile)
- Zeichen der Insulinresistenz oder mit ihr assoziierte Veränderungen (arterieller Hypertonus, Dyslipidämie, erhöhte Transaminasen, Polyzystisches Ovarialsyndrom, Acanthosis nigricans).

nach [Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) 2008a]

Gesamtabstimmung: 100 %

Empfehlungsgrad

A

Kapitel 4: Therapie des Typ-1-Diabetes

Kapitel 4.1: Beginn der Therapie

Empfehlung 4.1

Eine Insulintherapie soll umgehend nach Diagnosestellung des Typ-1-Diabetes eingeleitet werden, da sich der kindliche Stoffwechsel rapide verschlechtern kann. Schnellstmöglich soll ein mit Kindern erfahrenes Diabetesteam hinzugezogen werden (siehe Kapitel 4.2).

[Bangstad et al. 2007 EK Ib]

Gesamtabstimmung: 100 %

Empfehlungsgrad

A

Kapitel 4.2: Therapieziele

Empfehlung 4.2

Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus sollen von einem kinderdiabetologisch erfahrenen Team (Kinderärzte mit der Zusatzanerkennung Diabetologie oder Kinderärzte mit der Zusatzanerkennung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie bzw. Kinderärzte „Diabetologe DDG“, Diabetesberater/-innen, Diätassistent/-innen bzw. Ernährungsfachkräfte sowie diabetologisch geschulte Psychologen und Sozialarbeiter) betreut werden.

modifiziert nach [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK IIb-III]

Gesamtabstimmung: 100 %

Empfehlungsgrad

A

Kapitel 4.2: Therapieziele	
Empfehlung 4.3	Empfehlungsgrad
<p>Betreuungsmaßnahmen sollen darauf gerichtet sein, die Kompetenz der Familie und des Kindes/Adoleszenten in Abhängigkeit von dessen Alter im Umgang mit der Diabeteserkrankung sowie Selbstständigkeit und Eigenverantwortung zu stärken (Empowerment).</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV</i> Gesamtabstimmung: 82 %</p>	A
Empfehlung 4.4	Empfehlungsgrad
<p>Alle an der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Beteiligten sollten den Erhalt bestmöglicher Gesundheit, lebenslange soziale Integration und gute Lebensqualität des Kindes und seiner Familie zum Ziel haben.</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV</i> Gesamtabstimmung: 89 %</p>	B
Empfehlung 4.5	Empfehlungsgrad
<p>Die Behandlung des Typ-1-Diabetes durch das Behandlungsteam sollte umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulintherapie (siehe Kapitel 4.4), • altersadaptierte strukturierte Schulung (siehe Kapitel 4.6), • psychosoziale Betreuung der betroffenen Familie (siehe Kapitel 5). <p><i>Expertenkonsens EK IV</i> Gesamtabstimmung: 100 %</p>	B
Empfehlung 4.6	Empfehlungsgrad
<p>a. Mit dem Kind bzw. dem Jugendlichen und seiner Familie sollen individuelle Therapieziele formuliert werden (HbA_{1c}-Wert, Blutzuckerzielbereiche, Verhaltensänderungen bei risikofördernder Lebensweise, Integrationsbemühungen, u. a.).</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV</i></p>	A
<p>b. Eine kontinuierliche Dokumentation der Therapieziele im Diabetes-Pass für Kinder und Jugendliche sollte durchgeführt werden.</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV</i> Gesamtabstimmung: 91 %</p>	B
Empfehlung 4.7	Empfehlungsgrad
<p>Der angestrebte HbA_{1c}-Wert soll < 7,5 % sein, ohne dass schwerwiegende Hypoglykämien auftreten. Blutzuckerschwankungen sollen möglichst gering gehalten werden.</p> <p><i>Expertenkonsens, EK IV (nach [Bangstad et al. 2007; Clarke et al. 2008] (siehe Tabelle 1)</i> Gesamtabstimmung: 91 %</p>	A
Kapitel 4.3: Kontinuierliche Behandlung des Typ-1-Diabetes	
Empfehlung 4.8	Empfehlungsgrad
<p>Kinder mit Diabetes sollen in allgemeinen Kindergärten/Grundschulen betreut werden.</p> <p><i>[Hellems et al. 2007 EK III]</i> Gesamtabstimmung: 100 %</p>	A
Empfehlung 4.9	Empfehlungsgrad
<p>Ein individueller Plan zu Häufigkeit und Interventionsgrenzen der Blutzuckermessung, Insulingaben (Modus, Zeit, Dosisberechnung), Mahlzeitenfestlegung, Symptomen und Management bei Hypo- und Hyperglykämie soll für die Einrichtung (z. B. Kindergarten, Schule, Hort) erstellt werden.</p> <p><i>[American Diabetes Association (ADA) 2007 EK IV; Hellems et al. 2007 EK III]</i> Gesamtabstimmung: 100 %</p>	A

Kapitel 4.3: Kontinuierliche Behandlung des Typ-1-Diabetes

Empfehlung 4.10	Empfehlungsgrad
<p>Der Übergang von der pädiatrischen in die internistische Diabetesbetreuung trifft junge Menschen mit Diabetes im Alter von 16–21 Jahren in einer Lebensphase allgemeiner Umbrüche und sollte begleitet werden (Übergangssprechstunden, strukturierte pädiatrisch-internistische Übergabe o. ä.). [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Court JM et al. 2008 EK IV; Nakhla et al. 2008 EK III]</p> <p>Gesamtabstimmung: 100 %</p>	B
Empfehlung 4.11	Empfehlungsgrad
<p>Bei schweren Erkrankungen bzw. perioperativ sollen Kinder mit Diabetes in ein entsprechend erfahrenes und ausgerüstetes Zentrum überwiesen werden. Der Kinderdiabetologe ist hinzuzuziehen. [Brink et al. 2007 EK IV]</p> <p>Gesamtabstimmung: 100 %</p>	A
Empfehlung 4.12	Empfehlungsgrad
<p>Kinder mit Diabetes mellitus sollten nach STIKO-Empfehlungen geimpft werden. Expertenkonsens EK IV</p> <p>Gesamtabstimmung: 89 %</p>	B

Kapitel 4.4: Insulinbehandlung

Empfehlung 4.13	Empfehlungsgrad
a. Der Behandlungsstandard bei pädiatrischen Patienten mit Typ-1-Diabetes sollte die intensivierte Insulintherapie sein.	B
b. Jede Insulintherapie soll im Rahmen einer umfassenden Diabetesbetreuung und mit Unterstützung der Familie durchgeführt werden.	A
c. Die Insulintherapie soll für jedes Kind individuell ausgerichtet sein. [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1995 EK Ib; Musen et al. 2008 EK Ib; Nathan et al. 2005 EK Ib; White et al. 2008 EK Ib].	A
Gesamtabstimmung: 100 %	
Empfehlung 4.14	Empfehlungsgrad
<p>Für pädiatrische Patienten sollen Humaninsulin oder Insulinanaloga verwendet werden. [Bangstad et al. 2007 EK IV; Danne et al. 2005 EK Ib; Deeb et al. 2001 EK Ib; Mortensen et al. 2000 EK Ib; Plank et al. 2005 EK Ia; Simpson et al. 2007]</p> <p>Gesamtabstimmung: 100 %</p>	A
Empfehlung 4.15	Empfehlungsgrad
<p>Zur intravenösen Insulinbehandlung sollte Normalinsulin verwendet werden. Expertenkonsens, EK IV</p> <p>Gesamtabstimmung: 93 %</p>	B
Empfehlung 4.16:	Empfehlungsgrad
a. Kurzwirksames Humaninsulin und schnellwirksame Insulinanaloga zeigen bei Kindern Unterschiede bezüglich Wirkungsbeginn und Wirkdauer und können je nach Situation zur prandialen Substitution bei Kindern flexibel verwendet werden. [Danne et al. 2005 EK Ib; Mortensen et al. 2000 EK Ib]	0
<p>b. In der Insulinpumpentherapie sollten kurzwirksame Insulinanaloga verwendet werden. Expertenkonsens EK IV</p> <p>Gesamtabstimmung: 78 %</p>	B

Kapitel 4.4: Insulinbehandlung

Empfehlung 4.17:

Sowohl NPH-Insulin wie auch langwirksame Insulinanaloga können zur basalen Insulinsubstitution bei Kindern individuell eingesetzt werden.

[Danne et al. 2003 EK Ib] [Danne et al. 2008 EK Ib] [Thisted et al. 2006 EK Ia] [Robertson et al. 2007 EK Ib]

Gesamtabstimmung: 93 %

Empfehlungsgrad

0

Empfehlung 4.18

Bei folgenden Indikationen sollte eine Insulinpumpentherapie erwogen werden:

- kleine Kinder, besonders Neugeborene, Säuglinge und Vorschulkinder,
- Kinder und Jugendliche mit ausgeprägtem Blutzuckeranstieg in den frühen Morgenstunden (Dawn-Phänomen),
- schwere Hypoglykämien, rezidivierende und nächtliche Hypoglykämien (trotz intensiver konventioneller Therapie = ICT),
- HbA_{1c}-Wert außerhalb des Zielbereichs (trotz ICT),
- beginnende mikro- oder makrovaskuläre Folgeerkrankungen,
- Einschränkung der Lebensqualität durch bisherige Insulinbehandlung,
- Kinder mit Nadelphobie,
- schwangere Jugendliche (bei geplanter Schwangerschaft idealerweise präkonzeptionell),
- Leistungssportler,
- große Fluktuationen des Blutzuckers unabhängig vom HbA_{1c}-Wert (trotz ICT).

Expertenkonsens, EK IV modifiziert nach [Phillip et al. 2007],

Gesamtabstimmung: 100 %

Empfehlungsgrad

B

Kapitel 4.5: Ernährungsempfehlungen

Empfehlung 4.19

Die Ernährungsberatung im Rahmen der Schulung ist ein wichtiger Teil des umfassenden Therapieplanes. Die Ernährungsberatung für Kinder und Jugendliche mit Diabetes soll folgende Komponenten umfassen:

- Aufklärung über die Blutzuckerwirksamkeit von Kohlenhydraten, Fetten und Eiweißen,
- Stärkung gesunder Ernährungsweisen in der Familie und in öffentlichen Einrichtungen: regelmäßige ausgewogene Mahlzeiten und Zwischenmahlzeiten (Obst, Gemüse, Rohkost), Vorbeugung einer Essstörung (insbesondere 'binge-eating', d. h. unkontrollierte Essattacken) und Vorbeugung von Übergewicht,
- genügend Energie für altersgemäßes Wachstum und altersgemäße Entwicklung,
- Anstreben eines normalen BMI, unter anderem durch regelmäßige körperliche Aktivität,
- ausgewogene Balance zwischen Energieaufnahme und -verbrauch in Übereinstimmung mit den Insulinwirkprofilen,
- Ernährung bei Krankheit und Sport,
- Verminderung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen,
- Berücksichtigung kultureller Ernährungsgewohnheiten.

modifiziert nach [Aslander-van Vliet et al. 2007 EK IV]

Gesamtabstimmung: 75 %

Empfehlungsgrad

A

Empfehlung 4.20

Die Ernährungsberatung sollte durch Fachkräfte für Ernährung (Diätassistenten/innen, Ökotrophologen/innen) erfolgen, die über fundierte Kenntnisse in der Ernährung von Kindern und Jugendlichen und in der Insulintherapie verfügen (siehe Kapitel 4.7).

Expertenkonsens EK IV nach [Aslander-van et al. 2007; Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005]

Gesamtabstimmung: 92 %

Empfehlungsgrad

B

Kapitel 4.5: Ernährungsempfehlungen**Empfehlung 4.21**

Ernährungsempfehlungen sollten alle Nahrungskomponenten und deren Anteil an der täglichen Energiezufuhr umfassen (entsprechend Tabellen 2 und 10–12).

[Toeller et al., 2005, EK Ia-IV] [Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) et al. 2008 EK IV]

Gesamtabstimmung: 100 %

Empfehlungsgrad**B****Kapitel 4.6: Diabetesschulung****Empfehlung 4.22**

Die Patientenschulung stellt einen integralen Bestandteil der Therapie dar. Ohne darauf abgestimmte adäquate medizinische Behandlung ist sie nicht erfolgreich

[Bloomgarden et al. 1987 EK Ib; de Weerd et al. 1991 EK Ib].

Kinder, Jugendliche und deren Eltern oder andere primäre Betreuer sollen von Diagnosestellung an kontinuierlich Zugang zu qualifizierten Schulungsangeboten haben.

[Lange et al. 2007 EK IV; Swift 2007 EK IV]

Gesamtabstimmung: 79 %

Empfehlungsgrad**A****Empfehlung 4.23**

Betreuern in Einrichtungen (z. B. Lehrkräfte in der Grundschule, Erzieher und Erzieherinnen im Kindergarten) soll eine Schulung angeboten werden.

Expertenkonsens EK IV, [Hellems et al. 2007 EK III]

Gesamtabstimmung: 100 %

Empfehlungsgrad**A****Empfehlung 4.24**

Die Schulungen sollen von einem multiprofessionellen Diabetesteam durchgeführt werden, das hinreichende Kenntnisse über altersspezifische Bedürfnisse, Möglichkeiten und Anforderungen an die Patienten und ihre Familien hat.

Die Schulungen sollen von allen Teammitgliedern getragen werden und einheitlichen gemeinsam formulierten Therapiekonzepten und Therapiezielen folgen.

[Lange et al. 2007 EK IV; Swift 2007 EK IV]

Gesamtabstimmung: 100 %

Empfehlungsgrad**A****Empfehlung 4.25**

Die Schulung soll zunächst die Bedürfnisse, die persönlichen Haltungen, das Vorwissen, die Lernfähigkeit und Lernbereitschaft der Patienten erfassen.

Das individuelle Curriculum soll daran angepasst werden.

Darüber hinaus soll jede Schulung individuell auf

- das Alter,
 - die Diabetesdauer,
 - die Reife,
 - vorliegende Komorbiditäten,
 - den Lebensstil und
 - die kulturellen Besonderheiten der Familien
- abgestimmt werden.

Expertenkonsens EK IV nach [Swift 2007]

Gesamtabstimmung: 100 %

Empfehlungsgrad**A****Empfehlung 4.26**

Innerhalb der Schulungen sollen verschiedene didaktische Prinzipien zum Einsatz kommen, um unterschiedlichen Bedürfnissen und Lernstilen der Kinder, Jugendlichen und Eltern gerecht zu werden.

Expertenkonsens EK IV

Gesamtabstimmung: 100 %

Empfehlungsgrad**A**

Kapitel 4.6: Diabetesschulung**Empfehlung 4.27****Empfehlungsgrad**

Der Lernprozess soll durch zertifizierte Schulungsunterlagen begleitet werden, die sich an der kognitiven Entwicklung und den Bedürfnissen der Kinder und Jugendlichen orientieren. Gleiches gilt für die Schulungsmaterialien für Eltern, die deren Erziehungsaufgaben und die altersspezifische Diabetestherapie ihrer Kinder einbeziehen sollen.

Expertenkonsens EK IV

Gesamtabstimmung: 100 %

A**Empfehlung 4.28****Empfehlungsgrad**

Diabetesschulung ist ein kontinuierlicher Prozess, der nur durch wiederholte Angebote (mind. alle 2 Jahre) während der Langzeitbetreuung erfolgreich ist. Neue Therapiekonzepte, z. B. der Beginn einer Insulinpumpentherapie, oder neue Lebensabschnitte, z. B. die Einschulung, sollen durch zusätzliche entsprechende Schulungen begleitet werden.

[Funnell et al. 2009 EK IV; Mensing et al. 2000 EK IV; Swift 2007 EK IV]

Gesamtabstimmung: 92 %

A**Empfehlung 4.29****Empfehlungsgrad**

Schulungskräfte sollen kontinuierlich die Möglichkeit haben, sich didaktisch bezogen auf die pädiatrische Diabetesschulung und in Beratungstechniken zur Förderung von Selbstmanagement und Problemlösefähigkeiten fortzubilden.

[Funnell et al. 2009 EK IV; Swift 2007 EK IV]

Gesamtabstimmung: 92 %

A**Kapitel 4.8: Rehabilitation****Empfehlung 4.30****Empfehlungsgrad**

Eine stationäre Rehabilitation kann durchgeführt werden

- bei anhaltend mangelhaften Fertigkeiten beim Umgang mit dem Diabetes,
- bei bereits vorhandenen oder aktuell drohenden diabetischen Folgeerkrankungen,
- nach stationärer Primärtherapie des neu diagnostizierten Diabetes mellitus, falls wohnortnah keine Initialschulung erfolgen kann (sog. Anschlussheilbehandlung),
- bei langfristig nicht ausreichender Stoffwechselführung unter ambulanten Betreuungsbedingungen z. B. rezidivierende Hypoglykämien oder Ketoazidosen,
- bei erheblicher Störung von Aktivitäten und/oder Teilhabe des Kindes oder Jugendlichen an einem altersangemessenen Alltagsleben (§ 4 SGB 9; Bundesarbeitsgemeinschaft Rehabilitation).

Expertenkonsens EK IV nach [Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) 2008; Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Rehabilitation und Prävention 2007; Fröhlich et al. 2008 EK III; Verband Deutscher Rentenversicherungsträger (VDR) 1998] [Stachow et al. 2008 EK III] [Stachow et al. 2001 EK III]

Gesamtabstimmung: 86 %

0**Kapitel 5: Psychologische und soziale Risiken, Komorbiditäten und Interventionen****Empfehlung 5.1****Empfehlungsgrad**

Bei Diabetesdiagnose sollen Familien psychosozial beraten und ihnen bei Bedarf therapeutische Hilfen zur Diabetesbewältigung durch das interdisziplinäre Team angeboten werden. Dabei soll auch die psychische Situation der Eltern bzw. die anderer primärer Betreuungspersonen berücksichtigt werden.

[Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Delamater et al. 1990 EK Ib; Delamater 2007; Forsander et al. 1998 EK III; Hürter et al. 1991 EK III; Sundelin et al. 1996 EK III]

Gesamtabstimmung: 100 %

A

Kapitel 5: Psychologische und soziale Risiken, Komorbiditäten und Interventionen

Empfehlung 5.2	Empfehlungsgrad
<p>Die aktuelle psychosoziale Situation und ggf. belastende Lebensereignisse sollen im Rahmen der Langzeitbetreuung kontinuierlich erfasst und berücksichtigt werden. Dazu sollen Sozialarbeiter und Psychologen mit diabetesspezifischer Expertise Teil des interdisziplinären Diabetesteam sein.</p> <p><i>Expertenkonsens nach [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; de Wit et al. 2008 EK Ib; Delamater 2007; Silverstein et al. 2005]</i></p> <p>Gesamtabstimmung: 100 %</p>	A
Empfehlung 5.3	Empfehlungsgrad
<p>Insbesondere bei Jugendlichen soll auf Anzeichen gestörten Essverhaltens und auf affektive Störungen (Ängste, Depression) geachtet, ggf. eine fachgerechte Diagnostik durchgeführt und frühzeitig interveniert werden.</p> <p>Bei Vorliegen einer psychiatrisch relevanten Störung sollen Kinder- und Jugendpsychiater oder psychologische Psychotherapeuten hinzugezogen werden, um ggf. eine Mitbehandlung zu initiieren. Eine zwischen Psychiater und Diabetesteam abgestimmte Behandlung soll angestrebt werden.</p> <p><i>[Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Bryden et al. 1999 EK III; Colton et al. 2004 EK III; Delamater 2007; Hood et al. 2006 EK III; Lawrence et al. 2006 EK IV; Liss et al. 1998 EK III; Meltzer et al. 2001 EK III; Nielsen et al. 2002 EK III; Northam et al. 2005 EK III; Rydall et al. 1997 EK III; Stewart et al. 2005 EK III]</i></p> <p>Gesamtabstimmung: 100 %</p>	A
Empfehlung 5.4	Empfehlungsgrad
<p>a. Eltern und Kinder/Jugendliche sollen durch familienbasierte, verhaltensmedizinische Interventionen darin unterstützt werden, die Therapie gemeinsam und möglichst konfliktfrei zu verantworten.</p> <p><i>[Hampson et al. 2000 EK Ia; Hampson et al. 2001 EK Ia; Laffel et al. 2003 EK IIa; Winkley et al. 2006 EK Ia; Wysocki et al. 2000 EK Ib; Wysocki et al. 2006 EK IIa; Wysocki et al. 2007 EK Ib]</i></p> <p>Gesamtabstimmung: 100 %</p>	A
<p>b. Für ältere Kinder und Jugendliche werden edukative und psychologische Angebote, die eine Stärkung der Erfahrung von Selbstwirksamkeit und die Fähigkeit zum Selbstmanagement in der Diabetestherapie zum Ziel haben, empfohlen. Die Technik der motivierenden Gesprächsführung nach Rollnick („Motivational Interviewing“) kann als individuelle Strategie zur Verbesserung des Selbstmanagements bei Jugendlichen eingesetzt werden.</p> <p><i>[Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Channon et al. 2007 EK Ib; Delamater 2007; Silverstein et al. 2005; Viner et al. 2003 EK III]</i></p> <p>Gesamtabstimmung: 100 %</p>	0
Empfehlung 5.5	Empfehlungsgrad
<p>Spezifische psychologische Beratungs- und ggf. Behandlungsmöglichkeiten sollen bei akuten diabetesspezifischen Krisen und bei anderen schwerwiegenden Lebensereignissen angeboten werden.</p> <p><i>[Delamater et al. 2001 EK Ia; Hampson et al. 2000 EK Ia; Hampson et al. 2001 EK Ia; Winkley et al. 2006 EK Ia]</i></p> <p>Gesamtabstimmung: 100 %</p>	A

Kapitel 6: Akutkomplikationen

Kapitel 6.1: Diabetische Ketoazidose

Empfehlung 6.1	Empfehlungsgrad
<p>Die diabetische Ketoazidose ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Sie soll umgehend in einer spezialisierten Einrichtung von einem mit Kindern erfahrenen Diabetesteam behandelt werden. Es soll ein schriftlicher Behandlungsplan zur Behandlung von diabetischen Ketoazidosen bei Kindern und Jugendlichen vorliegen.</p> <p><i>[Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK III/IV; Fiordalisi et al. 2007 EK III; Glaser et al. 2006 EK III]</i></p> <p>Gesamtabstimmung: 100 %</p>	A
Empfehlung 6.2	Empfehlungsgrad
<p>Folgende Therapieziele sollen bei einer Ketoazidose angestrebt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kreislaufstabilisierung mit initialem Volumenbolus mit isotoner Lösung, • dann langsamer balanzierter Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich, • langsame Normalisierung des Blutzuckers, • Ausgleich von Azidose und Ketose, • Vermeidung von Therapiekomplicationen (Hirnödem, Hypokaliämie), • Diagnose und Therapie auslösender Faktoren. <p><i>modifiziert nach [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Wolfsdorf et al. 2007 EK IV]</i></p> <p>Gesamtabstimmung: 100 %</p>	A
Empfehlung 6.3	Empfehlungsgrad
<p>Während der Behandlung der schweren diabetischen Ketoazidose sollen klinische Beobachtung und Monitoring mindestens stündlich erfolgen.</p> <p><i>[Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Edge et al. 2006 EK II; Wolfsdorf et al. 2007 EK IV]</i></p> <p>Gesamtabstimmung: 100 %</p>	A
Empfehlung 6.4	Empfehlungsgrad
<p>Patienten mit schwerer Ketoazidose und erhöhtem Risiko für Hirnödem sollen umgehend von einem mit Kindern erfahrenen Diabetesteam auf einer Intensivstation oder einer spezialisierten Diabetesstation mit vergleichbarer Ausstattung behandelt werden.</p> <p>Patienten mit Verdacht auf Hirnödem sollen auf einer Intensivstation in Kooperation mit einem erfahrenen Diabetesteam betreut werden.</p> <p><i>Expertenkonsens nach [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK IV; Wolfsdorf et al. 2007 EK IV]</i></p> <p>Gesamtabstimmung: 93 %</p>	A
Empfehlung 6.5	Empfehlungsgrad
<p>Patienten mit deutlichen Zeichen eines Hirnödems sollen umgehend vor Einleitung weiterer diagnostischer Maßnahmen (MRT) mit Mannitol oder hypertoner Kochsalzlösung entsprechend den Angaben im Hintergrundtext behandelt werden.</p> <p><i>[Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Banks et al. 2008 EK III; Fiordalisi et al. 2007 EK III; Franklin et al. 1982 EK III; Hanas et al. 2007 EK III; Roberts et al. 2001 EK III; Wolfsdorf et al. 2007]</i></p> <p>Gesamtabstimmung: 92 %</p>	A

Kapitel 6.3: Hypoglykämie

Empfehlung 6.6	Empfehlungsgrad
<p>a. Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes sollen immer schnell wirkende Kohlenhydrate in Form von Traubenzucker o. ä. bei sich tragen, um bei leichten Unterzuckerungen sofort handeln zu können und so einer schweren Unterzuckerung vorzubeugen. Eltern bzw. andere primäre Betreuungspersonen sollen in der Anwendung der Glukagonspritze bzw. weiterer Sofortmaßnahmen unterwiesen werden.</p> <p><i>Expertenkonsens</i> Gesamtabstimmung: 100 %</p>	A
<p>b. Betreuer/innen z. B. in Kindergärten, Kindertagesstätten und Lehrkräfte in Schulen sollten ebenfalls eine Einweisung über die Risiken und Behandlungsmöglichkeiten der Unterzuckerung erhalten.</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV, [American Diabetes Association (ADA) 2007 EK IV; Hellems et al. 2007 EK III]</i> Gesamtabstimmung: 79 %</p>	B
Empfehlung 6.7	Empfehlungsgrad
<p>Bei Vorliegen einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung soll vorübergehend ein höheres Blutzuckerniveau angestrebt werden.</p> <p><i>[Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Clarke et al. 2008]</i> Gesamtabstimmung: 100 %</p>	A

Kapitel 7: Langzeitkomplikationen und Vorsorgeuntersuchungen (Screening)

Empfehlung 7.1	Empfehlungsgrad
<p>Eine Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes zur Kontrolle der Stoffwechseleinstellung soll mindestens alle drei Monate erfolgen.</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV, [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994 EK Ib; Nathan et al. 2005 EK Ib; White et al. 2008 EK Ib]</i> Gesamtabstimmung: 86 %</p>	A
Empfehlung 7.2	Empfehlungsgrad
<p>Folgende Untersuchungen zur Früherkennung von beginnender Retinopathie oder Nephropathie sollen ab fünf Jahren Diabetesdauer bzw. spätestens vom 11. Lebensjahr an durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • binokulare, bimoreoskopische Funduskopie in Mydriasis durch einen für die Fragestellung routinierten Augenarzt alle 1–2 Jahre, • quantitative Bestimmung der Albuminausscheidung jährlich. <p><i>Expertenkonsens EK IV nach [Donaghue et al. 2005 EK IIb-III; Hürter et al. 1995 EK IV; Raile et al. 2007 EK IIb-III]</i> Gesamtabstimmung: 93 %</p>	A
Empfehlung 7.3	Empfehlungsgrad
<p>Bei langfristig schlechter Stoffwechsellage und einer Diabetesdauer von mehr als 5 Jahren bzw. ab dem 11. Lebensjahr sollte im Rahmen der jährlichen Untersuchungen ein Neuropathiescreening durchgeführt werden.</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV</i> Gesamtabstimmung: 79 %</p>	B

Kapitel 7: Langzeitkomplikationen und Vorsorgeuntersuchungen (Screening)

Empfehlung 7.4	Empfehlungsgrad
<p>a. Der Blutdruck sollte bei allen Kindern und Jugendlichen mit Diabetes, mindestens aber von einem Alter von 11 Jahren an, alle 3 Monate, mindestens aber einmal im Jahr, gemessen werden. Eine 24-Stunden Blutdruckmessung sollte bei</p> <ul style="list-style-type: none"> • mind. zweimaligem auffälligen Blutdruckwert >95. Perzentile innerhalb von 3 Monaten bzw. ab 130/80 mmHg, • Vorliegen einer Mikroalbuminurie durchgeführt werden. <p><i>Expertenkonsens EK IV, [Holl et al. 1999 EK III; Knerr et al. 2008 EK IIb-III]</i></p>	B
<p>b. Für die Diagnose sollen die pädiatrischen Normwerte nach de Man für den Ruheblutdruck und nach Wühl für die 24-Stunden Blutdruckmessung herangezogen werden (siehe Tabellen 19 und 20)</p> <p><i>[de Man et al. 1991 EK IIb; Wühl et al. 2002 EK IIb].</i></p> <p>Gesamtabstimmung: 79 %</p>	A
Empfehlung 7.5	Empfehlungsgrad
<p>Ein Lipidscreening (Bestimmung von Gesamtcholesterin, HDL, LDL und Triglyzeriden) sollte innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung durchgeführt und bei Normalbefunden alle 2 Jahre, bei präpubertären Kindern alle 5 Jahre wiederholt werden.</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV</i></p> <p>Gesamtabstimmung: 100 %</p>	B
Empfehlung 7.6	Empfehlungsgrad
<p>Jugendliche mit Diabetes, die eine beginnende Retinopathie, eine Mikroalbuminurie oder einen Bluthochdruck aufweisen, sollen umfassend beraten werden, ihre Stoffwechselkontrolle durch eine Intensivierung der Insulintherapie zu optimieren und die vorliegenden Risikofaktoren zu vermindern, um damit mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen und das Fortschreiten derselben zu minimieren.</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV</i></p> <p>Gesamtabstimmung: 100 %</p>	B
Empfehlung 7.7	Empfehlungsgrad
<p>Zur medikamentösen Behandlung eines Bluthochdrucks bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes sollen ACE-Hemmer eingesetzt werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.</p> <p><i>[Soffer et al. 2003 EK Ib; Wells et al. 2002 EK Ib]</i></p> <p>Gesamtabstimmung: 100 %</p>	A
Empfehlung 7.8	Empfehlungsgrad
<p>a. Bei Kindern und Jugendlichen mit Hyperlipidämien soll als grundlegende Behandlungsmaßnahme eine diätetische Therapie nach leitlinienkonformer Ernährungsberatung und Schulung durchgeführt werden.</p> <p>Gesamtabstimmung: 100 %</p>	A
<p>b. Wenn der LDL-Wert trotz adäquater Diät über mind. 6–12 Monate > 160 mg/dl beträgt, können Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit Diabetes zusätzlich medikamentös mit einem Statin behandelt werden.</p> <p><i>nach [American Diabetes Association (ADA) 2003 EK IV; Koletzko et al. 2007]</i></p> <p>Gesamtabstimmung: 100 %</p>	0

Kapitel 8: Assoziierte Autoimmunerkrankungen

Empfehlung 8.1	Empfehlungsgrad
<p>Bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes sollen bei Diabetesmanifestation sowie regelmäßig in 1–2-jährlichen Abständen oder bei entsprechenden Symptomen eine TSH-Bestimmung und eine Bestimmung der Schilddrüsenautoantikörper (TPO-AK, Tg-AK) erfolgen.</p> <p>[Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Bangstad et al. 2007; Silverstein et al. 2005 EK IV]</p> <p>Gesamtabstimmung: 91 %</p>	A
Empfehlung 8.2	Empfehlungsgrad
<p>Bei Vorliegen von TPO-Autoantikörpern und/oder TSH-Erhöhung soll eine Sonographie der Schilddrüse durchgeführt werden. Zur Therapie der autoimmunbedingten Hypothyreose oder Struma soll L-Thyroxin nach Therapieschema (siehe Abbildung 1) eingesetzt werden.</p> <p>Expertenkonsens EK IV</p> <p>Gesamtabstimmung: 80 %</p>	A
Empfehlung 8.3	Empfehlungsgrad
<p>Kinder und Jugendliche mit Diabetes sollen bei Diabetesmanifestation und im weiteren Verlauf im Abstand von 1–2 Jahren sowie bei entsprechenden Symptomen auf Zöliakie untersucht werden.</p> <p>[Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005; Hill et al. 2005 EK III; Kordonouri et al. 2007 EK IV; Silverstein et al. 2005]</p> <p>Gesamtabstimmung: 80 %</p>	A
Empfehlung 8.4	Empfehlungsgrad
<p>a. Bei nachgewiesener Zöliakie (serologisch und biotisch) mit Symptomen oder extraintestinaler Manifestation soll eine glutenfreie Diät durchgeführt werden.</p> <p>[Amin et al. 2002 EK III; Hansen et al. 2006 EK IIa; Hill et al. 2005 EK III; Lewis et al. 1996 EK IIa]</p>	A
<p>b. Bei asymptomatischen Patienten sollte die Indikation zur glutenfreien Diät bzw. die weitere Verlaufskontrolle in Kooperation mit dem pädiatrischen Gastroenterologen erfolgen.</p> <p>Expertenkonsens EK IV</p> <p>Gesamtabstimmung: 100 %</p>	B

Kapitel 9: Andere Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter

Kapitel 9.1: Typ-2-Diabetes

Empfehlung 9.1	Empfehlungsgrad
<p>Der Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen soll nach den Grenzwerten für Nüchtern glukose und oralem Glukosetoleranztest (oGTT) unter Verwendung der Standard- oder Referenzmethode diagnostiziert werden. Bei Überschreiten folgender Grenzwerte ist das Ergebnis bei asymptomatischen Patienten durch einen 2. Test an einem weiteren Tag zu bestätigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nüchtern glukose: ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) • oGTT: 2h-Vwert ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) <p>[Genuth et al. 2003]</p> <p>Gesamtabstimmung: 92 %</p>	A
Empfehlung 9.2	Empfehlungsgrad
<p>Hinweise zur Abgrenzung des Typ-2-Diabetes vom Typ-1-Diabetes können zusätzliche Laboruntersuchungen liefern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • C-Peptid, • diabetesspezifische Autoantikörper (GAD, IA2, ICA, IAA). <p>[Alberti et al. 2004 EK IV; Genuth et al. 2003]</p> <p>Gesamtabstimmung: 93 %</p>	0

Kapitel 9: Andere Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter

Kapitel 9.1: Typ-2-Diabetes

Empfehlung 9.3	Empfehlungsgrad
<p>Bei neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes soll die Diagnostik möglicher Komorbiditäten und diabetesbedingter Komplikationen erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutdruckmessung, • Nüchtern-Lipidprofil mit Bestimmung von Cholesterin, HDL, LDL und Triglyzeriden, • Bestimmung der Transaminasen, • Mikroalbuminausscheidung, • Augenhintergrunduntersuchung in Mydriasis. <p>(siehe auch Kapitel 7.2 „Langzeitkomplikationen/Screening“)</p> <p>[Alberti et al. 2004 EK IV; American Diabetes Association (ADA) 2009 EK IV]</p> <p>Gesamtabstimmung: 100 %</p>	A
Empfehlung 9.4	Empfehlungsgrad
<p>Bei der Therapie des Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen soll eine Nüchternglukose von < 126 mg/dl und ein HbA_{1c}-Wert < 7 % angestrebt werden.</p> <p>[Holman et al. 2008 EK Ib; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998b EK Ib]</p> <p>Gesamtabstimmung: 100 %</p>	A
Empfehlung 9.5	Empfehlungsgrad
<p>Mit dem Jugendlichen und seiner Familie sollen individuelle Therapieziele formuliert werden (Verhaltensänderungen bei risikofördernder Lebensweise, Steigerung der körperlichen Aktivität, Blutzuckerzielbereich, HbA_{1c}-Wert).</p> <p>Die Betreuungsmaßnahmen sollen darauf gerichtet sein, die Kompetenz des Jugendlichen und seiner Familie im Umgang mit dem Diabetes sowie Selbstmanagement und Eigenverantwortung zu fördern.</p> <p>Expertenkonsens EK IV</p> <p>Gesamtabstimmung: 100 %</p>	A
Empfehlung 9.6	Empfehlungsgrad
<p>a. Die Schulung für Jugendliche mit Typ-2-Diabetes soll eine Ernährungsberatung sowie Anleitung zu körperlicher Aktivität im Rahmen eines strukturierten Adipositasprogramms umfassen.</p> <p>Expertenkonsens nach [Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) 2008b; Reinehr et al. 2007 EK III]</p>	A
<p>b. Darüber hinaus sollte eine individuell angepasste modulare Übernahme von für Typ-2-Diabetes relevanten Inhalten der Schulung zum Typ-1-Diabetes erfolgen (siehe Kapitel 4.6).</p> <p>Expertenkonsens EK IV</p> <p>Gesamtabstimmung: 93 %</p>	B
Empfehlung 9.7	Empfehlungsgrad
<p>Eine unzureichende Stoffwechselkontrolle durch Lebensstilintervention erfordert den Einsatz oraler Antidiabetika.</p> <p>Als Mittel der ersten Wahl soll Metformin eingesetzt werden.</p> <p>[Gottschalk et al. 2007 EK Ib; Jones et al. 2002 EK Ib; Shimazaki et al. 2007 EK II; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998a EK Ib]</p> <p>Gesamtabstimmung: 100 %</p>	A
Empfehlung 9.8	Empfehlungsgrad
<p>Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren des Typ-2-Diabetes und der Adipositas (Hypertonus, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen) sollen entsprechend behandelt bzw. minimiert werden (siehe Kapitel 7.3 „Langzeitkomplikationen“).</p> <p>Expertenkonsens, EK IV</p> <p>Gesamtabstimmung: 100 %</p>	B

Kapitel 9.2: Monogenetischer Diabetes

Empfehlung 9.9

Aufgrund der Bedeutung für Therapie und Langzeitprognose sollte die genetische Diagnose der häufigsten MODY-Formen (siehe Tabelle 8) bei begründetem Verdacht erfolgen. Vor einer genetischen Diagnostik muss eine Beratung und Aufklärung erfolgen.

[Badenhoop et al. 2008 EK IV; Ellard et al. 2008 EK III]

Gesamtabstimmung: 93 %

Empfehlungsgrad

B

Empfehlung 9.10

Die Therapie des MODY soll sich nach dem vorliegenden MODY-Typ richten (siehe Tabelle 8 und Kapitel 9.2.1).

[Hattersley et al. 2006]

Gesamtabstimmung: 100 %

Empfehlungsgrad

A

Kapitel 9.3: Neonataler Diabetes mellitus (NDM)

Empfehlung 9.11

Bei ätiologisch nicht geklärtem neonatalen Diabetes mellitus und bei Diabetes mellitus, der sich bis zum 6. Lebensmonat manifestiert, sollte eine molekulargenetische Analyse durchgeführt werden, da sie entscheidende therapeutische Konsequenzen haben kann.

[Babenko et al. 2006 EK III; Flanagan et al. 2006 EK IIb-III; Klupa et al. 2008 EK III]

Gesamtabstimmung: 93 %

Empfehlungsgrad

B

Empfehlung 9.12

Initial soll bei PNDM immer eine Insulintherapie erfolgen.

Bei Vorliegen relevanter Mutationen des KCNJ11- oder des SUR1- Gens sollte die Therapie auf Sulfonylharnstoffe umgestellt werden.

[Hattersley et al. 2006 EK IV; Pearson et al. 2006 EK III]

Gesamtabstimmung: 93 %

Empfehlungsgrad

A

Kapitel 9.4: Diabetes bei cystischer Fibrose

Empfehlung 9.13

Da Diabetes bei cystischer Fibrose klinisch oft schwer zu erkennen ist, sollten Kinder mit cystischer Fibrose ab dem 10. Lebensjahr jährlich einen oralen Glukosetoleranztest erhalten.

[Lanng et al. 1994 EK IIb-III].

Gesamtabstimmung: 100 %

Empfehlungsgrad

B

Empfehlung 9.14

a. Bei gesicherter Diabetesdiagnose soll eine Behandlung des CFRD eingeleitet werden.

[Dobson et al. 2002; Lanng et al. 1994 EK IIb-III; Nousia-Arvanitakis et al. 2001 EK III; Rolon et al. 2001 EK III].

Gesamtabstimmung: 100 %

Empfehlungsgrad

A

b. Zur Therapie bei CF-bedingtem Diabetes soll Insulin eingesetzt werden. Für den Einsatz oraler Antidiabetika liegt derzeit keine ausreichende Evidenz vor.

[O'Riordan et al. 2008]

Gesamtabstimmung: 86 %

A

Empfehlung 9.15

Bei Vorliegen einer cystischen Fibrose soll auch nach Diagnose eines Diabetes eine hochkalorische, fettreiche Diät durchgeführt werden. Eine Kalorienreduktion ist kontraindiziert.

[O'Riordan et al. 2008]

Gesamtabstimmung: 93 %

Empfehlungsgrad

A

13. Evidenztabellen

In den Evidenztabellen sind die ab 2004 (d. h. ab dem Zeitpunkt der Aktualisierungsrecherche) publizierten zitierten Literaturquellen extrahiert und methodisch bewertet. Für die Kapitel 4.8 „Diabetesschulung“ und 5 „Psychologische Interventionen“ wurde durch die kapitelverantwortliche Autorin eine eigene systematische Recherche durchgeführt und zahlreiche Literaturstellen ergänzt. Diese Literatur wurde aus zeitlichen Gründen nicht in Evidenztabellen aufgenommen. Zusätzlich zitierte Literatur, die

vor 2004 publiziert wurde und nicht in Evidenztabellen extrahiert wurde, ist bei den jeweiligen Kapiteln gesondert ausgewiesen. Literatur, die vor 2004 publiziert wurde und hier nicht genannt wird, wurde von der Leitlinienversion 2004 übernommen. Die Evidenzklassifizierungssysteme der beiden am häufigsten zitierten Quellleitlinien stimmen nicht mit der für die Leitlinie verwendeten Evidenzbewertung überein. Die Bewertungssysteme werden deshalb im Folgenden angegeben.

In der ISPAD-Leitlinie wird folgende Evidenzklassifizierung benutzt:

A	B	C	E
<p>Clear evidence from well-conducted, generalizable, randomized, controlled trials that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evidence from a multicenter trial Evidence from a meta-analysis incorporating quality ratings Compelling non-experimental evidence (i. e., all or none' rule) developed by the Center for Evidence-Based Medicine at Oxford* <p>Supportive evidence from well-conducted, randomized, controlled trials that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis 	<p>Supportive evidence from well-conducted cohort studies including:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies <p>Supportive evidence from a well-conducted case-control study</p>	<p>Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies including:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evidence from randomized clinical trials with 1 major or 3 minor methodological flaws that could invalidate the results Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls) Evidence from case series or case reports Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation 	<p>Expert consensus or clinical experience</p>

Diese Evidenzklassifizierung entspricht folgender in dieser Leitlinie verwendeter Evidenzklassifizierung („Evidenzniveau DDG“):
A = Ia/Ib hoher Qualität

B = IIa
C = IIb/III oder Ib niedriger Qualität
D = IV

In der australischen Leitlinie wird folgende Evidenzklassifizierung benutzt:

I	Evidence obtained from a systematic review of all relevant randomised controlled trials
II	Evidence from at least one properly-designed RCT
II-1	Evidence from well-designed pseudo-randomised controlled trials (alternate allocation or some other method)
III-2	Evidence from comparative studies with concurrent controls and allocation, non-randomised (cohort studies), casecontrol studies, or interrupted time series with a control group
III-3	Evidence from comparative studies with historical control, two or more single-arm studies, or interrupted time series without a parallel control group
IV	Evidence obtained from case series, either post-test or pre-test and post-test
C	Consensus statement endorsed by professional organisations
T	WHO technical reports produced by expert panels

Diese Evidenzklassifizierung entspricht folgender in dieser Leitlinie verwendeten Evidenzklassifizierung:

I = Ia
IIa = Ib
II-1 – III-2 = IIa
III-3 = IIb
IV = III
C/T = IV

Bei der Zitierung der Quell-Leitlinien in den Evidenztabellen ist die jeweils in der Leitlinie angegebene Evidenzklasse angegeben. Bei der Zitierung im Text der Leitlinie wurde diese Evidenzklasse in die hier benutzte Evidenzbewertung („Evidenzniveau DDG“) übersetzt.

13.1 Anliegen und Hintergrund

Zu diesem Kapitel wurde keine neue Evidenz zitiert.

13.2 Epidemiologie und Formen des Diabetes im Kindes- und Jugendalter

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

keine aus Recherche, zusätzlich zitierte Literatur:

- Kempf K, Rathmann W, Herder C. Impaired glucose regulation and type 2 diabetes in children and adolescents. Diabetes Metab Res Rev 2008; 24:427-37, EK III [Kempf et al. 2008 EK IIb-III], siehe folgende Tabelle

b) Einzelstudien

zusätzlich zitierte Literatur:

- Ehehalt S, Blumenstock G, Willasch AM, Hub R, Ranke MB, Neu A. Continuous rise in incidence of childhood Type 1 diabetes in Germany. Diabet Med 2008; 25:755-7, EK III [Ehehalt et al. 2008 EK III], siehe folgende Tabelle
- Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M et al. Perzentilen für den Body-Maß-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. Monatsschr Kinderheilkd 2001; 149: 807-818, EK III [Kromeyer-Hauschild et al. 2001 EK III]
- Lanng S, Thorsteinsson B, Lund-Andersen C, Nerup J, Schiøtz PO, Koch C. Diabetes mellitus in Danish cystic fibrosis patients: prevalence and late diabetic complications. Acta Paediatr 1994; 83: 72-77, EK IIb [Lanng et al. 1994 EK IIb-III] Tabelle siehe nachfolgende Seite

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben					Literaturbelege	Evidenz-niveau (SIGN)	Evidenz-niveau (DDG)
Systematischer Review	Kempf K, Rathmann W, Herder C [Kempf et al. 2008 EK IIb-III]	Systematische Recherche in Medline/Pubmed Keine Eingrenzung des Suchzeitraums angegeben Limits: English, German, Humans, 18 J.	1. Prävalenz Typ-2-Diabetes bei Ki./Ju. 2. Risikofaktoren für Typ-2-Diabetes bei Ki./Ju.	1. Prävalenz Typ-2-Diabetes im Kindes-/Jugendalter						2-3	IIb-III
				Region/Land	Jahr	Ethnizität	Alter	Prävalenz			
				Arizona/USA	1992-99	Pima-Indianer	10-14 15-19	22,3/1000 50,9/1000	Libman IM et al. 2007		
				Manitoba/Canada	1996-97	Indianer	10-19	36,0/1000	Libman IM et al. 2007		
				NHANES/USA	1999-02	Weiße Afroamerikaner, Mex. Amerikaner	12-19	1,46/1000	Duncan GE et al. 2006		
				UK	2000	Weiße, Südasiaten	0-16 0-16	0,0001/1000 0,014/1000	Ehtisham S. et al. 2004		
				SEARCH/USA	2001-04	Weiße, Afroamerikaner, Indische Amerikaner	10-19 10-19 10-19	0,19/1000 1,05/1000 1,74/1000	Liese AD et al. 2006		
				Deutschland	2005	v.a. Weiße	0-20	0,02/1000	Neu, A. et al. 2005		
				2. Risikofaktoren für Typ-2-Diabetes					Yach D. et al. 2006		
				a. Adipositas		wichtigster Lebensstil-bedingter Risikofaktor, Risiko für Adipositas v. a. durch Fernsehschauen, Konsum hochkalorischer Lebensmittel, körperliche Inaktivität und elterliche Adipositas (Lit.-zitate nicht alle angegeben)					
				b. Sozioökonomischer Status		Typ-2-Diabetes tritt überdurchschnittlich häufig bei Menschen mit niedrigem sozio-ökonomischem Status auf.			Brown AL et al. 2004		
				c. Rauchen		gute Evidenz für erhöhtes Risiko von Typ-2-Diabetes durch mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft Rauchen bei Erwachsenen erhöht ebenfalls das Risiko für Typ-2-Diabetes			Eliasson B. et al. 2003 Houston Tk et al. 2006		
				d. chronische, subklinische entzündliche Prozesse		es gibt vermehrt Evidenz, dass Typ-2-Diabetes assoziiert ist mit chronischen Entzündungen. Rauchen, Adipositas etc. gehen mit einem pro-inflammatorischen Status einher (Lit.-Zitate nicht alle angegeben)			Kolb H. et al. 2005		
				weiterhin diskutiert werden:		psychosozialer Stress und Schlafentzug/mangelnder Schlaf			Dinan, TG et al. 2004 Rosmond R. et al. 2000 Sekine M. et al. 2002		

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten-merkmale	Intervention/ Vergleichs-intervention	Nach-verfolgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)																								
Ehehalt S, 2008 [Ehehalt et al. 2008 EK III]	Längsschnittstudie (1987–97 retrospektiv; 1997–2003 prospektiv)	n = 4017	Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes Alter < 15 J.	Zur Beurteilung von Inzidenzanstieg bei Typ-1-Diabetes: Fallregistrierung (aus Patientenakten und 3 Befragungen) aus allen 31 Kinderstationen und 1 Diabeteszentrum in Baden-Württemberg	1987–2003	<ul style="list-style-type: none">Anzahl Neuerkrankungen von Typ-1-DiabetesInzidenzrate (IR)	<ul style="list-style-type: none">komplette Datensätze: 97,2 %mittl. Inzidenzrate (1987–2003): 14,1/100 000 pro Jahr [95 % KI 13,3–14,2]Fallzahl zwischen 1987 und 2003 verdoppelt (1987–89 n = 153; 2000–03 n = 302)Inzidenzrate sign. unterschiedlich:1987–89: 10,4/100000 pro Jahr [95 % KI 9,5–11,4]2000–03: 17,5/100000 pro Jahr [95 % KI 16,6–18,6]jährlicher Anstieg der Inzidenz 3,8 % (95 % KI 1,1–6,6)meiste Neuerkrankung in Altersgruppe 10–14 J.größter Anstieg der Inzidenz in Altersgruppe 0–4 J. (5,8 %; 95 % KI 2,5–9,3)31.12.2003: Prävalenz Typ-1-Diabetes: 11 % in Baden-Württemberg; 1/1000 Kinder	Schlussfolgerung der Autoren: Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes steigt schneller als erwartet. Deutliche Verlagerung auf jüngeres Alter zu Erkrankungsbeginn.	3	III																								
Kurth BM, Schaffrath Rosario A, 2007 [Kurth et al. 2007 EK III]	Querschnittsstudie, Kohortenstudie	n = 17641	Kinder und Jugendliche von 0–17 J. aus 167 Städten der BRD 49 % Mädchen 15,9 % Kinder von 0–3 J. Erhebungszeitraum: 5/03–5/06	Keine Intervention/ Vergleichsintervention, sondern Vergleich der erhobenen Daten mit aktuellen Referenzdaten (von Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kinder- und Jugendalter) zur Klassifizierung von Übergewicht und Adipositas und mit historischen Vergleichsdaten von 1985–99	-	1. Körpergewicht Größe, jeweils standardisiert gemessen, BMI Anteil Unter- (<3. %ile), Normal- oder Übergewicht (> 90.–97. %ile) bzw. Adipositas (> 97. %ile) stratifiziert nach Alter 2. Vergleich der BMIs mit Daten aus Surveys 1985–99	1. Anteil übergewichtiger Kinder/Jugendliche <table><tr><td>Männl.</td><td>Weibl.</td></tr><tr><td>Gesamt: 8,8 % (8,0–9,7)</td><td>8,5 % (7,9–9,2)</td></tr><tr><td>3–6 J.: 6,4 (5,2–7,9)</td><td>6,0 (5,1–7,1)</td></tr><tr><td>7–10 J.: 8,9 (7,6–10,4)</td><td>9,0 (7,6–10,7)</td></tr><tr><td>11–13 J.: 11,3 (9,7–13,1)</td><td>11,6 (9,8–13,7)</td></tr><tr><td>14–17 J.: 9,0 (7,8–10,4)</td><td>8,1 (6,7–9,7)</td></tr></table> 2. Anteil Adipöser Kinder/Jugendliche <table><tr><td>Männl.</td><td>Weibl.</td></tr><tr><td>Gesamt: 6,3 % (5,6–7,0)</td><td>6,4 % (5,8–7,1)</td></tr><tr><td>3–6 J.: 2,5 (1,8–3,3)</td><td>3,3 (2,4–4,5)</td></tr><tr><td>7–10 J.: 7,0 (5,8–8,3)</td><td>5,7 (4,7–6,9)</td></tr><tr><td>11–13 J.: 7,0 (5,6–8,7)</td><td>7,3 (5,9–9,0)</td></tr><tr><td>14–17 J.: 8,2 (7,0–9,5)</td><td>8,9 (7,5–10,4)</td></tr></table> 3. Vergleich BMI mit früheren Surveys Erhöhung v. a. im oberen Perzentilenbereich (100. %ile jetzt im Alter von 18 bei BMI 32 kg/m² früher bei ca. 27 kg/m²), aber auch 50. %ile höher.	Männl.	Weibl.	Gesamt: 8,8 % (8,0–9,7)	8,5 % (7,9–9,2)	3–6 J.: 6,4 (5,2–7,9)	6,0 (5,1–7,1)	7–10 J.: 8,9 (7,6–10,4)	9,0 (7,6–10,7)	11–13 J.: 11,3 (9,7–13,1)	11,6 (9,8–13,7)	14–17 J.: 9,0 (7,8–10,4)	8,1 (6,7–9,7)	Männl.	Weibl.	Gesamt: 6,3 % (5,6–7,0)	6,4 % (5,8–7,1)	3–6 J.: 2,5 (1,8–3,3)	3,3 (2,4–4,5)	7–10 J.: 7,0 (5,8–8,3)	5,7 (4,7–6,9)	11–13 J.: 7,0 (5,6–8,7)	7,3 (5,9–9,0)	14–17 J.: 8,2 (7,0–9,5)	8,9 (7,5–10,4)	Bundesweiter Survey, detaillierte Darstellung der Ist-Situation, kein detaillierter Vergleich mit historischen Daten	3	III
Männl.	Weibl.																																	
Gesamt: 8,8 % (8,0–9,7)	8,5 % (7,9–9,2)																																	
3–6 J.: 6,4 (5,2–7,9)	6,0 (5,1–7,1)																																	
7–10 J.: 8,9 (7,6–10,4)	9,0 (7,6–10,7)																																	
11–13 J.: 11,3 (9,7–13,1)	11,6 (9,8–13,7)																																	
14–17 J.: 9,0 (7,8–10,4)	8,1 (6,7–9,7)																																	
Männl.	Weibl.																																	
Gesamt: 6,3 % (5,6–7,0)	6,4 % (5,8–7,1)																																	
3–6 J.: 2,5 (1,8–3,3)	3,3 (2,4–4,5)																																	
7–10 J.: 7,0 (5,8–8,3)	5,7 (4,7–6,9)																																	
11–13 J.: 7,0 (5,6–8,7)	7,3 (5,9–9,0)																																	
14–17 J.: 8,2 (7,0–9,5)	8,9 (7,5–10,4)																																	
Neu A, 2005 [Neu et al. 2005 EK III]	Querschnittsstudie, populationsbezogen	n = 445 Institutionen (Kinderklinik, Diabetologen, Innere Medizin, Allgemeinmediziner)	Alter zwischen 0–20 J. Typ-2-Diabetes oder MODY	Prävalenz Typ-2-Diabetes und MODY bei 0–20-Jährigen in Baden-Württemberg	-	<ul style="list-style-type: none">Prävalenz Typ-2-Diabetes / MODYBehandelnde Institution	Anzahl/Behandlung Typ-2-Diabetes/MODY <ul style="list-style-type: none">Erfassung von n = 530 Institutionen; Auswertung von n = 445 Institutionenin 11 % (49/445) Institutionen werden Pat. mit Typ-2-Diabetes/MODY behandeltn = 55 mit Typ-2-Diabetesn = 57 mit MODYn = 56 (von 112) Behandlung auf Kinderstation oder durch Diabetologen in PraxisBerechnung anhand zufälligem Beispielbezirk:n = 1 mit MODY behandelt in Praxiskein Pat. mit Typ-2-Diabetes wurde durch Allgemeinarzt (n = 121) behandelt Prävalenz berechnet: Typ-2-Diabetes: 2,36/100000, MODY: 2,45/100000	Schlussfolgerung der Autoren: Momentan ist Typ-2-Diabetes und MODY seltener als in Nordamerika, tritt aber häufiger als in anderen europäischen Ländern auf. Erste populationsbezogene Daten für Deutschland	3	III																								
Stanik J, 2007 [Stanik et al. 2007]	Retrospektive Registererhebung	n = 2812, davon n = 8	n = 2812 aus Slowakischem Kinder Diabetes Register 1981–2004	<ul style="list-style-type: none">GentestungSU (orales Glibenclamid) versus Insulin bei 3 KCNJ11-Trägern	1 Monat	<ul style="list-style-type: none">PNDM (Diabetes innerhalb 6 Lebensmonaten)Nachweis KCJ11- oder ABCC8-MutationBZHbA_{1c}C-Peptid	1. Inzidenz PNDM = 8 215 417 Lebendgeburten, davon 87 % monogen 2. Mutationsträger <ul style="list-style-type: none">n = 4 KCNJ11n = 1 ABCC8n = 1 Wolcott-Rallissonn = 1 intermediärer DEND (n = 1 unbekannte Ätiologie) 3. Therapieeffekte n = 3 (jeweils Mittelwerte) <table><tr><td>BZ > 10 mmol/l pro BZ-Messung</td><td>Insulin 65 %</td><td>Glibenclamid 33,7 %</td></tr><tr><td>HbA_{1c}-Wert</td><td>10,1 %</td><td>6,7 %</td></tr><tr><td>C-Peptid</td><td>< 0,11</td><td>0,73</td></tr></table>	BZ > 10 mmol/l pro BZ-Messung	Insulin 65 %	Glibenclamid 33,7 %	HbA _{1c} -Wert	10,1 %	6,7 %	C-Peptid	< 0,11	0,73	Schlussfolgerung der Autoren: Inzidenz von mutationsbed. Diabetes viel höher als in anderen Studien (dort 1:800000), diese waren aber nicht populationsbezogen. Benefit bei KCNJ11 bei Umstellung auf Glibenclamid	3	IIb															
BZ > 10 mmol/l pro BZ-Messung	Insulin 65 %	Glibenclamid 33,7 %																																
HbA _{1c} -Wert	10,1 %	6,7 %																																
C-Peptid	< 0,11	0,73																																

c) Leitlinien

Keine Leitlinien zitiert, da epidemiologische Daten v. a. von Deutschland relevant.

13.3 Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung des Diabetes mellitus

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

keine aus Recherche, zusätzlich zitierte Literatur:

- Kempf K, Rathmann W, Herder C. Impaired glucose regulation and type 2 diabetes in children and adolescents. Diabetes Metab Res Rev 2008; 24:427-37, EK III [Kempf et al. 2008 EK IIb-III], siehe 12.2

b) Einzelstudien

zusätzlich zitierte Literatur:

- l'Allemand D, Wiegand S, Reinehr T, Muller J, Wabitsch M, Widhalm K, Holl R. Cardiovascular risk in 26,008 European overweight children as established by a multicenter database. Obesity (Silver Spring) 2008; 16:1672-9, EK III, [l'Allemand et al. 2008 EK IIb-III] siehe folgende Tabelle
- Schober E, Holl RW, Grabert M, Thon A, Rami B, Kapellen T, Seewi O, Reinehr T. Diabetes mellitus type 2 in childhood and adolescence in Germany and parts of Austria. Eur J Pediatr 2005;164:705-707, EK III [Schober et al. 2005 EK III]

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patientenmerkmale	Intervention/Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
l'Allemand D, 2008 [l'Allemand et al. 2008 EK IIb-III]	Fallserie/ Registererhebung	n = 26 008	Kinder/Jugendliche, die wegen Übergewichts vorgestellt wurden aus 98 europäischen Zentren mittl. Alter 12,9 J. ± 2,9 56 % weibl.	Keine Intervention/ Vergleichsintervention, sondern Erhebung Prävalenz von Adipositas	-	Anteil Übergewichtige und stark Übergewichtige Analyse von kardiovaskulären Risikofaktoren	1. 5,9 % mit Normalgewicht 2. 41 % mit Übergewicht (> 90. %ile) 3. 37 % mit extremem Übergewicht (> 99,5. %ile) Kardiovaskuläre Risikofaktoren: 50 % mit 1 Risikofaktor 11 % mit 2 Risikofaktoren Davon 35,4 % erhöhter Blutdruck 32 % Dyslipidämie 6,5 % gestörte Glukosetoleranz 0,7 % V. a. Diabetes Risikofaktoren korrelieren mit Übergewicht	Schlussfolgerung der Autoren: Häufigkeit der Risikofaktoren bei Kindern/Jugendlichen mit Übergewicht erfordert regelmäßige Untersuchungen	3	IIb–III
Neu A, 2005 [Neu et al. 2005 EK III] siehe 12.2										
Schober E, 2005 [Schober et al. 2005 EK III] siehe 12.9										
Yokota Y, 2004 [Yokota et al. 2004 EK III]	Retrospektive populations-bezogene KohortenStudie	Pro Jahr zwischen n = 753 590 und n = 1 145 530	Schulkinder (elementary bis high school) in der Kanagawa Präfektur (Stadt Yokohama, Insel Hokkaido) in Japan 1981–2000	Stand. Urin-Screening für Diabetes nach familiärer Aufklärung (zusammen mit bereits vorher durchgeführtem Mikroalbuminurie-Screening)	1981–2000	<ul style="list-style-type: none"> Uringlukose bei pos. Urin oGTT, Diabetesdiagnose nach WHO Kriterien 	1. UrinScreening: <i>a. Elementary School</i> Pro Jahr zwischen 0,031 (n = 151) und 0,060 % (n = 275) pos.: MW 0,048 % <i>b. Junior High School</i> Pro Jahr zwischen 0,066 (n = 140) und 0,134 % (n = 317) pos.: MW 0,115 % <i>c. High School</i> Pro Jahr zwischen 0,188 % (n = 217) und 0,261 % (n = 600) pos.: MW 0,2 % Positiver prädiktiver Gesamtwert im Hinblick auf Typ-1-Diabetesdiagnose: 2. Anteil der registrierten Ki- und Ju.-Typ-1-Diabetiker, die durch Screening entdeckt wurden: 20,5 % (Anteil steigend) Typ-1-Diabetes machte 1997–2001 ca. 1/3 der positiven Diagnosen aus (Inzidenz 0,09; n = ca! 10 pro Jahr 1994–1999), 2/3 Typ-2-Diabetes (Inzidenz 0,3)	Anmerkung ÄZQ: Absolute Anzahl der entdeckten Diabetiker nicht angegeben, aus Tabellen schlecht abzulesen, so dass der positive prädiktive Wert nicht angegeben werden kann. Weitere Informationen der Autoren: ein Urinscreening kostet ca. 2 Dollar, war ursprünglich für Nierenerkrankungen vorgesehen, deshalb keine wesentlichen Zusatzkosten	2–3	III

c) Leitlinien

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
Zusätzlich zitierte Literatur:				
Alberti G, 2004 [Alberti et al. 2004 EK IV]	<p>There is sparse information on the pathophysiology of type 2 diabetes in the young; therefore, extrapolation from adults is necessary. Type 2 diabetes is characterized by disorders of insulin action and insulin secretion, either of which may be the predominant feature (49). Both are usually present at the time that type 2 diabetes clinically manifests. Persons with type 2 diabetes usually have plasma insulin concentrations that appear normal or elevated but insulin secretion, particularly first phase, is defective and insufficient to compensate for the insulin resistanc. The specific reasons for the development of these abnormalities are not yet known, but it is of heterogeneous etiology with behavioral and environmental risk factors unmasking the effects of genetic susceptibility.</p> <p>Recommendations:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Population-based prevalence studies are urgently needed, particularly in "at-risk" populations. These should be followed by outcome studies.2. Study methods need to be standardized with regard to classification, diagnostic methods, and diagnostic criteria.3. Data on the natural history of type 2 diabetes in the young, particularly on complications, are required.4. Further research is required to determine the role of the oral glucose tolerance test (oGTT) in screening asymptomatic young people, as well as the appropriate glucose load and timing of blood sampling to be used in the OGTT.5. The costs and psychosocial impact of screening in young people need to be examined.6. The safety and efficacy of oral hypoglycaemic drugs in children need to be determined.7. The role of insulin therapy for children with type 2 diabetes needs to be determined in multicenter randomized controlled trials. These should examine the optimum type, timing, intensity, and duration of insulin therapy.8. Existing registers for type 1 diabetes in children should be expanded to include those with type 2 diabetes.9. Innovative ways of working with children with diabetes and their families to institute long-standing and sustainable lifestyle change need to be sought.10. Strategies for the prevention of type 2 diabetes in children need to involve government and societal, as well as individual, change. Programs should focus on the prevention of obesity through increasing physical activity and promoting healthy eating, the promotion of breast feeding, and achieving excellent pregnancy outcomes with regard to avoiding low birth weight and treating gestational diabetes.	n. a.	<p>49. Porte D Jr: Banting Lecture 1990: β-cells in type II diabetes mellitus. <i>Diabetes</i> 40: 166–180, 1991</p> <p>50. Mooy J, Grootenhuys P, de Vries H, Valkenburg H, Bouter L, Kostense P, Heine R: Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch Caucasian population: the Hoorn study. <i>Diabetes Care</i> 18: 1270–1273, 1995m</p> <p>n. a.</p>	Leitlinie ist methodisch nicht formal konsensbasiert/evidenzbasiert.
AGA 2006 [Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) 2008a]	<p>Ein oGTT sollte bei Kindern mit einem BMI >90. %ile ab dem 10. Lebensjahr durchgeführt werden, wenn folgende Risikofaktoren vorliegen (s.a. Stellungnahme AGPD/AGA, ADA 2000):</p> <ul style="list-style-type: none">• Typ-2-Diabetes bei Verwandten 1. und 2. Grades• Extreme Adipositas (BMI >99. %ile)• Zeichen der Insulinresistenz oder mit ihr assoziierte Veränderungen (arterieller Hypertonus, Dyslipidämie, erhöhte Transaminasen, Polyzystisches Ovarsyndrom, Acanthosis nigricans)• Zugehörigkeit zu einer Gruppe mit erhöhtem Risiko (z.B. Asiaten, Afrikaner)• Bei dem Vorliegen von 2 Risikofaktoren ist das Durchführen eines oGTT notwendig. <p>Liegen mehrere Zeichen einer Insulinresistenz vor, ist das Durchführen eines oGTT auch ohne weitere Risikofaktoren sinnvoll.</p>	n. a.	<ul style="list-style-type: none">• Expertenkonsens• Stellungnahme AGPD/AGA, ADA 2000	S2-Leitlinie, methodisch nicht formal evidenzbasiert.

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
Referenzleitlinien:				
ISPAD 2007 [Couper et al. 2007]	Prevention of Diabetes – the evidence <ul style="list-style-type: none">European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial, a multinational quasirandomized placebo-controlled, double-blinded intervention study, demonstrated that nicotinamide did not delay or prevent the onset of T1DM in high-risk, first-degree relatives.	A	27. Odorico JS, Sollinger HW. Technical and immunosuppressive advances in transplantation for insulindependent diabetes mellitus. <i>World J Surg</i> 2002; 26: 194–211. 28. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. <i>Lancet</i> 2004; 363: 925–931.	Leitlinie ist methodisch als nicht formal konsensbasiert, nicht systematisch evidenzbasiert zu bewerten.
	<ul style="list-style-type: none">The National Institutes of Health DPT-1 demonstrated in a randomized controlled trial that low dose subcutaneous insulin therapy did not delay or prevent the onset of clinical diabetes in high-risk, first-degree relatives (4) (A).	A	4. Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. <i>N Engl J Med</i> 2002; 346: 1685–1691.	
	Prevention – recommendations and principles <ul style="list-style-type: none">Health care professionals should be aware that there are no interventions shown to delay or prevent the onset of T1DM.Neither screening of any population nor intervention in the preclinical phase should occur outside the context of defined clinical studies.	E	7. American Diabetes Association. Prevention of type 1 diabetes mellitus. <i>Diabetes Care</i> 2003; 26: 140.	
	Phases of diabetes <ul style="list-style-type: none">Neither screening of any population nor intervention in the preclinical phase should occur outside the context of defined clinical studies.Individuals who screen positive for genetic or immunological markers of T1DM should have access to appropriate counselling and to centres participating in intervention and other defined studies.	E	American Diabetes Association. Prevention of type 1 diabetes mellitus. <i>Diabetes Care</i> 2003; 26: 140.	
NHMRC, 2005 [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005]	Recommendations and Principles <ul style="list-style-type: none">Health care professionals should be aware that there are no interventions shown to delay or prevent the onset of type 1 diabetes.	II	4. Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group: Effects of Insulin in Relatives of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. <i>New England Journal of Medicine</i> 346:1685-1691, 2002 8.The European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group: Intervening before the onset of Type 1 diabetes: baseline data from the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial. <i>Diabetologia</i> 46(3):339-46, 2003	Leitlinie ist als methodisch hochwertig zu bewerten.
	<ul style="list-style-type: none">Neither screening of any population nor intervention in the preclinical phase should occur outside the context of defined clinical studies.	C	7. American Diabetes Association: Prevention of Type 1 Diabetes Mellitus. <i>Diabetes Care</i> 26:140, 2003	
	<ul style="list-style-type: none">Type 1 diabetes is characterised by a preclinical, clinical, partial remission and chronic phase.	C	23. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Zeist, Netherlands, Medforum, 2000	
	<ul style="list-style-type: none">Clinical presentation of diabetes can vary from non-emergency presentations (eg polydipsia, polyuria, weight loss, enuresis) to severe dehydration, shock and diabetic ketoacidosis.	C, T	23. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Zeist, Netherlands, Medforum, 2000 24. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1:Diagnosis and Classification. WHO/NCD/NCS/99.2. 1999. Geneva, World Health Organization.	
	<ul style="list-style-type: none">Parents and children with type 1 diabetes should be informed that the partial remission phase of diabetes is transient and does not indicate remission of diabetes.	C	23. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Zeist, Netherlands, Medforum, 2000	
	Targeted screening for type 2 diabetes (fasting plasma glucose or 2 hour postprandial glucose) is recommended at the point of medical contact if high risk factors are present (obesity, strong family history of type 2 diabetes, high risk ethnic group, acanthosis nigricans, polycystic ovary syndrome) and every 2 years thereafter.	T, C	8. World Health Organization. Screening for Type 2 Diabetes. Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting. WHO/NMH/MNC/03.1. 2003. Geneva, World Health Organization. Ref Type: Report 9. American Diabetes Association: Screening for Type 2 Diabetes. <i>Diabetes Care</i> 26:21-24, 2003	

13.4 Therapie des Typ-1-Diabetes

13.4.1 Beginn der Therapie

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Literaturbelege	Evidenz-niveau (SIGN)	Evidenz-niveau (DDG)
Systematischer Review	Clar C. et al. 2007 [Clar et al. 2007 EK IIa-III]	Systematische Literaturrecherche bis 02/2003 in Medline, Embase, Cinahl, British nursing index, Cochrane library (2006) 7 Studien (2 RCTs), davon eine Studie hoher Qualität	Vergleich der Effekte von stationärem und ambulantem/häuslichem Management von Kindern mit neu diagnostiziertem Typ-1-Diabetes Primäre Outcomes: <ul style="list-style-type: none">metabolische Kontrolle (HbA_{1c})stationäre Aufnahme in den ersten 2 J. nach Diagnose	<ul style="list-style-type: none">Follow up zwischen 1 Monat bis 15 Jahren = 298 in der Gruppe der ambulant/häuslich versorgten Patientenmittl. Alter: 10–13 J. Interventionen beinhalteten: <ul style="list-style-type: none">individuelles Schulungsprogrammkontinuierliche psychosoziale Unterstützungreguläre Nachkontrollenverglichen Intervention: stationäre Aufnahme bei Diagnose/Beginn der Insulinbehandlung Metabolische Kontrolle (HbA_{1c}) <ul style="list-style-type: none">in 3 Studien (1,4,7) kein Unterschied beim HbA_{1c} nach 1, 2 und 5 J. follow up1 Studie (2) zeigte ein geringeres HbA_{1c} bei ambulant/häuslich Gruppe nach 2 J. (pv<0,05) und 3 J. (p<0,02) Stationäre Aufnahme <ul style="list-style-type: none">keine sign. Unterschiede innerhalb der Gruppenkeine stat. Einweisung während 1 Monat follow up Akute diabetesassoziierte Komplikationen <ul style="list-style-type: none">kein sign. Unterschied zwischen den Gruppen Schlussfolgerung der Autoren: Bis auf eine Studie, waren die untersuchten Studien nicht von hoher Qualität. Die Daten lassen vermuten, dass es bei adäquatem ambulanten/häuslichen Management, nicht zu einer Verschlechterung der metabolischen Kontrolle, häufigeren akuten diabetesassoziierten Komplikationen und Hospitalisation kommt, bei gleichbleibenden Kosten. Psychosoziale Aspekte und Verhalten ändern sich nicht.	Chase, 1992 Dougherty, 1998 Galatzer, 1982 Simell, 1995 Siminerio, 1999 Spaulding, 1976 Srinivasan, 2004	1+ 1- 2-	1b–2a

b) Einzelstudien

- keine

c) Leitlinien

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
Referenzleitlinien:				
ISPAD 2007 [Bangstad et al. 2007]	Insulin treatment must be started as soon as possible after diagnosis (usually within 6 h if ketonuria is present) to prevent metabolic decompensation and DKA	A	n. a	Leitlinie ist methodisch als nicht formal konsensbasiert, nicht systematisch evidenzbasiert zu bewerten.

13.4.2 Ziele der Therapie

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Literaturbelege	Evidenz-niveau (SIGN)	Evidenz-niveau (DDG)
HTA	Coster S et al. 2000 [Coster et al. 2000 EK Ia]	Systematische Recherche in Medline (1976–1999), Embase (1980–1998) 24 Studien (davon 8 RCTs) zu Selbstmonitoring bei Typ-1-Diabetes gefunden	<ul style="list-style-type: none">• Vergleich zwischen BZ-Selbstmessung im Blut vs. Urin (5 RCTs)• Effekte der regelmäßigen BZ-Selbstmessung (1 RCT)• Nutzen, die SMBG in Lernprogramme aufzunehmen (1 RCT)• GHb und HbA_{1c} als Outcome gemessen• Messung psychologischer und sozialer Outcomes	<ul style="list-style-type: none">• Eingeschlossen: 8 RCTs.• Alle Studien mit wenig Pat. (n < 40, ausser Carney et al. mit n = 68) 1. Verbesserung des HbA_{1c} durch BZ-Selbstmessung: <ul style="list-style-type: none">• nur in 1 RCT sign.• In den anderen Studien bei unterschiedlichen und verschieden häufigen Messungen (im Blut, im Urin, zw. 2–4 x/Tag) Unterschiede n. s. 2. Einfluss auf Hypoglykämien <ul style="list-style-type: none">• 3 Studien mit wenigen Hypoglykämien ohne Unterschied zwischen Kontroll- und Messgruppe.• Bei 11/16 Kindern konnten durch BZ-Selbstmessung asymptotische Hypoglykämien nachgewiesen werden. 3. BZ-Messung im Blut versus im Urin <ul style="list-style-type: none">• Metaanalyse: HbA_{1c} bei Selbstmessung im Blut sign. geringer als bei Selbstmessung im Urin: -0,567 % (95 % CI -1,073 bis -0,061).• Selbstmessung im Blut von Patienten bevorzugt. Schlussfolgerung: BZ-Selbstmessung hat sich im klinischen Alltag bewährt, die optimale Technik ist noch nicht gefunden. Untersuchungen zeigen, dass die BZ-Selbstmessung nicht bei allen Patienten notwendig ist.	RCTs: Mann et al. 1991 Gordon et al. 1991 Miller et al. 1983 Worth et al. 1982 Daneman et al. 1985 Carney et al. 1983 Starostina et al. 1994 Terent et al. 1985	1-	Ia

b) Einzelstudien

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten-merkmale	Intervention/ Vergleichs-intervention	Nach-verfolgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
Valenzuela JM, 2006 [Valenzuela et al. 2006 EK IIb]	Kohortenstudie	n = 160 und jeweils 1 Eltern-person	73,8 % mit Injektionen 26,2 % mit Insulin-pumpe Alter: 5–17 J., mittl. 10,86 J. 54 % weibl., 49 % Kaukasisch, 39 % Hispanisch 12 % black mittl. Sozialstatus: Mittelklasse, von sozial niederer Schicht bis Oberschicht Diab.-Dauer: 4,62 SD 3,06 HbA_{1c} Wert: 6–16,9 % CSII-Pat. waren signifi-kant weniger afroame-rikanisch, hatten eine längere Diabetesdauer und einen signifikant niedrigeren HbA _{1c} -Wert	Therapie mit Insulin s.c. (im Mittel 2,6 Injektionen pro Tag) versus Therapie mit CSII jeweils seit mind. 3 Monaten	-	Lebensqualität (HRQOL) Fragebo-gen an Eltern und Kinder <ul style="list-style-type: none">• SES• BASC-SRP (Verhaltens- und Persönlichkeits-fragebogen für Kinder)• PSS (Stress-Skala) für Eltern• FES (Familien-bewertungs-fragebogen) für 8–17-Jährige und Eltern• PEDSQL Generischer und diabetesspezifi-scher Fragebogen	1. Einfluss des Therapieregimes auf die Lebensqualität (Kovarianz-Analysen): Nicht statistisch sign. weder nach kindl. noch nach Elternangaben 2. Sign. Einflüsse auf die Lebensqualität (LQ) (univariat) <i>a. generelle Lebensqualität Eltern:</i> besserer HbA _{1c} und männl. Geschlecht des Kindes stat. sign. mit + LQ <i>b. Generelle LQ Kinder:</i> höheres Alter stat. sign. besser 3. Sign. in multivariaten Modellen waren <ul style="list-style-type: none">• Probleme mit kindl. Verhalten,• Stress der Eltern,• Stress der Kinder und• familiärer Malfit (schlechte familiäre Beziehungen/Unterstützung) 41 % der Varianz bei genereller LQ der Eltern war durch Probleme mit kindl. Verhal-ten, Stress der Eltern und familiärem Malfit zu erklären und 29 % der Varianz bei genereller LQ der Kinder war durch kindl. Stress und familiären Malfit zu erklären 37 % der Varianz bei diabetesspez. LQ der Eltern war durch Probleme mit kindl. Ver-halten, Stress der Eltern und familiärem Malfit zu erklären 25 % der Varianz bei diabetesspez. LQ der Kinder war durch kindl. Stress und familiä-ren Malfit zu erklären.	Schlussfolgerung der Autoren: Wesentlich für Lebensqualität sind nicht das Therapie-regime sondern psychosoziale Fak-toren (mit der Limi-tation einer nicht-randomisierten Studie). Wenn Lebensqua-lität ein wichtiges Therapieziel ist, muss der Fokus auch auf psychoso-ziale Interventionen gelegt werden.	2-	Ib

c) Leitlinien

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
Referenzleitlinien:				
NHMRC, 2005 [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005]	<p>Children and adolescents should have access to care by a multidisciplinary team trained in childhood and adolescent diabetes.</p> <p>It should be recognised that the members of the management team include the patient with diabetes and his/her family. The members of the team are therefore:</p> <ul style="list-style-type: none">• The patient and his/her family.• Paediatric endocrinologist or physician trained in the care of children and adolescents with diabetes.• Diabetes educator.• Dietitian.• Psychologist/social worker. <p>Care provided by a specialised diabetes multidisciplinary team has been shown to result in:</p> <ul style="list-style-type: none">• Fewer days in hospital.• Higher level of diabetes self care practices.• Decreased re-admission rates.• Lower HbA_{1c}.• Delayed development of complications.	C	<p>2. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Zeist, Netherlands, Medforum, 2000</p> <p>17. American Diabetes Association: Standards of Medical Care for Patients With Diabetes Mellitus. <i>Diabetes Care</i> 26:33S, 2003</p> <p>18. NSW Health Department: Principles of Care and Consensus Guidelines for the Management of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. 1998</p> <p>19. Queensland Health: Best practice guidelines for the management of Type 1 Diabetes in children and Adolescents. 2002</p> <p>20. Bloomfield S, Farquhar JW: Is a specialist paediatric diabetic clinic better? <i>Archives of Disease in Childhood</i> 65:139-140, 1990</p> <p>21. Laron Z, Galatzer A, Amir S, Gil R, Karp M, Mimouni M: A multidisciplinary, comprehensive, ambulatory treatment scheme for diabetes mellitus in children. <i>Diabetes Care</i> 2:342-348, 1979</p> <p>22. Levetan CS, Salas JR, Wilets IF, Zumoff B: Impact of endocrine and diabetes team consultation on hospital length of stay for patients with diabetes. <i>American Journal of Medicine</i> 99:22-28, 1995</p> <p>23. Likitmaskul S, Wekawanich J, Wongarn R, Chaichanwatanakul K, Kiattisakthavee P, Nimkarn S, Prayongklin S, Weerakulwattana L, Markmaitree D, Ritjarean Y, Pookpun W, Punnakanta L, Angsusingha K, Tuchinda C: Intensive diabetes education program and multidisciplinary team approach in management of newly diagnosed type 1 diabetes mellitus: a greater patient benefit, experience at Siriraj Hospital. <i>Journal of the Medical Association of Thailand</i> 85:S488-S495, 2002</p> <p>24. Zgibor JC, Songer TJ, Kelsey SF, Weissfeld J, Drash AL, Becker D, Orchard TJ: The association of diabetes specialist care with health care practices and glycemic control in patients with type 1 diabetes: A cross-sectional analysis from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. <i>Diabetes Care</i> 23:472-476, 2000</p> <p>25. Zgibor JC, Songer TJ, Kelsey SF, Drash AL, Orchard TJ: Influence of health care providers on the development of diabetes complications: long-term follow-up from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. <i>Diabetes Care</i> 25:1584-1590, 2002</p>	<p>Leitlinie ist als methodisch hochwertig zu bewerten.</p>

13.4.3 Kontinuierliche Therapie

13.4.3.1 Betreuung von Kindern mit Diabetes in Schulen/ öffentlichen Einrichtungen

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Literaturbelege	Evidenz-niveau (SIGN)	Evidenz-niveau (DDG)
Systematischer Review	Nichols PJ, 2002 [Nichols et al. 2002 EK III]	Systematische Recherche nach Studien zur Schulung von Personal an Schulen Recherche in Pubmed und weiteren Datenbanken 1966–2001	Welche Effekte haben Schulungen bei Personal an Schulen	Eingeschlossen wurden 4 Studien, die sehr heterogen im Design waren: 1. Eine Studie zeigte bei Lehrern eine Verbesserung von Wissen zur Behandlung von Diabetes nach Schulungsmaßnahmen 2. Eine Studie zeigte eine Verbesserung in ‚comprehensive knowledge Scores‘ 3. Eine Studie zeigte zu 4 abgefragten Aspekten von Diabetes sign. Wissenslücken der Lehrer 4. Eine Studie konnte nach Schulungsmaßnahmen bei Lehrern eine Abnahme von Ketoazidosen bei Schülern mit Diabetes zeigen	Gesteland et al. 1989 Jarrett et al. 1993 Vanelli et al. 1999 Siminerio et al. 2000	3	III

b) Einzelstudien

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten-merkmale	Intervention/ Vergleichs-intervention	Nach-verfolgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
Hellems MA, 2007 [Hellems et al. 2007 EK III]	Querschnitts-erhebung	n = 185	Anonyme Befragung von Eltern mit Typ-1-Diabetes aus 153 Einrichtungen GI n = 58 (31 %) KiGa bis 5. Klasse GII n = 60 (32 %) 6.–8. Klasse GIII n = 67 (36 %) 9.–12. Klasse	Erhebung der Betreuungsperson und Betreuungsgüte von Typ-1-Diabetes-Kindern und Jugendlichen in Virginia/USA	-	1. Unterstützung durch med. Personal/nicht med. Personal 2. Anteil selbständiger BZ-Messungen/Insulininjektionen/ Ass. durch Personal 3. Anteil an Hypoglykämien, Betreuung und Konsequenzen	1. 95 % wurden durch eine Krankenschwester betreut, bei 69 % war diese eine Vollzeitkraft, bei 31 % eine Teilzeitkraft mit 3,25 h Anwesenheit median. 2. Zusätzlich wurden bei GI 96,5 % weiteres Personal eingesetzt, bei GII in 72,3 %, bei GIII in 45,7 % 3. 20 % der Kinder mit Teilzeitkrankenschwester hatten eine bezahlte med. Kraft zur Verfügung. Ansonsten Lehrer, Verwaltungsangestellte, Ang. der Cafeteria und Eltern Anteil selbständiger BZ-Messungen: • 41 % Grundschulkinder • 28 % GII • 74 % GIII, davon 54 % ohne Assistenz Anteil selbständiger Insulininjektionen: • 41 % Grundschulkinder • davon 74 % mit Unterstützung • GII k. A. • GIII 74 %, davon 25 % mit Unterstützung Anteil an Hypoglykämien: • 75 % von 185 Kindern, im Median 5 Episoden pro Jahr, nur 14 % symptomatisch (Lethargie). Keine Krampfanfälle. • Behandlung mit schnellwirksamen Kohlenhydraten, nur in einem Fall mit Glukagon (durch Krankenschwester) • Behandlung meistens durch medizinisches Personal, aber auch durch nicht med. Personal • 22 % durch Eltern selbst. Schlussfolgerung der Autoren: Nur 1 Fall mit schwerer Hypoglykämie (3 %) zeigt, dass Kinder in KiGa und Schule sicher betreut werden können, obwohl Hypoglykämien häufig vorkommen. Die hohe Zahl an Eltern, die ihre Kinder selbst behandelten, lässt lt. den Autoren noch auf eine Unsicherheit gegenüber dem Personal in den Einrichtungen schließen.	Anzahl repräsentiert ca. 9 % der jugendl. Diabetiker in Virginia	3	III

c) Leitlinien

- keine

13.4.3.2 Betreuung beim Übergang ins Erwachsenenalter

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Literaturbelege	Evidenz- niveau (SIGN)	Evidenz- niveau (DDG)
Systematischer Review	Nakhla M, 2008 [Nakhla et al. 2008 EK III]	Systematische Recherche in Medline (1950–2007), Cinahl (1982–2007) und EMBASE (1980–2007) 14 Studien und 2 Abstracts zum Thema (siehe Literaturbelege)	1. Outcomes bei Übergang zur Erwachsenen- behandlung (deskriptiv) inklusive subjektive Wahrnehmung des Übergangs 2. Evaluation von Transitions-Modellen	<ul style="list-style-type: none"> Studien waren allesamt eher Fallserien oder deskriptiv (Anmerkung ÄZQ: deshalb Evidenzklasse 3), viele mit kleiner Fallzahl, anfällig für Selektions- und Informationsbias bzw. Confounder. <p>1. Studien zu Outcomes nach Übergang (n=9, davon 3 mit mehreren Outcomes a. Anzahl der Arztkontakte nach Übergang (n=4 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> Alle zeigten einen Rückgang der (diabetesspez.) Arztkontakte, eine Studie zeigte bei 24 % (10/41) weniger als einen diabetesspez. Kontakt pro Jahr. Dies war korreliert mit schlechterer metab. Kontrolle, früherem Krankenhaus-aufenthalt wegen diabetischer Komplikationen sowie weniger diabetesspez. Arztkontakten bereits vor dem Wechsel (p < 0,01), sowie weniger Schulbildung (p < 0,01). In Telefoninterviews gaben 70 % an, die Arztkontakte für nicht nötig zu halten, 30 % gaben an, den ärztlichen Anweisungen nicht folgen zu wollen. 2 weitere Studien mit jeweils unterschiedl. Betreuungsmodellen fanden 11 % und 13 % an Patienten mit < 1 spez. Arztkontakt pro Jahr. Da der Anteil nicht wesentlich differierte, wurde die Ursache in Patientencharakteristika, nicht in den Betreuungsmodellen gesehen. <p>b. Glykämische Kontrolle (HbA_{1c}) nach Übergang (n=3 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 Studien fanden keinen Unterschied in den HbA_{1c}-Werten, 1 Studie zeigte eine Verbesserung der HbA_{1c}-Werte nach dem Wechsel. <p>c. Subjektive Wahrnehmung des Übergangs (n = 5 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 Studien fanden zeitliche Limitationen als Gründe für den mangelnden Arztkontakt (zu lange Wartezeiten/zu unflexible Sprechstundenzeiten nicht mit der Schule und/oder Teilzeitjobs vereinbar). Weiter fanden die Studien, dass sich Patienten beim Übergang oft verlassen fühlten, ihn als abrupt erlebten, da sie keine Erinnerungen/keine aktive Kontaktaufnahme von Erwachsenensprechstunden bekamen. Gewünscht wurde ein ausführlicher Erstkontakt vor dem Wechsel. Als Idealvorstellung wurde eine ambulante Sprechstunde für junge Erwachsene beschrieben, mit der Möglichkeit andere junge Erwachsene mit Diabetes zu treffen. In 2 Studien wünschten sich die Patienten schriftliche Informationen über den Wechsel und die dann zuständigen Ärzte. <p>2. Evaluation von Übergangsmodellen (n = 4 Studien und n = 2 abstracts):</p> <ul style="list-style-type: none"> Eine Studie aus den UK zeigte die größte Unzufriedenheit/Drop out Rate bei direktem Wechsel zur Erwachsenenbetreuung (47 % unzufrieden, p=0,004) im Vergleich zu Sprechstunden für junge Erwachsene oder gemeinsame Sprechstunde. Eine Studie zeigte eine Senkung des Lost of Follow up von 24 % auf 7 % durch ein Übergangsprogramm mit Workshops und Unterstützung für Eltern und Kinder. In einer anderen Studie wurde die Effizienz eines solchen Programms bestätigt. 3 Studien fanden positive Effekte für einen ‚Übergangskoordinator‘, der Termine für die jeweilige Sprechstunde ausmachte, sowie telefonischen Support leistete und ggf. Gruppenveranstaltungen zum Thema organisierte. 	<p>Frank M, 1996 Pacaud D. et al. 1996 Pacaud D. et al. 2005 Busse FP et al. 2007</p> <p>Orr DP et al. 1996, Busse FP et al. 2007 Salmi J. et al. 1986</p> <p>Pacaud D. et al. 2005 Orr DP et al. 1996, Busse FP et al. 2007 Salmi J. et al. 1986 Scott L. et al. 2005 Visentin K. et al. 2006</p> <p>Kipps et al. 2002 Johnston et al. 2006 Frank M. 2002 (Abstr.) Vidal M. et al. 2004 Holmes-Walker DJ et al. 2007 Van Wallegem M. et al. 2006 (Abstr.)</p>	3	III

b) Einzelstudien

- keine

c) Leitlinien

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
Referenzleitlinien				
NHMRC, 2005 [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005]	The evidence: The evidence for current transition processes and outcomes for adolescents with type 1 diabetes moving to the adult care system is listed in Evidence Table 18.2.		15 Court JM: Issues of transition to adult care. <i>Journal of Paediatrics & Child Health</i> 29:S53-S55, 1993	Leitlinie ist als methodisch hochwertig zu bewerten.
	<ul style="list-style-type: none">Seven studies addressing the issues of transition to adult services identified poor or delayed post-transfer clinic attendance and frequent dissatisfaction with the transition process.	IV	16. Eiser C, Flynn M, Green E, Havermans T, Kirby R, Sandeman D, Tooke JE: Coming of age with diabetes: patients' views of a clinic for under-25 year olds. <i>Diabetic Medicine</i> 10:285-289, 1993	
	<ul style="list-style-type: none">A study of transition processes in the Oxford region, UK, showed that the 2 year clinic attendance (at least 6 monthly) fell from 98 % pre-transfer to 61 % post-transfer (p<0.0005) and the attendance rate for the first appointment on transfer was only 79 %.	IV	17. Kipps S, Bahu T, Ong K, Ackland FM, Brown RS, Fox CT, Griffin NK, Knight AH, Mann NP, Neil HA, Simpson H, Edge JA, Dunger DB: Current methods of transfer of young people with Type 1 diabetes to adult services. <i>Diabetic Medicine</i> 19:649-654, 2002	
	Recommendations: The transition from a paediatric to an adult service for the adolescent with diabetes is often difficult.	IV	18. Pacaud D, McConnell B, Huot C, Aebi C, Yale J: Transition from pediatric care to adult care for insulin-dependent diabetes patients. <i>Canadian Journal of Diabetes Care</i> 20:14-20, 1996	
	<ul style="list-style-type: none">Ideally the transfer to an adult service should be comprehensive and should involve:<ul style="list-style-type: none">A preparation phase which is planned well in advance by a special transition service and the adolescent and family.A formal transition phase to an adult clinic, with appropriate referral and clear directions for the patient and family (eg in case of emergencies).An evaluation phase.	C	19. Datta J: <i>Transition to adult care. Moving up with diabetes. The transition from paediatric to adult care.</i> London, NCB books, 2003	
			20. Jefferson IG, Swift PG, Skinner TC, Hood GK: Diabetes services in the UK: third national survey confirms continuing deficiencies. <i>Archives of Disease in Childhood</i> 88:53-56, 2003	
			21. Salmi J, Huupponen T, Oksa H: Metabolic control in adolescent insulin-dependent diabetics referred from pediatric to adult clinic. <i>Annals of Clinical Research</i> 18:84-87, 1986	
			s. o.	
			Rosen DS, Blum RW, Britto M, Sawyer SM, Siegel DM, Society for Adolescent Medicine: Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions: position paper of the Society for Adolescent Medicine. <i>Journal of Adolescent Health</i> 33:309-311, 2003	

13.4.3.3 Betreuung bei Krankheit und Vermeidung von Krankheitsrisiken

zusätzlich zitierte Literatur:

- Liberatore RR Jr, Barbosa SF, Alkimin MG, Bellinati-Pires R, Florido MP, Isaac L, Kirschfink M, Grumach AS. Is immunity in diabetic patients influencing the susceptibility to
- infections? Immunoglobulins, complement and phagocytic function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 206-212. EK III [Liberatore, Jr. et al. 2005 EK III]

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

- keine

b) Einzelstudien

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patientenmerkmale	Intervention/ Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
Laffel, 2006 [Laffel et al. 2006 EK Ib]	RCT	n=97/123	mittl. Alter: 13,7 J. mittl. Diabetesdauer: ≥ 12 Monate Diabetesregime: Insulin ≥ 0,5 U/kg/Tag (> 5 J.); ≥ 0,3 U/kg/Tag (≤ 5 J.) mittl. HbA _{1c} : 7,9 ± 1,3 (Urin-Keton-Gruppe); 8,3 ± 1,5 (Blut-Keton Gruppe)	Intervention: Messung von 3-Hydroxybutyrat (Ketone) im Blut Vergleichsintervention: herkömmliche Ketonkörpermessung im Urin	6 Monate	<ul style="list-style-type: none">Anzahl der Krankheitstage insgesamtHäufigkeit von Aufenthalten in der Notaufnahme und KrankenhausaufenthalteHbA_{1c}Glukose im BlutKetonkörper im Blut/ Ketonkörper im Urin während hyperglykämischer Episoden	<ul style="list-style-type: none">Probanden der Gruppe, in der die Ketone im Blut (n=62) gemessen wurden, haben während Krankheitstagen deutlich öfter gemessen (276/304 Episoden, 90,8 %). Messungen der Urin-Ketongruppe (n=61) während Krankheitstagen seltener (168/274 Episoden, 61,3 %).Probanden der Gruppe, in der die Ketone im Blut gemessen wurden, hatten deutlich weniger Krankenhausaufenthalte bzw. die Notfalleinschätzung war deutlich seltener.	Messung von Ketonen im Blut ist eine akzeptierte und bevorzugte Methode für junge Menschen mit Typ-1-Diabetes; routinemäßige Implementierung dieser Art der Ketonbestimmung zum Management bei Krankheit und bei bevorstehender DKA kann Anzahl von Notfällen und Krankenhausaufenthalten reduzieren und Kosten einsparen	1+	Ib

c) Leitlinie

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
NHMRC, 2005 [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005]	Recommendations and Principles: <ul style="list-style-type: none">Families should be informed that intercurrent illnesses can cause high or low blood glucose levels.	C	Ambler G, Barron V, May C, Ambler E, Cameron F: Caring for Diabetes in Children and Adolescents. A parents manual. Sydney, Combined Children's Diabetes Services of NSW, 2001 Australasian Paediatric Endocrine Group: APEG Handbook on Childhood and Adolescent Diabetes. Sydney, Australasian Paediatric Endocrine Group, 1996 17. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Zeist, Netherlands, Medforum, 2000	Leitlinie ist als methodisch hochwertig zu bewerten.
	<ul style="list-style-type: none">All families should receive education about the management of sick days and have a sick day kit at home containing rapid-acting or short-acting insulin, glucose test strips, meters, lancets/finger pricking devices, urine test strips for glucose and ketone estimation or blood ketone meter and strips, doctor's/hospital's phone number, sweet cordial/fruitjuice/lemonade or other soft drinks, low joule (diet drinks) or water, glucagon, diabetes manual or emergency guidelines, sick day foods, thermometer, paracetamol or ibuprofen (sugar-free syrup or tablets).	C		
	<ul style="list-style-type: none">Insulin should never be omitted even if unable to eat.	C		
	<ul style="list-style-type: none">Blood glucose and ketones should be monitored frequently.	C		
	<ul style="list-style-type: none">Any underlying illness should be treated promptly.	C		
	<ul style="list-style-type: none">Extra oral fluids should be encouraged especially if the blood glucose is high or ketones are present.	C		
	<ul style="list-style-type: none">Additional boluses of short/rapid-acting insulin equal to 10–20 percent of the total insulin daily dosage should be given every 2–4 hours if the blood glucose is high and ketones are present.	C		
	<ul style="list-style-type: none">Patients/carers should seek assistance immediately if, after extra insulin boluses, the blood glucose remains high, ketones persist, or nausea, vomiting or abdominal pain develop.	C		
	<ul style="list-style-type: none">Severe hypoglycaemia should be treated with intravenous dextrose (in the hospital setting).	II	10. Patrick AW, Collier A, Hepburn DA, Steedman DJ, Clarke BF, Robertson C: Comparison of intramuscular glucagon and intravenous dextrose in the treatment of hypoglycaemic coma in an accident and emergency department. <i>Archives of Emergency Medicine</i> 7:73-77, 1990 11. Collier A, Steedman DJ, Patrick AW, Nimmo GR, Matthews DM, Macintyre CCA: Comparison of intravenous glucagon and dextrose in treatment of severe hypoglycemia in an accident and emergency department. <i>Diabetes Care</i> 10:712-715, 1987	
	<ul style="list-style-type: none">If venous access is difficult or outside the hospital setting, intramuscular glucagon should be used to treat severe hypoglycaemia.	C	Ambler G, Barron V, May C, Ambler E, Cameron F: Caring for Diabetes in Children and Adolescents. A parents manual. Sydney, Combined Children's Diabetes Services of NSW, 2001 Australasian Paediatric Endocrine Group: APEG Handbook on Childhood and Adolescent Diabetes. Sydney, Australasian Paediatric Endocrine Group, 1996 17. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Zeist, Netherlands, Medforum, 2000	
	<ul style="list-style-type: none">Under the supervision of a doctor or diabetes educator, small doses of subcutaneous glucagon may be used to prevent or treat mild hypoglycaemia in an ambulatory setting.	IV	Haymond MW, Schreiner B: Mini-Dose Glucagon Rescue for Hypoglycaemia in Children With Type 1 Diabetes. <i>Diabetes Care</i> 24:643-645, 2001	

13.4.3.4 Diabetesbehandlung bei körperlicher Aktivität/Sport

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen	Literaturbelege	Evidenz- niveau (SIGN)	Evidenz- niveau (DDG)
Systematischer Review	Toni S, 2006 [Toni et al. 2006 EK IIa-III]	Systematische Recherche in Pub- Med 1970–2006 und Cochrane, SIGN, NICE; APEG, NGC, ADA, ISPAD + handsearching	Insulin und Glukose-Management bei Sport Keine Einschluss- und Ausschlusskriterien angegeben	1. Zur Absorption von Insulin: <ul style="list-style-type: none">• Vermeidung intramuskulärer Injektionen• adäquate Einweisung in geeignete Injektionsstelle• Injektionsstelle in einer Körperregion rotieren, Region nicht wech- seln.• Umgebungsbedingungen des Sports (Temperatur, Luftfeuchtig- keit) bedenken 2. Management der Insulintherapie zur Vorbeugung akuter Komplikationen (Generelle Indikationen, ersetzen nicht den individuellen trial and error!)	14. Binder C, Lauritzen T, Faber O, Pramming S. Insulin pharmacokine- tics. <i>Diabetes Care</i> 1984; 7: 188-9. 15. Heinemann L. Variability of In- sulin Absorption and Insulin Action. <i>Diabetes Technology & Therapeu- tics</i> 2002; 5: 673-82. 16. Hirsch IB. Insulin analogues. <i>N Engl J Med</i> 2005; 352: 174- 83. 17. Hildebrandt P. Subcutaneous absorption of insulin in insulin- de- pendent diabetic patients. Influe- ence of species, physico- chemical properties of insulin and physiolo- gical factors. <i>Dan Med Bull</i> 1991; 38: 337-46. 18. Lenhard MJ, Reeves GD. Conti- nuous subcutaneous insulin infu- sion. A comprehensive review of insulin pump therapy. <i>Arch Intern Med</i> 2001; 161: 2293-300. 19. Frid A, Ostman J, Linde B. Hypoglycemia risk during exercise after intramuscular injection of insulin in thigh in IDDM. <i>Diabetes Care</i> 1990; 13: 473-7. 20. Tubiana-Rufi N. Short needles (8 mm) reduce the risk of intramu- scolar injections in children with type 1 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 1999; 22: 1621-5. 21. APEG, Australian Pediatric En- docrine Group (2002): Best Practi- ce Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. Performed by Queensland Health's Diabetes Allied Health Task Group, Sydney, AU, www.health.qld.gov.au/publications/best_practice/ 22. Koivisto VA, Felig P. Effects of leg exercise on insulin absorption in diabetic patients. <i>N Engl J Med</i> 1978; 298: 79-83. 23. Berger M, Cuppers HJ, Hegner H, Jorgens V, Berchtold P. Absorp- tion kinetics and biologic effects of subcutaneously injected insulin preparations. <i>Diabetes Care</i> 1982; 5: 77-91 24. Peter R, Luzio SD, Dunseath G, et al. Effects of exercise on the absorption of insulin glargine in pa- tients with type 1 diabetes. <i>Diabe- tes Care</i> 2005; 28: 560-5. ▶	2–3	IIb–III

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen	Literaturbelege	Evidenz-niveau (SIGN)	Evidenz-niveau (DDG)
					<p>25. Hornsby WG, Chetlin RD. Management of Competitive Athletes with Diabetes. <i>Diabetes Spectr</i> 2005; 18: 102-7.</p> <p>26. SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2001) Management of Diabetes: a national clinical guideline. Performed by SIGN executive, Edinburgh, UK, www.sign.</p> <p>27. Peirce NS. Diabetes and exercise. <i>Br J Sports Med</i> 1999; 33: 161-73.</p> <p>28. Farrell PA. Sports Science library 2003; 16 www.gssiweb.com</p> <p>29. Yamakita T, Ishii T, Yamagami K, et al. Glycemic response during exercise after administration of insulin lispro compared with that after administration of regular human insulin. <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> 2002; 57: 17-22.</p> <p>30. Ertl AC, Davis SN. Evidence for a vicious cycle of exercise and hypoglycemia in type 1 diabetes Mellitus. <i>Diabetes Metab Res Rev</i> 2004; 20: 124-30.</p> <p>31. Raguso CA, Coggan AR, Gastaldelli A, et al. Lipid and carbohydrate metabolism in IDDM during moderate and intense exercise. <i>Diabetes</i> 1995; 44: 1066-74.</p> <p>32. Steppel JH, Horton ES. Exercise in the management of type 1 Diabetes Mellitus. <i>Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders</i> 2003; 4: 355-60.</p> <p>33. Hopkins D. Exercise-induced and other daytime hypoglycaemic events in patients with diabetes: prevention and treatment. <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> 2004; 65: S35-S39.</p> <p>34. Schiffrin A, Parikh S. Accommodating planned exercise in type I diabetic patients on intensive treatment. <i>Diabetes Care</i> 1985; 8: 337-42.</p> <p>35. Wallberg-Henriksson H, Gunnarsson R, Henriksson J, et al. Increased peripheral insulin sensitivity and muscle mitochondrial enzymes but unchanged blood glucose control in type I diabetics after physical training. <i>Diabetes</i> 1982; 31: 1044-50.</p> <p>36. Guelfi KJ, Jones TW, Fournier PA. Intermittent High-Intensity Exercise Does Not Increase the Risk of Early Postexercise Hypoglycaemia in Individuals With Type 1 Diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2005; 28: 416-8.</p> <p>37. Guelfi KJ, Jones TW, Fournier PA. The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2005; 28: 1289-94.</p> <p>38. Ruegemer JJ, Squires RW, Marsh HM, et al. Differences between prebreakfast and late afternoon glycemic responses to exercise in IDDM patients. <i>Diabetes Care</i> 1990; 13: 104-10.</p> <p>39. Toni S, Reali MF, Fasulo A, Festini F, Medici A, Martinucci ME. The use of insulin pumps improves the metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes. <i>Arch Dis Child</i> 2004; 89: 796-7.</p> <p>40. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA. Insulin analogues and their potential in the management of Diabetes Mellitus. <i>Diabetologia</i> 1999; 42: 1151-67</p> <p>41. Selam JL, Micossi P, Dun FL. Clinical trial of programmable implantable insulin pump for type 1 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 1992; 15: 877-85..</p> <p>42. Bogardus C, Thuillez P, Ravussin E, et al. Effect of muscle glycogen depletion in vivo in insulin action in man. <i>J Clin Invest</i> 1983; 72:1605-10.</p> <p>43. Galassetti P, Tate D, Neill RA, et al. Effect of Antecedent Hypoglycaemia on Counterregulatory Responses to Subsequent Euglycemic Exercise in Type 1 Diabetes. <i>Diabetes</i> 2003; 52: 1761-69.</p> <p>44. Sandoval DA, Guy DL, Richardson MA, Ertl AC, Davis SN. Effects of Low and Moderate Antecedent Exercise on Counterregulatory Responses to Subsequent Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. <i>Diabetes</i> 2004; 53: 1798-806.</p> <p>45. Bottini P, Boschetti E, Pampanelli S, et al. Contribution of autonomic neuropathy to reduced plasma adrenaline responses to hypoglycemia in IDDM: evidence for a nonselective defect. <i>Diabetes</i> 1997; 46: 814-23.</p> <p>46. Cryer PE. Mechanism of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. <i>Diabetes</i> 2005; 54: 3592-601.</p> <p>47. Coggan AR, Raguso CA, Gastaldelli A, Williams BD, Wolfe RR. Regulation of glucose production during exercise at 80 % of VO2peak in untrained humans. <i>Am J Physiol Endocrinol Metab</i> 1997; 273: E348-E354.</p> <p>48. Fery F, deMaertalaer V, Balasse EO. Mechanism of the hyperketonaemic effect of prolonged exercise in insulin-deprived type I (insulin-dependent) diabetic patients. <i>Diabetologia</i> 1987; 30: 298-304.</p> <p>49. Zinman B. Exercise and the pump. In: Fredrickson L ed. The insulin pump therapy book. Los Angeles 1995: 106- 115</p> <p>50. Admon G, Weinstein Y, Falk B, et al. Exercise With and Without an Insulin Pump Among Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus. <i>Pediatrics</i> 2005; 116: e348-e355.</p> <p>51. Temple MY, Bar-Or O, Riddell MC. The reliability and repeatability of the blood glucose response to prolonged exercise in adolescent boys with IDDM. <i>Diabetes Care</i> 1995; 18: 326-32.</p> <p>52. Thurm U, Harper PN. I'm running on insulin. Summary of the history of the International Diabetic Athletes Association. <i>Diabetes Care</i> 1992; 15: 1811-3.</p> <p>53. Coghlan A. Athletes may be increasingly abusing insulin. http://www.newscientist.com</p> <p>54. Rich JD, Dickinson BP, Merriman NA, et al. Insulin use by bodybuilders. <i>JAMA</i> 1998; 279: 1613.</p> <p>55. Evans PJ, Lynch RM. Insulin as a drug of abuse in body building <i>Br J Sports Med</i> 2003; 37: 356-7.</p> <p>56. Raile K, Kapellen T, Schweiger A, et al. Physical activity and competitive sports in children and adolescents with type 1 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 1999; 22: 1904-5.</p> <p>57. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. <i>Diabetes Care</i> 2005; 28: 186-212.</p>		

b) Einzelstudien

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten- merkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nach- verfolgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)
Tansey M.J. et al. 2006 [Tansey et al. 2006 EK Ib]	RCT (randomisierte Zuteilung jedes Probanden an 2 Tagen entweder zu Sport oder zu einem Ruhetag)	n=50	Alter: 14,8 ± 7 J. 44 % weibl. 90 % kaukasisch Diab.-Dauer: 7,0 ± 3,7 J. 54 % mit Insulinpumpe 46 % Glargine und kurzwirksames Insulin, 26 % von Glargine-anwendern zusätzl. morgens NPH HbA_{1c}: 7,8 ± 0,8	4 x 15 Min. schnelles Gehen auf dem Laufband bei Puls 140/min am späten Nachmittag (ab 16.00 Uhr) ohne Änderung des Insulinregimes bei BZ mind. 80 mg/dl bis max. 200 mg/dl zu Beginn im Vergleich zu einem Tag ohne sportl. Übungen	Vor Beginn bis 45 Min. nach Ende 5x Messung, am Ruhetag 2x Messung	<ul style="list-style-type: none">BZ (Hypoglykämie <60 mg/dl, Hyperglykämie >200 mg/dl)GlukagonCortisolWachstumshormonNoradrenalin und AdrenalinAm Ruhetag nur BZ	92 % absolvierten alle 4 x 15 Min. Basal-BZ: 159 ± 61 mg/dl (entspr. Ruhetag) BZ 45 Min nach Sport: 112 ± 58 mg/dl (Ruhetag: 159 ± 78 mg/dl) p < 0,001 Senkung BZ >25 %: 83 % Durchschnittl. Senkung BZ: 34 ± 14 bei Baseline > 120 58 ± 29 bei Baseline 120–180 91 ± 55 bei Baseline > 180 Hypoglykämie (HG): 23 % (11) + 4 zusätzl. behandelt, deren BZ im Zentrallabor <60 mg/dl lag. (Behandlung mit 15-30 g Kohlenhydrate) Auftreten der Hypoglykämien nach allen Einheiten, besonders jedoch nach 60 und 75 Min. 86 % HG bei Baseline > 120 13 % HG bei Baseline 120–180 6 % HG bei Baseline > 180 Bei multivariater Analyse nur Ausgangs-BZ relevant für Entwicklung von HG – auch nicht Art der Insulinzufuhr Hormonelle Veränderungen: Starker Anstieg von Wachstumshormon (um 12,0 ng/ml p < 0,001) und Noradrenalin (um 278 pg/ml p < 0,001), aber kein stat. sign. Anstieg von Cortisol oder Plasmaglukagon	Schlussfolgerung der Autoren: Baseline-Insulin ist der stärkste Prädiktor für das Auftreten einer Hypoglykämie, deshalb sollte mind. ein Ausgangs-BZ von 120 mg/dl bestehen. Da auch bei hohen Ausgangs-BZ-Werten Hypoglykämien auftraten, soll grundsätzlich eine Überprüfung des BZ während Sport erfolgen. Es wurde stärkerer BZ-Abfall gemessen als bei einer anderen Studie, in der um 11:00 Uhr vormittags trainiert wurde – deshalb auch Zeitpunkt des Trainings beachten. Möglicherweise ist eine Anpassung der Basalrate an Insulin sinnvoll.	1+	Ib
Tsalikian E, 2006 [Tsalikian et al. 2006 EK Ib]	RCT, Randomisiertes Cross-over-design	n = 49	Alter: 14,5 ± 2 (8–17 J.) 43 % weibl. 94 % kaukasisch BMI: 22,3 ± 3,0 (15,8–30,1) Diab.-Dauer: 7,2 ± 3,8 J. HbA_{1c}: 7,5 ± 0,9 Schwere Hypoglykämie bis zu 6 Monaten vor Studienbeginn: 6 %	4 x 15 Min. schnelles Gehen auf dem Laufband mit jew. 5 Min. Pause am späten Nachmittag I. ohne Basalinsulin II. mit Basalinsulin bei CSII	vor Sport und bis 45 Min. nach Ende	Hypoglykämie ≤70 mg/dl Hyperglykämie ≥200 mg/dl + Anstieg über 20 % Ketone	Basal-BZ Zwischen 115–230 mg/dl, gleich in beiden Gruppen 1. Absenken BZ (mg/dl) Gruppe I Gruppe II 44 ± 38 63 ± 33 p < 0,001 2. Hypoglykämie <i>a. beim Sport</i> Gruppe I Gruppe II 21 (43 %) 8 (16 %) p = 0,003 <i>b. nach Sport bis 45 Min</i> Gruppe I Gruppe II 4 0 <i>c. Gesamt</i> Gruppe I Gruppe II 25 (51 %) 8 (16 %) p < 0,001 3. Hyperglykämie <i>a. beim Sport</i> Gruppe I Gruppe II 2 (4 %) 6 (12 %) p = 0,11 <i>b. nach Sport bis 45 min</i> Gruppe I Gruppe II 1 7 <i>c. Gesamt</i> Gruppe I Gruppe II 3 (6 %) 13 (27 %) p = 0,008	Schlussfolgerung der Autoren: Stopp des Basalinsulins ist eine effektive Maßnahme, um Hypoglykämie zu vermeiden. Die Zeit des Wiederansetzens muss noch in weiteren Studien untersucht werden, um das erhöhte Risiko für Hyperglykämien zu reduzieren. Um die seltenen Fälle von Hypoglykämien bei Insulinstopp zu vermeiden, sollten bei Werten unter 130 mg/dl 15–30 g Kohlenhydrate aufgenommen werden.	1+	I

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten-merkmale	Intervention/ Vergleichs-intervention	Nach-verfolgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
Sideravicite 2006 [Sideravicite et al. 2006 EK IIb]	Prospektive Kohortenstudie	n = 47	Alter: 14–19 n = 19: Mädchen mit Typ-1-Diabetes, Dauer 8,1± 0,9 J. n = 28: gesunde Mädchen	Keine Vergleichs-intervention, sondern Intervention über 14 Wochen: 28 x Schwimm-training (2 x/Woche) à 45 Min. jeweils ab 12:00 Uhr	Messungen vor und direkt nach dem Schwimmen über 14 Wo.	<ul style="list-style-type: none">Insulindosis vor Beginn und nach Abschluss der TrainingswochenHbA_{1c} vor BeginnBZ vor und nach dem TrainingPulsfrequenz	Insulindosis nach Abschluss der Trainingswochen: <ul style="list-style-type: none">Keine sign. Reduktion insgesamt (p > 0,05) Reduktion der Dosis bei 73,7 % der Mädchen mit Typ-1-DiabetesIn Bezug auf kurzwirksames Insulin sign. Reduktion von 26,44 ± 1,82 Baseline und nachher 25,00 ± 1,81 (p < 0,01).Reduktion bei 57,9 % der Mädchen mit Typ-1-DiabetesReduktion von Insulin zeigte keine Korrelation mit Diab.-Dauer HbA_{1c} Typ-1-Diab.: <ul style="list-style-type: none">Vor Beginn: 8;5 ± 0;37 %Nach Abschluss: 7,8 ± 0,28 % p < 0,01Pulsfrequenz zwischen Typ-1-Diabetes und gesunden Mädchen war weder vor Beginn noch nach Abschluss des Trainings sign. verschieden. Reduktion BZ: a. Nach erstem Training: Typ-1-Diabetes: -31,2 % Gesunde: -13,2 % b. Nach Training 14 Typ-1-Diabetes: -30 % Gesunde: -15,7 % c. Nach Training 28 Typ-1-Diabetes: -30,9 % Gesunde: -10,2 % Alle Reduktionen waren jeweils stat. sign. < 0,05 bzw. < 0,001. BZ-Reduktion vor Training 1 vergl. mit Training 14: -15,6 p < 0,05 Vergl. mit Training 28 n. s.	Schlussfolgerung der Autoren: Regelmäßiges Schwimmen führt zu einer sign. Verbesserung des HbA _{1c} . Eine stärkere Senkung des BZ wurde in der Gruppe mit Typ-1-Diabetikern beobachtet.	2–3	IIb

c) Leitlinien

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
Referenzleitlinien:				
NHMRC, 2005 [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005]	<ul style="list-style-type: none">Physical activity should be considered part of diabetes management. Children and adolescents with type 1 diabetes should be encouraged to participate in a variety of sport and physical activity and not be limited in their choice of activity. 4Regular physical activity in children and adolescents with type 1 diabetes should be encouraged as it can improve aerobic capacity 6-8 and muscle strength;7 however the reported effect of physical activity on glycaemic control (measured by HbA_{1c}) varies. (II,IV)Activities should be approached with caution if they are solo in nature, take place in water or mid-air, or limit the individual's ability to recognise and self-treat hypoglycaemia and a 'buddy' is recommended. 4Blood glucose levels need to be measured before, during and after physical activity. 2Physical activity may necessitate extra carbohydrate intake and insulin reduction. Experience and blood glucose monitoring help determine the most appropriate strategies as the requirements vary for each individual. 2All children and adolescents participating in sport should have access to assistance from a person aware of the management of hypoglycaemia.A general recommendation is that 15 gm of easily consumed and quickly absorbed carbohydrate or an extra serving should be taken for every 30 minutes of moderate to intensive sport or physical activity.Extra carbohydrate should be consumed if blood glucose level is < 7 mmol/l. 2;9Strenuous physical activity should be avoided if blood glucose levels are > 15 mmol/l especially if ketones are present.	C	1. WHO Technical Report Series. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Disease. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. 2003. 2. National Institute for Clinical Excellence. Type 1 Diabetes (Childhood): Diagnosis and Management of Type 1 Diabetes in Children and Young). 2004. 3. American Diabetes Association: Physical Activity/Exercise and Diabetes Mellitus. <i>Diabetes Care</i> 26:73S-777, 2003 4. Australasian Paediatric Endocrine Group: APEG <i>Handbook on Childhood and Adolescent Diabetes</i> . Sydney, Australasian Paediatric Endocrine Group, 1996 5. Australian Diabetes Society. ADS Position Statements: SCUBA Diving. Hazel J. 1994. Westmead, NSW. 6. Roberts L, Jones TW, Fournier PA: Exercise training and glycemic control in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes mellitus. <i>Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism</i> 15:621-627, 2002 7. Mosher PE, Nash MS, Perry AC, LaPerriere AR, Goldberg RB: Aerobic circuit exercise training: effect on adolescents with wellcontrolled insulin-dependent diabetes mellitus. <i>Archives of Physical Medicine & Rehabilitation</i> 79:652-657, 1998 8. Campaigne BN, Gilliam TB, Spencer ML, Lampman RM, Schork MA: Effects of a physical activity program on metabolic control and cardiovascular fitness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. <i>Diabetes Care</i> 7:57-62, 1984 9. Ambler G, Barron V, May C, Ambler E, Cameron F: Caring for Diabetes in Children and Adolescents. A parent's manual. Sydney, Combined Children's Diabetes Services of NSW, 2001	Leitlinie ist als methodisch hochwertig zu bewerten.
		II,IV		
		C		
		C		
		C		
		C		
		C		
		C		
		C		

13.4.3.5 Diabetesbehandlung auf Reisen

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

- keine

b) Einzelstudie

- keine

c) Leitlinien

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
Referenzleitlinien:				
NHMRC, 2005 [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005]	<ul style="list-style-type: none">The detailed management of diabetes during visits to distant locations or foreign countries should be discussed with the diabetes educator or the physician well before the departure date.	C	1. Ambler G, Barron V, May C, Ambler E, Cameron F: Caring for Diabetes in Children and Adolescents. A parents manual. Sydney, Combined Children's Diabetes Services of NSW, 2001 6. Australasian Paediatric Endocrine Group: APEG Handbook on Childhood and Adolescent Diabetes. Sydney, Australasian Paediatric Endocrine Group, 1996	Leitlinie ist als qualitativ hochwertig zu bewerten.
	<ul style="list-style-type: none">The detailed management of diabetes on long flights crossing many time zones should be discussed with the diabetes educator or the physician well before the departure date.	C		
	<ul style="list-style-type: none">The family should be advised to arrange enough insulin, syringes, pen needles, glucometer, blood and urine test strips for the duration of the anticipated stay plus an extra supply.	C		
	<ul style="list-style-type: none">The family should be advised to have insulin, glucagon and testing equipment readily available in hand luggage, and to have essential supplies divided between two bags to avoid complete loss in case one bag is lost.	C		
	<ul style="list-style-type: none">The child or adolescent with diabetes should be advised to have his/her own food supply and not rely on airline meal times.	C		
	<ul style="list-style-type: none">The family should be advised that no major change to the insulin regimen is required for north-south travel.	C	1. Ambler G, Barron V, May C, Ambler E, Cameron F: Caring for Diabetes in Children and Adolescents. A parents manual. Sydney, Combined Children's Diabetes Services of NSW, 2001	
	<ul style="list-style-type: none">The family should be advised that extra insulin may be required for westward travel as the day will be much longer and extra meals will require extra doses of insulin.	IV	4. Sane T, Koivisto VA, Nikkanen P, Pelkonen R: Adjustment of insulin doses of diabetic patients during long distance flights. <i>British Medical Journal</i> 301:421-422, 1990	
	<ul style="list-style-type: none">The family should be advised that less insulin may be required during eastward travel as the day is cut short and the time between injections decreases therefore requiring a lower insulin dose.	IV		
	<ul style="list-style-type: none">Switching to a simplified regimen of pre-meal injections of short-acting insulin during long haul flights should be considered as an option.	IV	5. Jones H, Platts J, Harvey JN, Child DF: An effective insulin regimen for long distance air travel. <i>Practical Diabetes</i> 11:157-158, 1994	

13.4.4 Insulintherapie

zusätzlich zitierte Literatur:

- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag A05-02. Version 1.0. Stand: 30.03.2007, IQWiG, Köln (2007) [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007]
 - Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, Kordonouri O, Pankowska E, Ludvigsson J, Schober E, Kaprio E, Saukkonen T, Nicolino M, Tubiana-Rufi N, Klinkert C, Haberland H, Vazeou A, Madacsy L, Zangen D, Cherubini V, Rabbone I, Toni S, de BC, Bakker-van WW, van den BN, Volkov I, Barrio R, Hanas R, Zumsteg U, Kuhlmann B, Aebi C, Schumacher U, Gschwend S, Hindmarsh P, Torres M, Shehadeh N, Phillip M. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia* 2008; 51:1594-601, EK III [Danne et al. 2008 EK III]
 - Danne T, Datz N, Endahl L, Haahr H, Nestoris C, Westergaard L, Fjording MS, Kordonouri O. Insulin detemir is characterized by a more reproducible pharmacokinetic profile than insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes: results from a randomized, double-blind, controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:554-60, EK Ib [Danne et al. 2008 EK Ib]
 - Datz N, von Schütz W, Nestoris C, Glinda S, Kordonouri O, Danne T: Dosissteigerung nach Umstellung von U40- auf U100-Insulin bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes ohne Auswirkungen auf die Stoffwechsellage. Abstrakt, (2008) EK III [Datz et al. 2008 EK III]
 - Eckardt K, Eckel J. Insulin analogues: action profiles beyond glycaemic control. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114:45-53 [Eckardt et al. 2008 K04]

- Gerstl EM, Rabl W, Rosenbauer J, Grobe H, Hofer SE, Krause U, Holl RW. Metabolic control as reflected by HbA_{1c} in children, adolescents and young adults with type-1 diabetes mellitus: combined longitudinal analysis including 27,035 patients from 207 centers in Germany and Austria during the last decade. Eur J Pediatr 2008; 167:447-53, EK III [Gerstl et al. 2008 EK IIb-III] (siehe Tabelle)
- Holl R, Grabert M: Kinder und Jugendliche: Entwicklungen in der Versorgung der letzten 13 Jahre, In: Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2009, DDU, München, (2008), S. 105-13, EK III [Holl et al. 2008 EK III]
- Pankowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a

13.4.4.1 Insulinarten und Insulinkonzentration

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Literaturbelege	Evidenz-niveau (SIGN)	Evidenz-niveau (DDG)
Systematischer Review	Thisted H, 2006 [Thisted et al. 2006 EK Ia]	RCTs und andere klinische Studien zu Glargine bis ca. Mitte 2005 Syst. Suche in Medline und Web of Science	Langwirksames Insulinanalogon Glargine (1 x/die) versus Neutral Protamine Hagedorn (1–2 x/die), Ultralente oder CSII.	<p>Eingeschlossen wurden RCTs und andere klinische Studien, dargestellt werden nur die Ergebnisse der RCTs.</p> <p>1. Glykämische Kontrolle (10 RCTs, 8 x Vergleich mit NPH)</p> <ul style="list-style-type: none">● HbA_{1c} in 2 Studien (1 x NPH, 1 x Ultralente) sign. niedriger unter Glargine● BZ in 3 Studien sign. niedriger unter Glargine● Keine Verschlechterung des HbA_{1c} unter Glargine <p><i>Kinder- und Jugendliche:</i></p> <ul style="list-style-type: none">● In 3 RCTs keine sign. Vorteile für Glargine, in einem RCT mit CSII sign. HbA_{1c}-Reduktion unter CSII <p>2. Hypoglykämie (10 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none">● Symptomatische Hypoglykämie: 1 x sign. Erhöhung, 1 x sign. Erniedrigung, sonst gleich häufiges Auftreten● Schwere Hypoglykämie: 1 x sign. Erniedrigung, sonst gleich häufiges Auftreten● Nächtliche Hypoglykämie: 1 x sign. Erniedrigung, sonst gleich häufiges Auftreten <p><i>Kinder- und Jugendliche:</i> (3 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none">● 1 zeigt n.s. Tendenz zu weniger symptomatischen und schweren Hypoglykämien, bei gleichbleibenden nächtl. Hypoglykämien,● 1 zeigt gleiche Effektivität, aber sign. weniger nächtl. Hypoglykämien● 1 zeigt stabilere nächtl. BZ-Werte (nicht angegeben, ob sign.) <p>3. Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none">● in 2 RCTs zeigen die Pat. größere Zufriedenheit mit Glargine sowie weniger Sorgen bezüglich Hypoglykämie. <p><i>Kinder- und Jugendliche:</i></p> <ul style="list-style-type: none">● 1 RCT zeigt keine Differenz zwischen CSII und Glargine in der Lebensqualität <p>4. Typ-2-Diabetes (13 RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none">● Ergebnisse für Typ-2-Diabetes ohne Analyse von Kindern-/Jugendlichen● Für Erwachsene ähnliche Effekte wie bei Typ-1-Diabetes <p>Schlussfolgerung der Autoren: Glargine erscheint sicher mit klinischem Benefit für glykämische Kontrolle, Hypoglykämie und Lebensqualität. BZ-Werte können u. U. besser titriert werden.</p>	<p>Nur Lit. für Ki./Ju. aufgeführt (Fig. 4 S. 5) Schober E et al. 2002, Murphy et al. 2003, Doyle et al. 2004, Mohn et al. 2000, Schober et al. 2002, Murphy et al. 2003, Mohn et al. 2000</p> <p>Doyle et al. 2004</p>	1+	Ib

- systematic review and meta-analysis of randomized control trials. Pediatr Diabetes 2008; EK Ia [Pankowska et al. 2008 EK Ia] (siehe Tabelle)
- Richter B, Neises G. ‚Human‘ insulin versus animal insulin in people with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005;CD003816, EK Ia [Richter et al. 2005 EK Ia] (siehe Tabelle)
- Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD003287, EK Ia [Siebenhofer et al. 2006 EK Ia] (siehe Tabelle)

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Literaturbelege	Evidenz- niveau (SIGN)	Evidenz- niveau (DDG)												
Systematischer Review	Simpson D, 2007 [Simpson et al. 2007]	RCTs System. Suche in Medline und Embase vis AdisBase bis 2007	Lispro versus andere Insulintherapie bei Typ-1-Diabetes, Typ-2-Diabetes Gesonderte Analyse von Kindern/Jugendlichen	Hier nur Ergebnisse für Kinder und Jugendliche dargestellt: n=3 RCTs für s.c. Inj. <table><tr><td>Autor:</td><td>n/Alter</td><td>Ergebnisse</td></tr><tr><td>Deeb et al. 2001</td><td>60/60/60 mittl. 8 J.</td><td>HbA_{1c} und Rate Hypoglykämien n.s. unterschiedlich Lispro vor Mahlzeit, Lispro nach Mahlzeit oder NPH</td></tr><tr><td>Fairchild et al. 2000</td><td>35/35 mittl. 8 J.</td><td>HbA_{1c} und Rate an Hypoglykämien n.s.unterschiedlich</td></tr><tr><td>Holcombe</td><td>481/481 mittl. Alter 15 J.</td><td>HbA_{1c} gleich, jedoch Rate an Hypo- glykämien und BZ postpr. sign. niedriger</td></tr></table> n = 2 RCTs für CSII (Weintrop und Tubiana-Ruffi – Ergebnisse siehe Einzelstudien) Schlussfolgerung der Autoren: Lispro zeigt gleich gute oder bessere postprandiale glykämische Kontrolle wie reguläres Humaninsulin.	Autor:	n/Alter	Ergebnisse	Deeb et al. 2001	60/60/60 mittl. 8 J.	HbA _{1c} und Rate Hypoglykämien n.s. unterschiedlich Lispro vor Mahlzeit, Lispro nach Mahlzeit oder NPH	Fairchild et al. 2000	35/35 mittl. 8 J.	HbA _{1c} und Rate an Hypoglykämien n.s.unterschiedlich	Holcombe	481/481 mittl. Alter 15 J.	HbA _{1c} gleich, jedoch Rate an Hypo- glykämien und BZ postpr. sign. niedriger	Anmerkung: Obwohl im Suchzeit- raum erschienen, sind 2 Publikationen, die bei Planks einge- schlossen sind (Tupola und Ford- Adams) nicht aufgeführt	1+	Ia
Autor:	n/Alter	Ergebnisse																	
Deeb et al. 2001	60/60/60 mittl. 8 J.	HbA _{1c} und Rate Hypoglykämien n.s. unterschiedlich Lispro vor Mahlzeit, Lispro nach Mahlzeit oder NPH																	
Fairchild et al. 2000	35/35 mittl. 8 J.	HbA _{1c} und Rate an Hypoglykämien n.s.unterschiedlich																	
Holcombe	481/481 mittl. Alter 15 J.	HbA _{1c} gleich, jedoch Rate an Hypo- glykämien und BZ postpr. sign. niedriger																	
Systematischer Review (Cochrane Review)	Richter B, 2005 [Richter et al. 2005 EK Ia]	RCTs systematische Literaturrecherche in Cochrane Library, Embase und Medline bis Juli 2004	Wirksamkeit verschiedener Insuline (Human- vs. Schweineinsulin) in Hinblick auf glykämische Kontrolle, unerwünschte Effekte z. B. Hypogly- kämien	Insgesamt n = 2 156 Schlussfolgerung der Autoren: Es zeigten sich keine sign. Unterschiede in Hinblick auf die metabolische Kontrolle und das Auftreten hypoglykämischer Episoden bei den untersuchten Insulinen (Human- und Schweineinsulin)	45 RCTs Viele davon mit schlechter Qualität	1+	Ia												
Systematischer Review und Metaanalyse	Siebenhofer A, 2006 [Siebenhofer et al. 2006 EK Ia]	RCTs Systematische Literaturrecherche Cochrane Library, Embase, Medline	Kurzwirksame Insulinanaloga vs. Normalinsulin Outcome: <ul style="list-style-type: none">• metabolische Kontrolle• Hypoglykämien• QoL• Diabetes-assoziierte Komplikationen	Insgesamt n = 7 933 (aber nicht nur Kinder; auch Erwachsene mit Typ-1-und Typ-2- Diabetes und Schwangere mit Gestationsdiabetes) Keine sign. Unterschiede in der metabolischen Kontrolle, Anzahl der Hypoglykä- mien, QoL und diabetesassozierten Komplikationen Schlussfolgerung der Autoren: Die Behandlung mit kurzwirksamen Insulinanaloga bringt einen geringen Vorteil bei der metabolischen Kontrolle bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes; aber keinen Vorteil bei der restlichen Population	42 RCTs	1+	Ia												

b) Einzelstudien

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten- merkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nach- verfolgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)
1. RCTs										
Robertson KJ, 2007 [Robertson et al. 2007 EK Ib]	RCT, multizentrisch, randomisierte Zuteilung des Regimes	n = 347	n = 232 mit Detemir n = 115 mit NPH (2:1)	Gabe des Insulinanalogons Detemir als Langzeitinsulin versus NPH (vorher MDI (4–5 Inj.) und 14 % fixe Komb.)	26 Wo.	<ul style="list-style-type: none">HbA_{1c}BZ-Profil (8 x /die)HypoglykämieBMIAndere Nebenwirkungen/ Adverse Ereignisse	<p>Drop out: in jeder Gruppe n=6 (3 % versus 5 %) v. a. wegen Nichteinhalten des Studienprotokolls und persönlichen Gründen.</p> <p>1. HbA_{1c} Beide Gruppen zeigten bis zum Ende der Studie eine Senkung des HbA_{1c} um -0,8 %. Kein Unterschied zwischen den Gruppen.</p> <p>2. BZ-Profil BZ-Variabilität und mittl BZ-Wert waren am Ende der Studie für Detemir sign. niedriger (-1, p < 0,001 bzw. -1,1 mmol/l p = 0,022)</p> <p>3. Hypoglykämie Symptomatische nächtl. Hypoglykämie war für Detemir 26 % niedriger (in Episoden pro 100 Pat.-Jahre) p = 0,041 bzw. um 36 % für durch BZ-Werte bestätigte Episoden p = 0,011. 24h-Werte bzw. Werte am Tag waren n. s. unterschiedlich. Risiko für schwere Hypoglykämien war gleich, ebenso die Behandlungsfolgen.</p> <p>4. BMI BMI z-Score am Ende der Studie war sign. geringer für Detemir als für NPH (-0,18; p < 0,001).</p> <p>5. Weitere adverse Effekte Reaktionen an der Einstichstelle häufiger unter Detemir (3,4 % versus 1,7 % NPH) Rate an Ketoazidosen in beiden Gruppen 1,7 %.</p>	2. Studie mit Powerberechnung: für 80 % Power eines 0,4 % HbA _{1c} -Unterschieds (± 1,1) waren 270 Kinder erforderlich. Schlussfolgerung der Autoren: Beide Regimes sind geeignet, um glykämische Kontrolle zu verbessern. Da Detemir niedr. BZ-Werte, weniger nächtl. Hypoglykämien und bessere BMI-Entwicklung zeigt, ist dies vorzuziehen.	1+	Ib
Tubiana-Rufi N, 2004 [Tubiana-Rufi et al. 2004 EK Ib]	RCT, cross over	n = 29	Alter: 4,6 ± 2,2 J. (1,8–9 J.) CSII-Dauer: 2,2 J. (0,3–8 J.) Alle gut geschult für CSII HbA_{1c}: 8,08 ± 0,67 % (7,2–10,3) BMI: 16,3 ± 1,1 (14,2–19,1) 5 x /die BZ-Messung 2 x 9 x /die für Profil	jeweils 16 Wochen mit Lispro (L) und 16 Wochen mit regulärem Humaninsulin (RH)	32 Wo.	<ul style="list-style-type: none">HbA_{1c}BMIInsulindosisBasalrateschwere HypoglykämieHypoglykämie < 60mg/dl und < 40 mg/dlKetoazidoseStandardabweichung BZZufriedenheit (Fragebogen)	<p>Drop out: n=2 (7 %) wegen fehlender Motivation und wegen Hautirritationen</p> <p>1. HbA_{1c} Keine sign. Änderungen in beiden Gruppen und zwischen den Gruppen (+0,15 % L, + 0,11 % RH)</p> <p>2. BMI Keine sign. Änderungen in beiden Gruppen</p> <p>3. Insulindosis und Insulinbasalrate Keine sign. unterschiedl. Insulindosen (0,76 L, 0,70 RH) Sign. höhere Basalrate bei L: 6,69 L versus 6,63 RH p = 0,04</p> <p>4. Hypoglykämie Keine sign. Diff. bei schweren Hypoglykämien. Trend zu niedrigerer Rate < 60 mg/dl und < 40 mg/dl bei L, aber n. s.</p> <p>5. Ketoazidose Keine Ketoazidose unter L, 2 Ketoazidosen unter RH Keine sign. Diff. von Hyperglykämie (> 280 mg/dl) mit Ketonurie</p> <p>6. BZ-Variabilität/BZ-Werte über 24h Standardabweichung der BZ-Werte sign. höher bei L. RH: 108,3 ± 17,1 (84,3–155,3) L: 118,8 ± 18,8 (75,2–158,5) p = 0,01 mittl. prä- und postprandiale Werte gesamt n. s. unterschiedlich, aber nach dem Abendessen sign. niedrigere Werte für L: -17 ± 91 versus RH: 32 ± 107 p = 0,01 mittl. BZ-Werte um 0:00 Uhr und 3:00 Uhr nachts sign. höher (zwischen 250–300 mg/dl p = 0,04 und 0,03)</p> <p>7. Zufriedenheit Beide Regimes wurden lokal gleich gut toleriert, bis auf eine vermutete L-Allergie, die zum Studienabbruch führte. Eltern gaben ihre Zufriedenheit und die ihrer Kinder sign. stärker für L an (70 % L, 26 % RH p = 0,01). Am Studienende wählten 74 % L (L versus RH p = 0,01).</p>	Schlussfolgerung der Autoren: Lispro ist sicher und führt zu mehr Zufriedenheit, höhere nächtl. BZ-Werte müssen durch höhere Basalrate ausgeglichen werden.	1+ Cave: Fallzahl	Ib

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten- merkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nach- verfolgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)
2. Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Querschnittsstudien, Fallserien										
Svoren BM, 2007 [Svoren et al. 2007 EK IIa]	Prospektive Kohortenstudie	n=299 Kohorte 1, Beginn 1999 n=152 Kohorte 2, Beginn 2002	Kohorte 1: Beginn 1999 Kohorte 2: Beginn 2002 Für beide: Alter 8–16 J. Diab.-Dauer > 6 Mo.	Keine Intervention, sondern Analyse der glykämischen Kontrolle/Hospitalisation	2 J. in jeder Gruppe	<ul style="list-style-type: none">• Frequenz BZ-Messung/Art der Insulintherapie• HbA_{1c}• z-BMI• Hypoglykämie• Notfallaufnahme/Hospitalisation	<p>0. Frequenz BZ-Messung: BZ-Messung ≥ 4/die</p> <ul style="list-style-type: none">• Kohorte 1: 39 %• Kohorte 2: 72 % <p>Frequenz auch nach 2 J. sign. unterschiedlich (3,6 Kohorte 2 versus 3,0 Kohorte 1, p < 0,0001)</p> <p>0.1 Intensivierte Insulintherapie (> 3 Inj. oder CSII)</p> <ul style="list-style-type: none">• Kohorte 1: 65 % Beginn, 75 % nach 2 J.• Kohorte 2: 85 % Beginn, 94 % nach 2 J. <p>Jew. p < 0,0001</p> <p>1. HbA_{1c} Nach 2 J.</p> <ul style="list-style-type: none">• Kohorte 1: 9,0 ± 1,5 %• Kohorte 2: 8,7 ± 1,4 % <p>p = 0,04 Gemittelte Werte über die 2 J. ebenfalls sign. unterschiedl.</p> <p>2. z-BMI Keine sign. Änderungen in der Zeit oder zwischen den Gruppen</p> <p>3. Hypoglykämie Anteil schwerer Hypoglykämien sign. niedriger in Kohorte 2.</p> <ul style="list-style-type: none">• Kohorte 1: 47,1/100 Pat.-J.• Kohorte 2: 18,5/100 Pat.-J. <p>p < 0,001</p> <p>4. Notfallaufnahme/Hospitalisation Notfallaufnahmen waren sign. seltener in Kohorte 2 (rel. 24 %)</p> <ul style="list-style-type: none">• Kohorte 1: 29,3/100 Pat.-J.• Kohorte 2: 22,0/100 Pat.-J. <p>p = 0,02 Anteil an Hospitalisationen war für beide Kohorten n. s. unterschiedlich (12,9 versus 11,2)</p>	Im Vergleich mit den Jugendlichen des DCC-Trials lag die Rate an Hypoglykämien bei den intensiviert Therapierten sign. niedr. und der HbA _{1c} sign. höher. Autoren führen bessere glykämische Kontrolle auch auf häufigere BZ-Messungen zurück. Schlussfolgerung der Autoren: Verbesserung der der glykämischen Kontrolle führt nicht zwangsläufig zu vermehrten adversen Effekten	2+	Ila

c) Leitlinien

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
NHMRC, 2005 [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005]	<ul style="list-style-type: none">Insulin glargine is a long-acting basal insulin analogue which has recently been introduced as a treatment option.	I	16. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes-insulin glargine. 2002.	Leitlinie ist als qualitativ hochwertig zu bewerten.
ISPAD [Bangstad et al. 2007]	<ul style="list-style-type: none">Porcine or bovine preparations may be cheaper and more readily available in some parts of the world. They are not inferior in clinical efficacy to human insulins. Some locally manufactured preparations have greater immunogenicity, and high titer antibodies may alter pharmacodynamics by acting as insulin-binding proteins. This is particularly relevant when using older bovine insulins.	A	52. Richter B, Neises G. Human’ insulin versus animal insulin in people with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005: CD003816.	Leitlinie ist methodisch als nicht formal konsensbasiert, nicht systematisch evidenzbasiert zu bewerten.
	<ul style="list-style-type: none">Children and adolescents with type 1 diabetes should be treated with human insulin as animal insulin has no advantage over human insulin in terms of metabolic control or hypoglycaemia.A wide variety of human, analogue and bovine insulins are available in Australia for use in children and adolescents with type 1 diabetes.The Cochrane review from 2006 stated that in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM), the weighted mean difference (WMD) of hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) was 20.1% in favor of insulin analogue [20.2% when using continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)] In children and adolescents, blood glucose control has not been shown to be significantly improved with these analogues.	I C A	7. Richter B, Neises G: ‘Human’ insulin versus animal insulin in people with diabetes mellitus (Cochrane Review). The Cochrane Library Issue 4: 2003 29. Australasian Paediatric Endocrine Group: APEG Handbook on Childhood and Adolescent Diabetes. Sydney, Australasian Paediatric Endocrine Group, 1996 10. Ford-Adams ME, Murphy NP, Moore EJ et al. Insulin lispro: a potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes mellitus. <i>Diabet Med</i> 2003; 20: 656–660. 11. Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. <i>Pediatrics</i> 2001; 108: 1175–1179. 12. Tubiana-Rufi N, Coutant R, Bloch J et al. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: a randomized cross-over study. <i>Horm Res</i> 2004; 62: 265–271. 13. Tupola S, Komulainen J, Jaaskelainen J, Sipila I. Post-prandial insulin lispro vs. human regular insulin in prepubertal children with type 1 diabetes mellitus. <i>Diabet Med</i> 2001; 18: 654–658. 14. Holcombe JH, Zalani S, Arora VK, Mast CJ. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. <i>Clin Ther</i> 2002; 24: 629–638.	
	Rapid acting Insulinanaloga: <ul style="list-style-type: none">Can be given immediately before meals because there is evidence that the rapid action not only reduces postprandial hyperglycemia but nocturnal hypoglycemia may also be reduced (11, 12, 15) (A) (16) (B).	A,B	11. Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. <i>Pediatrics</i> 2001; 108: 1175–1179. 12. Tubiana-Rufi N, Coutant R, Bloch J et al. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children:a randomized cross-over study. <i>Horm Res</i> 2004; 62: 265–271. 15. Renner R, Pfutzner A, Trautmann M, Harzer O, Sauter K, Landgraf R. Use Of Insulin Lispro In Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Treatment Results of a multicenter trial. German Humalog-CSII Study Group. <i>Diabetes Care</i> 1999; 22: 784–788. 16. Rutledge KS, Chase HP, Klingensmith GJ, Walravens PA, Slover RH, Garg SK. Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes. <i>Pediatrics</i> 1997; 100: 968–972.	
	<ul style="list-style-type: none">Offer the useful option of being given after food when needed (e.g., infants and toddlers who are reluctant to eat).	B	57. Danne T, Aman J, Schober E et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2003; 26: 2359–2364.	
	<ul style="list-style-type: none">Give a quicker effect than regular insulin when treating hyperglycemia, with or without ketosis, including sick days.	E	n.a.	
	<ul style="list-style-type: none">Are most often used as prandial or snack boluses in combination with longer acting insulins (see basal-bolus regimens).	n. a.	n.a.	
	<ul style="list-style-type: none">Are most often used in insulin pumps.	n. a.	n.a.	

13.4.4.2 Kombinationstherapie mit Metformin

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben				Literaturbelege	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)
				Autor, Studientyp	Studien- charakteristika	Dosis und Dauer der Behandlung	Ergebnisse			
Systematischer Review	Alves C, 2006 [Alves et al. 2006 EK Ia]	Systematische Recherche in Medline und Lilacs 1960–2005, 17 Treffer, davon 2 Briefe, 2 narrative Reviews und 13 Einzelstudien (siehe Literaturbelege). Eingeschlossen in die Bewertung wurden 4 Studien.	Metformin plus Insulin <i>Einschlusskriterien:</i> bei Adoleszenten oder jungen Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes und Übergewicht und mind. 3monatiger Behandlung mit Metformin	Meyer et al. 2002, RCT	n =62 Alter: 39,9 ± 12,9 J. initiale Insulindosis: 0,72 ± 0,21 HbA_{1c} initial: 7,58 ± 0,84 % BMI initial: 26,4 ± 4,6	1 700 mg/ die max. 6 Monate	Insulindosis gesenkt: ja BMI gesenkt: nein HBA _{1c} gesenkt: nein	1. Fergusson et al. 1961 2. Bloom Kolbe, 1970 3. Pirart et al. 1971 4. Gin et al. 1982 5. Pagano et al. 1983 6. Gin et al. 1985 7. Janssen et al. 1991 8. Lacigova et al. 2001 9. Meyer et al. 2002 10. Gomez et al. 2002 11 Gunton et al. 2003 12. Sarnblad et al. 2003 13. Hamilton et al. 2003	1+	Ia
				Gomez et al. 2002 Fallserie	n = 10 Alter: 19,1 ± 3,4 J. initiale Insulindosis: 1,07 ± 0,36 HbA_{1c} initial: 9,4 ± 0,6 BMI initial: 26,3 ± 3,1	2 500 mg/ die max. 6 Monate	Insulindosis gesenkt: nein BMI gesenkt: ja HBA _{1c} gesenkt: ja			
				Sarnblad et al. 2002, RCT	n =26 Alter: 17 ± 1,6 J. initiale Insulindosis: 1,2 ± 0,3 HbA_{1c} initial: 9,5 ± 1,1 BMI initial: 26,2	2000 mg/ die max. 3 Monate	Insulindosis gesenkt: nein BMI gesenkt: nein HBA _{1c} gesenkt: ja			
				Hamilton et al. 2003	<i>n</i> = 26 Alter: 12–17 J. initiale Insulindosis: > 1 HbA_{1c} initial: 9,2 ± 0,95 BMI initial: 24,2 ± 3,9	2000 mg/ die max. 3 Monate	Insulindosis gesenkt: ja BMI gesenkt: nein HBA _{1c} gesenkt: ja			
				3 der 4 Arbeiten zeigen zusätzlich einen günstigen Effekt auf den Lipidstoffwechsel. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen unter der Metformintherapie waren nicht statistisch sign. Schwere Laktatazidosen traten nicht auf. Schlussfolgerung der Autoren: Die Übersicht legt nahe, dass Metformin für ein ausgewähltes Kollektiv adoleszenter Patienten mit Typ-1-Diabetes geeignet ist (Übergewicht, hohe Insulindosis, schlechte metabolische Kontrolle). Studien zum Langzeitgebrauch von Metformin mit größerer Patientenzahl stehen aus, um offene Fragen zu beantworten – erst dann kann der Gebrauch von Metformin sicher empfohlen werden.						

b) Einzelstudien

- keine

c) Leitlinien

Quelle	Text	Evidenz bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
NMHRC, 2005 [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005]	As there is limited and inconsistent evidence on the use and efficacy of metformin as an adjunct therapy in type 1 diabetes, it should only be considered as an adjunct for difficult to control patients with evidence of insulin resistance. Patients should be warned of and closely monitored for hypoglycaemia during the stabilisation period and the efficacy monitored.	II	32. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, Finegood D, Daneman D: Metformin as an Adjunct Therapy in Adolescents With Type 1 Diabetes and Insulin Resistance: A randomized controlled trial. <i>Diabetes Care</i> 26: 138-143, 2003 33. Sarnblad S, Kroon M, Aman J: Metformin as additional therapy in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: randomised placebo-controlled trial with aspects on insulin sensitivity. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 149:323-329, 2003 34. Gomez R, Mokhashi MH, Rao J, Vargas A, Compton T, McCarter R, Chalew SA: Metformin adjunctive therapy with insulin improves glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus: a pilot study. <i>Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism</i> 15:1147-1151, 2002	Leitlinie ist als qualitativ hochwertig zu bewerten.

13.4.4.3 Hilfsmittel zur Insulintherapie

1. Insulinpumpen

– CSII bei Kleinkindern –

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Literaturbelege	Evidenz-niveau (SIGN)	Evidenz-niveau (DDG)
Systematischer Review	Weinzimer SA, 2006 [Weinzimer et al. 2006 EK Ia-III]	Alle verfügbaren Studien bis einschl. 2005 In Pubmed (Mitt. des Autors)	CSII versus Nicht-CSII bei Säuglingen und Kleinkindern bis 6 J.	1. Nichtrandomisierte Studien: 9 Fallserien/Kohorten (7 x n=6–n=14, 1 x n=26, 1 x n=65) mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 x < 7 = 12 Monate, 1 x 2 J., 1 x 32 Monate, 1 x 4 J.) zeigen jeweils einen Trend (n=1) oder eine sign. Verbesserung (n=7) von HbA _{1c} und Auftreten von Hypoglykämien bei Kindern bis 6 J. (1 – < 7 J.). 2. Randomisierte Studien: 3 RCTs (n=37, n=22, n=19) mit einer Nachbeobachtungszeit von 2 x 6 Monaten, 1 x 1 J. bei Kindern < 5 bzw. < 7 J. zeigen jeweils keinen Trend oder sign. Verbesserung bei Einsatz von CSII für HbA _{1c} und Hypoglykämien. In 2 Studien wurde ein Trend zu häufigeren leichten Hypoglykämien (60–< 100 mg/dl BZ) gezeigt. Allerdings wurde in der CSII-Gruppe auch mehr BZ-Tests durchgeführt. Die Rate an schweren Hypoglykämien war gleich. Alle RCT zeigten jedoch, dass die Pumpen in über 90 % beibehalten werden wollten. Anmerkung: Der Review wurde sowohl mit Ia - (eingeschränkte Qualität der RCTs) als auch mit III (Qualität aus Fallserien) bewertet. Die Anzahl der Patienten (unterpowert) und die Länge der Nachbeobachtung in den 3 RCTs reicht nicht aus, um eine sichere Aussage über CSII zu treffen. Desgleichen erlauben die Fallserien keine sichere Aussage zu CSII, weil es sich nicht um prospektive Kohortenstudien mit einer Vergleichsgruppe handelt. Gleichwohl basiert der Review auf einer systematischen Suche und gibt den Stand der Evidenz wieder, d. h. ist methodisch gut!	Bougneres PF et al. 1984, Boselli E et al. 1987, Tubiana-Rufi et al. 1996, Litton J. et al. 2002, Shehadeh N. et al. 2004, Mack-Fock JE et al. 2005, Tubiana-Rufi et al. 2004, Ahern JA et al. 2002, Weinzimer SA. et al. 2004 DiMeglio LA et al. 2004, Fox LA et al. 2005, Wilson DM et al. 2005	1 (-) und 3	Ia–III

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Literaturbelege	Evidenz- niveau (SIGN)	Evidenz- niveau (DDG)																																				
Systematischer Review und Metaanalyse	Pankowska E, 2008 [Pankowska et al. 2008 EK Ia]	Systematische Literaturrecher- che in Medline (1966–2007), Cochrane (2006), Embase (1980–2007) 6 RCTs mit insg. n = 165	CSII vs. MDI bei Kindern mit Typ-1-Diabetes Primäres Outcome: HbA _{1c}	HbA_{1c} bei Studienende <table><tr><td>n</td><td>CSII</td><td>n</td><td>MDI</td><td colspan="2">weighted mean diff. [95 % CI]</td></tr><tr><td>Weintrob 11</td><td>8,0</td><td>12</td><td>8,1</td><td>-0,10</td><td>-0,71 – 0,51</td></tr><tr><td>Di Meglio 20</td><td>8,5</td><td>17</td><td>8,7</td><td>-0,20</td><td>-0,62 – 0,22</td></tr><tr><td>Doyle 16</td><td>7,2</td><td>16</td><td>8,1</td><td>-0,90</td><td>-1,67 – (-0,13)</td></tr><tr><td>Weintrob 10</td><td>8,0</td><td>12</td><td>8,2</td><td>-0,20</td><td>-0,79 – 0,39</td></tr><tr><td>Fox 11</td><td>7,24</td><td>11</td><td>7,46</td><td>-0,22</td><td>-0,43 – (-0,01)</td></tr></table> WMD -0,24 [95 % CI -0,41 bis -0,07] Insulindosis Daten aus drei RCTs mit n = 74: sign. geringere Insulindosis in der CSII-Gruppe verglichen mit der MDI-Gruppe WMD -0,22 IU/kg/d [95 % CI -0,31 bis -0,14, p < 0,001) Schlussfolgerung der Autoren: In der Kurzzeit-Insulintherapie sind mit CSII im Vergleich zu MDI eine effektive metabolische Kontrolle und eine Reduktion der täglichen Insulindosis möglich. In Bezug auf die Langzeitwirkung lässt sich noch keine Aussage machen. Die Ergebnisse sind aufgrund der methodologischen Mängel der Studien mit Vorsicht zu betrachten.	n	CSII	n	MDI	weighted mean diff. [95 % CI]		Weintrob 11	8,0	12	8,1	-0,10	-0,71 – 0,51	Di Meglio 20	8,5	17	8,7	-0,20	-0,62 – 0,22	Doyle 16	7,2	16	8,1	-0,90	-1,67 – (-0,13)	Weintrob 10	8,0	12	8,2	-0,20	-0,79 – 0,39	Fox 11	7,24	11	7,46	-0,22	-0,43 – (-0,01)	1. Wilson DM, 2005 2. DiMeglio LA, 2004 3. Doyle EA, 2004 4. Alemzadeh R, 2005 5. Weintrob N, 2003 6. Weintrob N, 2004	1-	I
n	CSII	n	MDI	weighted mean diff. [95 % CI]																																							
Weintrob 11	8,0	12	8,1	-0,10	-0,71 – 0,51																																						
Di Meglio 20	8,5	17	8,7	-0,20	-0,62 – 0,22																																						
Doyle 16	7,2	16	8,1	-0,90	-1,67 – (-0,13)																																						
Weintrob 10	8,0	12	8,2	-0,20	-0,79 – 0,39																																						
Fox 11	7,24	11	7,46	-0,22	-0,43 – (-0,01)																																						
Der Review von Battelino T. [Battelino 2006] wurde nicht bewertet, da hier keine Angaben zur Suchstrategie erfolgten–die Vollständigkeit der Angaben ist unsicher.																																											

b) Einzelstudien

Artikel (Autor, Jahr)	Studien- typ	Anzahl	Patienten- merkmale	Intervention / Vergleichs- intervention	Nachver- folgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)												
1. CSII bei Kleinkindern: Andere Studien																						
Pankowska E, 2007 [Pankowska et al. 2007 EK IIb-III]	Retrospektive Fallserie	n = 110	mittl. Alter: 4,1 ± 1,71 J. (0,9–7) mittl. Diab.-Dauer: 1,0 ± 1,2 J. (0–4,8) n = 41 mit CSII seit Diab.-diagnose n = 69 mit mind. 3 Mo. MDI vor CSII	<ul style="list-style-type: none">MDI versus CSII bei n = 69CSII im Verlauf	Bis zu 1 J. vor CSII und bis zu 48 Mo. mit CSII, mind. 1 J.	<ul style="list-style-type: none">HbA_{1c}Tägl. Insulindosisschwere Hypoglykämiediab. KetoazidoseBMIlokale NW Pumpe	1. HbA_{1c}: <ul style="list-style-type: none">mittl. HbA_{1c} änderte sich nach 6 Mo. CSII in der Gesamtgruppe nicht mehr sign. (Beobachtung bis 48 Mo.)<table><tr><td></td><td>6 Mo.</td><td>48 Mo.</td></tr><tr><td>HbA_{1c}</td><td>7,49 (5,4–10)</td><td>7,38 (6–10,7)</td></tr></table>vor CSII war der Wert sign. höher<table><tr><td></td><td>MDI</td><td>CSII</td></tr><tr><td>HbA_{1c}</td><td>7,8 (6–10)</td><td>7,48 (5,4–9,2)</td></tr></table><p>p < 0,04</p> 2. Insulindosis <ul style="list-style-type: none">mittl. tägl. Dosis änderte sich in der Gesamtgruppe nicht sign. bis zu 6 Mo. nach Begin CSII (0,59 ± 0,3), stieg aber bis zu 24 Mo. sign. an (auf 0,68 ± 0,17 p < 0,01), dann nicht mehr.mittl. Anteil Basalinsulin 30 % (0–40 %). 3. schwere Hypoglykämie <ul style="list-style-type: none">unter CSII n = 10 (4,2 pro 100 Pat.-J.)unter MDI n = 5 (7 pro 100 Pat.-J.) 4. diab. Ketoazidose <ul style="list-style-type: none">unter CSII n = 14 (5,7 pro 100 Pat.-J.)unter MDI n = 3 (4 pro 100 Pat.-J.) 5. BMI (z-Score) <ul style="list-style-type: none">keine sign. Änderung 6. Lokale NW Pumpe <ul style="list-style-type: none">n = 5 Hautabszesse an Einstichstelle		6 Mo.	48 Mo.	HbA _{1c}	7,49 (5,4–10)	7,38 (6–10,7)		MDI	CSII	HbA _{1c}	7,8 (6–10)	7,48 (5,4–9,2)	CSII erscheint in der Langzeitbeobachtung als sichere und für die Glykämiekontrolle gute Methode, auch geeignet als Methode erster Wahl, weitere RCTs sind erforderlich.	2–3	IIb–III
	6 Mo.	48 Mo.																				
HbA _{1c}	7,49 (5,4–10)	7,38 (6–10,7)																				
	MDI	CSII																				
HbA _{1c}	7,8 (6–10)	7,48 (5,4–9,2)																				

Artikel (Autor, Jahr)	Studien- typ	Anzahl	Patienten- merkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nachver- folgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)
2. Basalinsulinbedarf von Kindern bzw. Jugendlichen verschiedenen Alters unter CSII										
Holterhus PM, 2007 [Holterhus et al. 2007 EK IIb-III]	Querschnitts- studie-Fallserie	n = 1 248	alle Pat. mit CSII in multizentr. Datenbank (deutsche und öster- reichische Zentren) mittl. Alter: 0,38–18 J.	<ul style="list-style-type: none">Analyse der CSII- Basalinsulinrate und Bildung von Basalinsulinpro- filen mittels einer Form von Cluster- Analyse Keine Intervention/ Vergleichsintervention	–	<ul style="list-style-type: none">Basalinsulinrate/ Ba- salinsulinratenprofileEinflussfaktoren auf Profil: Alter, BMI, Diab.-Dauer,Anzahl der Pat., nicht kompatibel mit Pro- filen	<p>1. Basalinsulinratenprofile nach Clustern zeigten sich 7 Profile (A–G) von n = 1 208 (96,8 %) Anzahl, %, mittl. Alter</p> <p>A = 63 (5,1 %) 13,9 ± 4 J. Peak: früher Morgen</p> <p>B = 708 (56,7 %) 14,9 ± 2,4 J. Peak: früher Morgen und Nachmittag</p> <p>C = 83 (6,7 %) 13,9 ± 3,9 J. Peak: früher Morgen und Nachmittag</p> <p>D = 152 (12,2 %) 12,4 ± 3,6 J. Peak: 12–13 Uhr</p> <p>F = 117 (9,4 %) 8,9 ± 4,3 J. Peak: 9–10 Uhr</p> <p>G = 62 (5 %) 11,6 ± 5,2 J. Peak: früher Abend</p> <p>E = 23 zu klein, nicht analysiert</p> <ul style="list-style-type: none">Nur B und C biphasisch mit Peak am frühen Morgen und späten Nachmittag (dawn-dusk-group).B sign. älter als die anderen Gruppen.Stat. sign. Unterschiede/ Einflussfaktoren zwischen Gruppen:<ul style="list-style-type: none">Alter ($p < 0,000001$)Diab.-Dauer ($p < 0,000001$)Alter bei ED ($p < 0,000001$)BMI SDS ($p < 0,01$)Gesamt prandiales Insulin per day ($p < 0,000001$),prandiales Isulin pro Kilogramm und Tag ($p < 0,00005$)Basal Insulin pro Tag ($p < 0,00001$)Gesamtinsulin pro Tag ($p < 0,00001$), Gesamtinsulin pro Kilogramm pro Tag ($p < 0,000001$)HbA_{1c} (DCCT corrected, ($p < 0,00004$))Stat. sign. Prädiktoren für Profil:<ul style="list-style-type: none">Alter, BMI, Bolusinsulinerfordernisse(Multivariate Analyse) <p>2. Anzahl Pat. nicht kompatibel mit Profilen: <ul style="list-style-type: none">n = 40 (3,2 %)</p> <p>3. Subanalyse n=68: Profile im Zeitverlauf: Es zeigten im Zeitverlauf 2 ‚dawn-dusk‘ Muster und 1 monophasisches Muster mit peak bei 9–10 Uhr. Kinder mit monophasischem Muster waren sign. jünger (8,2 ± 3,7 J. versus 12,3 bzw. 13,3 J.)</p>	<p>Schlussfolgerung der Autoren: Alter spielt eine wesentliche Rolle bei Basalinsulin- profilen, daneben BMI und Prandiale</p>	2–3	IIb–III

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl	Patienten-merkmale	Intervention/ Vergleichs-intervention	Nachver-folgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
Scheiner G, 2005 [Scheiner et al. 2005 EK IIb-III]	Fallserie/ Kohorte	n=332 Rekrutiert in einer Praxis 1997-2002	Alle mit CSII- Basal-testung und Fine tuning im Zeitraum mittl. Alter: 29,6 J. (3–75 J.) mittl. Diab.-dauer: 11,8 J. (0,5–49) mittl. HbA _{1c} 8,44 %	Keine Vergleichs-intervention Alle hatten CSII Base-linetest, um Basal-dosis zu ermitteln, evtl. mehrmals, bis BZ-Werte nüchtern stabil waren (nicht mehr als 30 mg/dl Variabilität)	Mind. 3 Mo.	Basalinsulinerforder-nisse stratifiziert nach Altersgruppen und nach Geschlecht Anhand einer multivari-aten Analyse	1. Auswertung gesamt: <ul style="list-style-type: none">basale Insulinerfordernis: 0,0–3,5 U/hmittl. Nicht-Peak-Rate: 0,65 U/hmittl. Peak-Rate: 0,96 U/hdurchschnittl 5,2 h Peak-Niveau82,3 % hatten 1 Peak3,4 % hatten 2 Peaks14,3 % hatten keinen PeakZeitpunkt für Peak:<ul style="list-style-type: none">für Alter < 21 J.:21:00–01:00 Uhr oder 5:00–9:00 UhrErwachsene: 3:00–8:00 Uhr 2. Auswertung nach folgenden Altersgruppen: <ul style="list-style-type: none">a. ≤ 10 J. (n = 29)<ul style="list-style-type: none">mittl. Basalrate: 0,558 U/hb. 11–20 J. (n = 93)<ul style="list-style-type: none">mittl. Basalrate: 0,900 U/hc. 21–60 J. (n = 179)<ul style="list-style-type: none">mittl. Basalrate: 0,654 U/hd. ≥ 60 J. (n = 15)<ul style="list-style-type: none">mittl. Basalrate: 0,416 U/h 3. Auswertung nach Geschlecht: <ul style="list-style-type: none">für keine Altersgruppen stat. sign. Differenzen	Schlussfolgerung der Autoren: Die jüngste Alters-gruppe (< 10 J.) und die älteste Alters-gruppe hatten die niedrigsten Basalin-sulinraten. Kliniker sollten dies bei Beginn und Einstellung der Pumpentherapie beachten	2–3	IIb-III

– CSII Ältere Kinder/Jugendliche –

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA):

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Literatur- belege	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)																																										
Systematischer Re- view:	Nahata L, 2006 [Nahata 2006 EK Ia]	Studien in Medline/Pubmed bis 2005 limits: Alter bis 21 J., die mind. 1 der Parameter untersu- chen: <ul style="list-style-type: none">• HbA_{1c},• erforderl. Insulindosis,• Adverse effects,• Gewicht,• Patientenzufriedenheit	CSII versus Injektionen (MDI) bei DM1	5 Studien wurden eingeschlossen: 1. Boland et al. 1999 bei 12–20 J. Kohortenstudie nicht randomisiert 2. Weintrop et al. 2003, 8–14 J. RCT 3. Doyle et al. 2004, 8–21 J. RCT 4. Di Meglio et al. 2004, Alter < 5 J. RCT 5. Wilson et al. 2005, MDI versus CSII, Alter < 6 J. Ergebnisse: (bei Verbesserung jeweils + ; bei Verschlechterung-) <table><tr><td><i>HbA_{1c}</i></td><td><i>Ins.-Dos.</i></td><td><i>Adv.Eff.</i></td><td><i>Gew.-zun.</i></td><td><i>Psych.Impl.</i></td><td><i>% CSII</i></td><td><i>Ges.wählen</i></td></tr><tr><td>1. CSII +</td><td>CSII +</td><td>CSII +</td><td>keine Diff.</td><td>CSIIcoping +</td><td>n.a.</td><td></td></tr><tr><td>2. keine Diff.</td><td>CSII +</td><td>keine Diff.</td><td>CSII +</td><td>CSIIisatisf. +</td><td>61 %</td><td></td></tr><tr><td>3. CSII +</td><td>CSII +</td><td>CSII +</td><td>keine Diff.</td><td>keine Diff.</td><td>81 %</td><td></td></tr><tr><td>4. keine Diff.</td><td>n. a.</td><td>keine Diff.</td><td>keine Diff.</td><td>n. a.</td><td>95 %</td><td></td></tr><tr><td>5. keine Diff.</td><td>n. a.</td><td>keine Diff.</td><td>n. a.</td><td>keine Diff.</td><td>68 %</td><td>(CSIIGrup.)</td></tr></table> Schlussfolgerung der Autoren: Da es von MDI mehr Daten gibt, sollte diese Art der Therapie als first line Option gegeben werden. CSII sollte bei Pat. in Betracht gezogen werden, die eine schlechtere glykämische Kontrolle aufweisen, oder bei Problemen mit Insulindosierung, Adversen Ereignissen bzw. Patientenzufriedenheit. HbA _e sank in den meisten Studien in beiden Studienarmen. Das zeigt, dass die Betreuung ein wichtiger Faktor ist, unabhängig von der Art der Therapie.	<i>HbA_{1c}</i>	<i>Ins.-Dos.</i>	<i>Adv.Eff.</i>	<i>Gew.-zun.</i>	<i>Psych.Impl.</i>	<i>% CSII</i>	<i>Ges.wählen</i>	1. CSII +	CSII +	CSII +	keine Diff.	CSIIcoping +	n.a.		2. keine Diff.	CSII +	keine Diff.	CSII +	CSIIisatisf. +	61 %		3. CSII +	CSII +	CSII +	keine Diff.	keine Diff.	81 %		4. keine Diff.	n. a.	keine Diff.	keine Diff.	n. a.	95 %		5. keine Diff.	n. a.	keine Diff.	n. a.	keine Diff.	68 %	(CSIIGrup.)	s. Befunde	1 (-) Review ist gut, einge- schlossene RCTs zeigen- methodische Schwächen (Power/ Nachbeob- achtungs- zeit)	Ia
<i>HbA_{1c}</i>	<i>Ins.-Dos.</i>	<i>Adv.Eff.</i>	<i>Gew.-zun.</i>	<i>Psych.Impl.</i>	<i>% CSII</i>	<i>Ges.wählen</i>																																											
1. CSII +	CSII +	CSII +	keine Diff.	CSIIcoping +	n.a.																																												
2. keine Diff.	CSII +	keine Diff.	CSII +	CSIIisatisf. +	61 %																																												
3. CSII +	CSII +	CSII +	keine Diff.	keine Diff.	81 %																																												
4. keine Diff.	n. a.	keine Diff.	keine Diff.	n. a.	95 %																																												
5. keine Diff.	n. a.	keine Diff.	n. a.	keine Diff.	68 %	(CSIIGrup.)																																											

b) Einzelstudien

Artikel (Autor, Jahr)	Studien- typ	Anzahl	Patienten- merkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nachver- folgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)																																				
1. CSII bei älteren Kindern/Jugendlichen: RCTS oder zumindest randomisiert zugeteilte Studien																																														
Schiaffini R, 2007 [Schiaffini et al. 2007 EK Ib]	Kohortenstudie, aber randomisierte Zuteilung	n=36	Einschlusskriterium: schlechte glykämische Kontrolle (HbA _{1c} > 8 %) Alter: CSII: 12,5 J. (± 2,6) Glargine: 12,9 J. (± 3,1) n. s. HbA_{1c}: CSII: 8,3 (± 1,1) Glargine: 8,5 (± 0,9) n. s. Diab.-Dauer: CSII 5,8 J. (± 1,8) Glargine: 5,7 J. (± 2,1) n. s. Insulindosis: CSII: 0,8 (± 0,16) Glargine: 1,01 (± 0,28) n. s. BMI-SDS: CSII: 1,18 (0,8) Glargine: 1,21 (0,9) n. s.	CSII versus Glargine <ul style="list-style-type: none">randomisierte Zuteilung bei Umstellung von MDI mit NPH	2 J.	<ul style="list-style-type: none">HbA_{1c}BMI-SDSInsulindosisBasalinsulinrateschwere Hypoglykämie (Hypoglykämie, die Assistenz einer anderen Person benötigt oder schwere Symptome zur Folge hat wie Krampfanfall)	1. HbA_{1c}: <i>CSII:</i> sign. Senkung nach 6,18 und 24 Mo. (-0,7 % p < 0,05). <i>Glargine:</i> sign. Senkung nach 6 und 12 Mo. (-0,7 % p < 0,05), nicht nach 18 und 24 Mo. (-0,3 % n. s.) 2. BMI-SDS: in beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt sign. verändert (n. s.). 3. Insulindosis: <i>CSII:</i> sign. Senkung nach 6 und 12 Mo. (-0,09 p < 0,05), jedoch nicht nach 18 und 24 Mo. (nach 24 Mo. wieder Ausgangswert, n. s.) <i>Glargine:</i> Senkung zu keinem Zeitpunkt sign., aber nach 24 Mo. niedriger (-0,17) 4. Basalinsulinrate: In beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt sign. verändert. 5. schwere Hypoglykämie: in beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt sign. verändert. <i>CSII:</i> 0,3 Episoden/Pat./J. <i>Glargine:</i> 0,3 Episoden/Pat/J. (jew. nach 14 Mo.).	Schlussfolgerung der Autoren: Da HbA _{1c} unter CSII nach 24 Mo. noch sign. gesenkt war, spricht dies für CSII als Goldstandard, auch wenn glykämische Kontrolle unter Glargine auch verbessert war. Weitere prospektive randomisierte Studien sind erforderlich.	1-	1b																																				
2. CSII versus MDI bzw. Inj. bei älteren Kindern/Jugendlichen: Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Fallserien																																														
Hanas R, 2006 [Hanas et al. 2006 EK III]	Querschnittsstudie	n=89	Alle Pat. aus einem Zentrum in Schweden, Daten erhoben 1999 Alle > 2 J. Diab.-Dauer CSII Pat. 7–21 J. MDI Pat. 3–21 J. mit 4–6 Inj./Tag	CSII (n=27) versus MDI (n=62)	-	<ul style="list-style-type: none">mittl. AlterDiab.-DauerHbA_{1c}Insulinbedarf/24hBMISchwere HypoglykämieBewusstseinsverlustKrampfanfall	<table><tr><td></td><td><i>Inj.</i></td><td><i>CSII</i></td><td><i>p</i></td></tr><tr><td><i>mittl. Alter</i></td><td>14,0±4,8</td><td>15,6±3,7</td><td>n.s.</td></tr><tr><td><i>Diab.-dauer</i></td><td>6,3</td><td>9,4</td><td>0,002</td></tr><tr><td><i>HbA_{1c}</i></td><td>8,2</td><td>8,9</td><td>0,04</td></tr><tr><td><i>Insulin U/24h</i></td><td>1,0</td><td>0,9</td><td>0,002</td></tr><tr><td><i>BMI</i></td><td>20,7±3,4</td><td>23,2±4,7</td><td>0,01</td></tr><tr><td><i>Schwere Hypoglykämie pro 100 Pat.- J.:</i></td><td>51,1 n= 10</td><td>16,0 n=4</td><td>n. s.</td></tr><tr><td><i>Bewusstseinsverlust</i></td><td>10,0</td><td>1</td><td>n.s</td></tr><tr><td><i>Krampfanfall</i></td><td>8,6</td><td>0,0</td><td>n.s</td></tr></table>		<i>Inj.</i>	<i>CSII</i>	<i>p</i>	<i>mittl. Alter</i>	14,0±4,8	15,6±3,7	n.s.	<i>Diab.-dauer</i>	6,3	9,4	0,002	<i>HbA_{1c}</i>	8,2	8,9	0,04	<i>Insulin U/24h</i>	1,0	0,9	0,002	<i>BMI</i>	20,7±3,4	23,2±4,7	0,01	<i>Schwere Hypoglykämie pro 100 Pat.- J.:</i>	51,1 n= 10	16,0 n=4	n. s.	<i>Bewusstseinsverlust</i>	10,0	1	n.s	<i>Krampfanfall</i>	8,6	0,0	n.s	Schlussfolgerung der Autoren: CSII erscheint sicher, RCTs erforderlich, Anzahl Probanden zu klein, um stat. sign. Unterschiede bei Hypoglykämien etc. nachzuweisen	3	III
	<i>Inj.</i>	<i>CSII</i>	<i>p</i>																																											
<i>mittl. Alter</i>	14,0±4,8	15,6±3,7	n.s.																																											
<i>Diab.-dauer</i>	6,3	9,4	0,002																																											
<i>HbA_{1c}</i>	8,2	8,9	0,04																																											
<i>Insulin U/24h</i>	1,0	0,9	0,002																																											
<i>BMI</i>	20,7±3,4	23,2±4,7	0,01																																											
<i>Schwere Hypoglykämie pro 100 Pat.- J.:</i>	51,1 n= 10	16,0 n=4	n. s.																																											
<i>Bewusstseinsverlust</i>	10,0	1	n.s																																											
<i>Krampfanfall</i>	8,6	0,0	n.s																																											
Kordonouri O, 2006 [Kordonouri et al. 2006 EK IIa]	Fall-Kontrollstudie	n= 104	52 CSII 52 MDI matched pairs für Alter (6,72 ± 3,42) Geschlecht , BMI-SDS (0,35 ± 0,89); HbA _{1c} (beide 8,17)	CSII versus MDI	0,6,12 Mo., retrospektiv	<ul style="list-style-type: none">HbA_{1c}InsulindosisBMI	1. HbA_{1c} Unter CSII HbA _{1c} ohne sign. Änderungen n. 12 Mo. Unter MDI sign. Anstieg nach 6 Mo. (8,41 = + 0,25 % p=0,032) und nach 12 Mo. (8,51 = + 0,35 % p=0,028) Bei Pat. < 12 J. mit CSII war HbA _{1c} stabil und sign. niedriger als bei Pat. mit MDI 2. Insulindosis Unter CSII stabil nach 12 Mo. (0,96 vs. 0,93). Unter MDI Anstieg von 0,88 auf 0,95 p=0,012 3. BMI -SDS Unter CSII n.s, unter MDI sign. Anstieg 4. Hypoglykämie Unter CSII anfangs 19,2 ± 7,3 pro 100 Pat.-J. nach 12 Mo. 5,8 ± 3,3 Unter MDI anfangs 28,8 ± 8,8, nach 12 Mo. 23,1 ± 10,5 Beides n.s. 5. Ketoazidose Unter CSII sign. Anstieg 0 auf 9,6 pro 100 Pat.-J. p=0,024 (n=5) Unter MDI nicht sign. Anstieg 0 auf 3,8 pro 100 Pat.-Jahren	Schlussfolgerung der Autoren: Ergebnisse müssen vorsichtig interpretiert werden, CSII-Pat. stellen besondere Gruppe dar und hatten mehr Betreuung!	2-	III																																				

Artikel (Autor, Jahr)	Studien- typ	Anzahl	Patienten- merkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nachver- folgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)																				
Nimri R, 2006 [Nimri et al. 2006 EK IIb-III]	Retrospektive Fallserie/ Kohortenstudie	n=279 1/98–9/03	Pat. stratifiziert nach 3 Gruppen. Alter: 1. n=23; 5,4 J. (1,6–8,6) 2. n=127 13,7 J. (9–17 J.) 3. n=129 22,8 J. (17–40) HbA_{1c}: 8,6 (± 1,2 %) 8,6 (± 1,3 %) 8,1 (± 1,4 %)	MDI (3–4 Inj.) versus CSII bei den gleichen Patienten Indikation für CSII: schlechte glykämische Kontrolle, häufige Hypoglykämien, Patientenwunsch	12 Mo. MDI 2,4 (±1,8 J.) CSII Auswertung nach 12 Mo. und ‚letzte‘ Messung	<ul style="list-style-type: none">• HbA_{1c}• schwere Hypo- glykämie (Episoden/100 Pat.- Jahren)• Ketoazidose (Episoden/Pat.-Jahr)• BMI SDS	1. HbA_{1c}: Sign. niedriger. während CSII-Therapie 1. -0,48 % p<0,05 2. -0,26 % p<0,05 3. -0,76 % p<0,001 Senkung unter CSII während 3 J. sign., nicht im 4 J. Ältere hatten sign. stärkere Senkung. Senkung sign. höher bei hohen Ausgangs-HbA _{1c} -Werten (≥ 10 %) 2. Hypoglykämie 1. keine in beiden Gruppen 2. sign. Senkung von 36,5 unter MDI auf 11,1 unter CSII (p=0,002) 3. sign. Senkung von 58,1 auf 23,3 (p=0,02) 3. Ketoazidose 1. Anstieg von Ketoazidosen von 0 unter MDI auf 0,22 ± 0,52 unter CSII p=0,057 2. keine sign. Veränderung (0,19 MDI versus 0,17 CSII) 3. keine sign. Veränderung (0,12 MDI versus 0,12 CSII) 4. BMI-SDS: 1. keine sign. Veränderung (0,64 MDI versus 0,68 CSII) 2. keine sign. Veränderung (0,31 MDI versus 0,30 CSII) 3. sign. Reduktion (0,35 MDI versus 0,28 CSII p = 0,02)	Schlussfolgerung der Autoren: CSII verbessert gly- kämische Kontrolle ohne gravierende Nebenwirkungen.	2–3	IIb–III																				
Scrimgeour L, 2007 [Scrimgeour et al. 2007 EK IIb-III]	Retrospektive Fallserie	n=291	Alter: 13,3 ± 3,7 J. HbA_{1c}: 8,7 % ± 1 Diab.-Dauer bei CSII-Beginn: 6,1 J. ± 3,9	Vergleich CSII mit vorherigem MDI- Regime	Mind. 1 J. CSII n=267 2 J. n=196 3 J. n=3 bis zu 9 J.	<ul style="list-style-type: none">• HbA_{1c}• BMI (z-Scores)• Schwere Hypo- glykämie• Diabetische Ketoazidose• Stratifizierung vor/ab Teenageralter	1. HbA_{1c} Regressionsmodel Veränderung HbA _{1c} pro Jahr = Senkung um 0,087 % pro Jahr p<0,0001 Senkung nach 1 J.: Von HbA _{1c} 8,7 % auf HbA _{1c} 8,2 % p<0,0001 Danach jeweils sign. Senkung pro J. (jew. p < 0,05) Pat. mit CSII ≥ 6 J. zeigten die höchste Senkung von HbA _{1c} . 2. BMI (z-Score) Regressionsmodel über alle Jahre und Einzelanalyse pro Jahr zeigten keine sign. Änderung des BMI z-Score, nur einen nicht sign. Anstieg um 0,642. 3. schwere Hypoglykämie mittl. Anzahl von schweren Hypoglykämien reduzierte sich von 0,54 ± 1,09 Ereignisse pro Jahr zu Anfang CSII auf 0,30 ± 0,8 Ereignisse pro Jahr (p=0,0003) für alle CSII-Jahre. 4. Ketoazidose Anzahl von Ketoazidosen stieg von 1,39 Ereignisse pro 100 Pat.-Jahre vor CSII auf 3,98 Ereignisse p<0,05. Zu Anfang CSII 0,08 Ereignisse verglichen mit 0,15 über alle CSII Jahre (p=0,08 n.s.). 5. Stratifizierung nach Alter: Keine sign. anderen Ergebnisse vor Teenager-Alter als im Teenager-Alter.	Schlussfolgerung der Autoren: Einsatz von CSII ist günstig für glykämische Kontrolle.	2–3	IIb-III																				
3. Analyse von Prognose-/Risikofaktoren von CSII-Patienten																														
Nabhan et al. 2006 [Nabhan et al. 2006]	Retrospektive Fallserie	n=93	Pat. mit CSII Beginn 11/98–6/2002 Alter: 11,6 ± 3,1 (n=53 > 12 J.) Diab. Dauer: 4,7 ± 3,1 J. HbA_{1c}: 8,7 ± 0,9 % Inj. Anzahl: 2,7 ± 0,9	Keine Intervention, sondern Analyse von Prädiktoren für gute Glykämiekontrolle (HbA _{1c} < 9 % für Pat. > 12 J. und ≤ 8 % für Pat. > 12 J.) d. h. Einteilung der Pat. in 2 Gruppen (gute und schlechte Glykämie- kontrolle)	Bis zu 4,5 J., jedoch mind. 1 J.	<ul style="list-style-type: none">• HbA_{1c} bei Beginn CSII• Alter der Pat. bei Start CSII• Anzahl der Basal- raten• Diab.-Dauer bei Start CSII• Häufigkeit klinischer Kontrollen• Anzahl der Inf. vor CSII• Eltern nicht geschie- den• Pumpenfabrikat	<table><thead><tr><th></th><th>Gute Kontr.</th><th>Schl.Kontr.</th><th>p</th></tr></thead><tbody><tr><td>1. HbA_{1c} <i>bei Beginn CSII</i></td><td>8,6</td><td>8,8</td><td>n. s</td></tr><tr><td>2. Alter <i>bei Beginn</i></td><td>10,0</td><td>13,1</td><td>p<0,01</td></tr><tr><td>CSII</td><td></td><td>±3,1</td><td>2,2</td></tr><tr><td>3. Anzahl <i>Basalraten</i></td><td>4,4</td><td>3,4</td><td>p < 0,01</td></tr></tbody></table> Alle weiteren Parameter n. s.		Gute Kontr.	Schl.Kontr.	p	1. HbA_{1c} <i>bei Beginn CSII</i>	8,6	8,8	n. s	2. Alter <i>bei Beginn</i>	10,0	13,1	p<0,01	CSII		±3,1	2,2	3. Anzahl <i>Basalraten</i>	4,4	3,4	p < 0,01	Alter bei Beginn CSII und Anzahl der Insulinbasalraten erschieden als rele- vante Parameter für gute glykämische Kontrolle unter CSII	2–3	IIb–III
	Gute Kontr.	Schl.Kontr.	p																											
1. HbA_{1c} <i>bei Beginn CSII</i>	8,6	8,8	n. s																											
2. Alter <i>bei Beginn</i>	10,0	13,1	p<0,01																											
CSII		±3,1	2,2																											
3. Anzahl <i>Basalraten</i>	4,4	3,4	p < 0,01																											

Artikel (Autor, Jahr)	Studien- typ	Anzahl	Patienten- merkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nachver- folgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)																								
Wood JR, 2006 [Wood et al. 2006 EK IIb-III]	Retrospektive Fallserie/Kohor- tenstudie	n = 161	Alter: 14,1 ± 3,7 J. Diab. Dauer: 7,1 ± 4,0 J. CSII-Beginn zwischen 1998 und 2001 BMI z-Score: 0,79 ± 0,63	Von MDI (tägl. BZ- Monitoring 4 ± 1,2) auf CSII • Analyse Pumpen- Abbrecher (n = 29) versus Nicht-Ab- brecher (n = 132)	Nach 1 J. und ‚letz- ter Eintrag 2005‘	<ul style="list-style-type: none">• HbA_{1c}• Insulindosis• tgl. BZ-Monitoring- Frequenz• BMI z-Score• Pubertätsstadium n. Tanner	<p>n = 139 blieben bei CSII (86,3 %) Sign. Senkung von HbA_{1c}, tägl. Insulindosis und sign. häufigeres BZ-Monitoring nach 1 J. mittl. Dauer der Pumpentherapie bei Abbruch 2,1 J. ± 1,3 J. mittl. Alter 17,0 J. ± 2,9</p> <table><thead><tr><th></th><th>CSII</th><th>CSII-Abb.</th><th>p</th></tr></thead><tbody><tr><td>1. HbA_{1c} Diff. nach 1 J.</td><td>0,4 %</td><td>-0,1 %</td><td>p < 0,05</td></tr><tr><td>2. Insulindosis Diff. nach 1 J.</td><td>-0,2</td><td>-0,2</td><td>n.s</td></tr><tr><td>3. BZ-Monitoring Diff. nach 1 J.</td><td>+ 0,6 (auf 4,7)</td><td>+ 0,3 (auf 4,0)</td><td>p = 0,05</td></tr><tr><td>4. BMI-z-Score Diff. nach 1 J.</td><td>-0,4</td><td>+ 0,6</td><td>n.s.</td></tr><tr><td>5. Tanners-Stadium</td><td colspan="3">n. s.</td></tr></tbody></table> <p>Therapie nach CSII-Abbruch: 35 % Glargine 61 % MDI mit intermediär wirksamem Insulin zu Nacht 3 % premixed Insulin 2 x/die Gründe für Abbruch: 28 % ‚Major problems‘ (Ketoazidose, unterbrochene Insulinzufuhr) 28 % ‚Burnout‘ wegen Injektionsseitenwechsel, Monitoring, Bolusdosierung 21 % ‚minor problems‘ (z. B. mit Injektionsstellen) 14 % Probleme bezüglich der Körperwahrnehmung (Body Image) 10 % Bedenken wegen Gewichtszunahme</p>		CSII	CSII-Abb.	p	1. HbA_{1c} Diff. nach 1 J.	0,4 %	-0,1 %	p < 0,05	2. Insulindosis Diff. nach 1 J.	-0,2	-0,2	n.s	3. BZ-Monitoring Diff. nach 1 J.	+ 0,6 (auf 4,7)	+ 0,3 (auf 4,0)	p = 0,05	4. BMI-z-Score Diff. nach 1 J.	-0,4	+ 0,6	n.s.	5. Tanners-Stadium	n. s.			Hier werden nur die vergleichenden Er- gebnisse zwischen CSII und CSII-Ab- brechern diff. darge- stellt.	2–3	IIb-III
	CSII	CSII-Abb.	p																															
1. HbA_{1c} Diff. nach 1 J.	0,4 %	-0,1 %	p < 0,05																															
2. Insulindosis Diff. nach 1 J.	-0,2	-0,2	n.s																															
3. BZ-Monitoring Diff. nach 1 J.	+ 0,6 (auf 4,7)	+ 0,3 (auf 4,0)	p = 0,05																															
4. BMI-z-Score Diff. nach 1 J.	-0,4	+ 0,6	n.s.																															
5. Tanners-Stadium	n. s.																																	

c) Leitlinien

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
NHMRC, 2005 [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005]	Intensive management (including multiple daily injections or pump therapy, education, intensive monitoring and psychosocial support) of type 1 diabetes in adolescents improves metabolic control and reduces the risk of microvascular complications.	II	17. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. <i>New England Journal of Medicine</i> 329(14):977-986, 1993 18. White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). <i>Journal of Pediatrics</i> 139(6):804-812, 2001	Leitlinie ist als qualitativ hochwertig zu bewerten.
	Insulin pumps should be considered as a treatment option.	I	43. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. <i>British Medical Journal</i> 24(7339):705, 2002 44. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. <i>Diabetes Care</i> 26(4):1079-1087, 2003 49. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of subcutaneous insulin infusion for diabetes. 1-23. 2003. London. Technology Appraisal Guidance (57).	
	Insulin pump therapy should be initiated and supervised by a specialised multi-disciplinary team trained in pump therapy in children and adolescents with diabetes.	C	49. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of subcutaneous insulin infusion for diabetes. 1-23. 2003. London. Technology Appraisal Guidance (57).	
ISPAD [Bangstad et al. 2007]	Improvements in glycemic control, particularly when provided by intensive insulin treatment with MDI or pump therapy, reduce the risks of vascular complications.	A	n. a.	Leitlinie ist methodisch als nicht formal konsensbasiert, nicht systematisch evidenzbasiert zu bewerten.
	There is no reason to believe that this is not the case also in younger children.	E	n. a.	
	In all age-groups, as close to physiological insulin replacement as possible and optimal glycemic control must be the aim; the attainment of this aim should include the consideration of an intensive insulin regimen.	E	n. a.	
	The Cochrane review from 2006 stated that in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM), the weighted mean difference (WMD) of hemoglobin A _{1c} (HbA _{1c}) was 20.1% in favor of insulin analogue [20.2% when using continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)]	A	10. Ford-Adams ME, Murphy NP, Moore EJ et al. Insulin lispro: a potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes mellitus. <i>Diabet Med</i> 2003; 20: 656–660.	
	The use of pumps requires special education for users but does not need to be restricted to centers with 24 h access to pump expertise. The pump user or the family should be taught how to switch to multiple injections with pens or syringes in case of emergency.	k. A.		

[illegible]

2. Kontinuierliche Blutzuckermessung

a) Systematische Übersichtsarbeiten/HTA

- keine

b) Einzelstudien

Artikel (Autor, Jahr)	Studien- typ	Anzahl	Patienten- merkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nachver- folgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)
1. RCTs										
Deiss D, 2006 [Deiss et al. 2006 EK Ib]	RCT	n = 162 n = 156 bis Studien- ende	Pat. mit Typ-1-Diabetes n = 81: mittl. Alter 14,4 J. n = 81: mittl. Alter 39,1 J. CSII: n = 78 MDI: n = 84 HbA _{1c} ≥ 8,1 %	1. Kontinuierliche BZ- Messung über 3 Monate 2. Alle 2 Wochen BZ- Messung über 3 Tage 3. SMBG	3 Mo.	<ul style="list-style-type: none">HbA_{1c}Insulindosis	HbA_{1c} <ul style="list-style-type: none">nach 1 Monat: HbA_{1c}-Senkung in Gruppe mit kontinuierlicher BZ-Messung vs. SMBG (0,6± 0,8 vs. 0,2± 0,8 %, p = 0,008)nach 3 Monaten: HbA_{1c}-Senkung in Gruppe mit kontinuierlicher BZ-Messung vs. SMBG (1,0± 1,1 vs. 0,4± 1,0 %, p = 0,003) Keine sign. Unterschiede bei 14-tägiger BZ-Messung über 3 TageHbA_{1c}-Senkung ≥ 1 % nach 3 Monaten<ul style="list-style-type: none">1. n = 50 %2. n = 37 %3. n = 15 %HbA_{1c}-Senkung ≥ 2 % nach 3 Monaten<ul style="list-style-type: none">1. n = 26 %2. n = 9 %3. n = 4 % Insulindosis Keine sign. Unterschiede nach 3 Monaten	Schlussfolgerung der Autoren: Die kontinuierliche BZ-Messung führt zu einer Senkung des HbA _{1c} bei Pat. mit Typ-1-Diabetes und schlechter metabolischer Kontrolle.	1-	Ib
Hirsch IB, 2008 [Hirsch et al. 2008 EK Ib]	RCT	n = 146 (8 drop-out)	Jugendliche und Erwachsene mit Typ-1-Diabetes HbA _{1c} ≥ 7,5 % Alter: 12–72 J. CSII seit mind. 6 Mo.	Effektivität und Sicherheit von 1. SG=Sensor group: CSII kombiniert mit CGM (continuous glucose monitoring) vs. 2. CG=Controll-group: CSII mit Standard BZ-Messung	6 Mo.	<ul style="list-style-type: none">HbA_{1c} WertAnz. der Pat., die HbA_{1c}-Wert 7 % erreichtenHypo- und HyperglykämienSicherheit	HbA_{1c} <ul style="list-style-type: none">sign. Abfall des HbA_{1c}-Wertes in beiden Gruppen (p < 0,001)kein sign. Unterschied zw. den Gruppen (p = 0,3706) Anz. der Pat., die HbA_{1c}-Wert 7 % erreichten Nach 13 Wochen: <ul style="list-style-type: none">SG: 30,8 %CG: 11,1 % Bei Studienende <ul style="list-style-type: none">SG: n = 16 (24,2 %)CG: n = 12 (19,4 %) Kein sign. Unterschied zw. den Gruppen Hyperglykämien <ul style="list-style-type: none">SG: baseline 2,635± 0,635, bei Studienende 2,869± 0,913; p = 0,0301CG: baseline 2,667± 0,649, bei Studienende 2,657± 0,805; p = 0,7671 Hypoglykämien <ul style="list-style-type: none">SG: baseline 0,8378± 0,725, bei Studienende 0,8828± 0,756; p = 0,6154CG: baseline 0,8348± 0,728, bei Studienende 1,1663± 0,744; p = 0,0008 (sign. Zunahme)14 Fälle schwerer Hypoglykämien, davon 11 in SG, p = 0,04 Sicherheit 17 schwere Nebenwirkungen traten auf (ein Hautabszess an Infusionsstelle, eine Ketoazidose, 15 schwere Hypoglykämien)	Schlussfolgerung der Autoren: Kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei der Reduktion des HbA _{1c} -Wertes. Kein Anstieg der Hypoglykämiehäufigkeit bei CSII + CGM. Erfolge und Misserfolge in der Anwendung von CSII + CGM sind unmittelbar abhängig von der Compliance des Pat. – je besser die Anwendung, desto größer die Chance der besseren metabol. Kontrolle. Studienlimitation: Neuheit der Intervention, dadurch keine Vorerfahrungen der Studienleiter	1-	Ib

Artikel (Autor, Jahr)	Studien- typ	Anzahl	Patienten- merkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nachver- folgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)
Tamborlane VV et al. 2008 [Tamborlane et al. 2008]	RCT	n=322	Kinder und Erwachse- ne mit Typ-1-Diabetes und intensivierter Therapie Alter: > 8 J. Diabetesdiagnose seit > 1 J. HbA _{1c} : 7–10 %	1. Intensivierte Insulin- therapie + CGM vs. 2. Intensivierte Insulin- therapie + SMBG Aufteilung aller Pat. in 3 Gruppen, Abh. vom Alter: a) ≥ 25 J., n=98 b) 14–24 J., n=110 c) 8–14 J., n=114	26 Wo.	<ul style="list-style-type: none">• HbA_{1c}• HbA_{1c} ≤ 7 % + keine schwere Hypoglykämie• Hypoglykämien und andere Ne- benwirkungen• Häufigkeit der Nutzung	<p>HbA_{1c} <i>Pat. ≥ 25 J. und CMG:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• nach 26 Wochen sign. Verminderung des HbA_{1c} (-0,53 % [95 % CI -0,71 bis -0,35], p<0,01) Keine sign. Verminderung bei den jüngeren Pat. (Gruppe b. und c.)• mehr Pat. in der CGM-Gruppe erreichten HbA_{1c} ≤ 7 % (p=0,005)• bei mehr Pat. in der CGM-Gruppe verminderte sich der HbA_{1c}-Wert um ≥ 10 % (p=0,003) <p>HbA_{1c} ≤ 7 % + keine schwere Hypoglykämie</p> <ul style="list-style-type: none">• 30 % in der CMG-Gruppe vs. 7 % in der SMBG-Gruppe (p=0,006)• BZ-Wert im Tagesverlauf zw. 71–180 mg/dl sign. öfter in der CMG-Gruppe (p<0,001), keine sign. Unterschiede bei HbA_{1c} Verminderung zwischen der CMG-Gruppe und SMBG-Gruppe bei den jüngeren Pat. (Gruppe b und c) <p>Hypoglykämien und andere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none">• unregelmäßig in allen Gruppen• keine sign. Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen und auch nicht in Abh. vom Alter <p>Häufigkeit der Nutzung</p> <p>CMG-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none">• häufigste Nutzung in Pat.-Gruppe ≥ 25 J. (p < 0,001), konstante Nutzung innerhalb der 26 Wochen• Abnahme der Häufigkeit in den 2 Gruppen mit jüngeren Pat. a) ≥ 25 J.: Nutzung mind. 6 Tage/ Woche: 83 % b) 14–24 J.: Nutzung mind. 6 Tage/ Woche: 30 % c) 8–14 J.: Nutzung mind. 6 Tage/ Woche: 50 %	<p>Schlussfolgerung der Autoren: CMG kann mit einer Verbesserung der metabolischen Kon- trolle bei Erwachse- nen mit Typ-1-Dia- betes verbunden sein. Weitere Studien sind nötig um Hür- den bezüglich der Effektivität von CMG bei Kindern und Jugendlichen zu identifizieren.</p>	1+	Ib

13.4.5 Ernährung

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

- keine

zusätzlich zitierte Literatur:

- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, Neuer Umschau Buchverl., Neustadt/Weinstraße (2008) EK IV [Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) et al. 2008 EK IV]

- Mann J, De Leeuw I, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese A, Rizkalla A, Slama G, Toeller M, Uusitupa M, Vessby B. Evidenz-basierte Ernährungsempfehlungen zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus. Diabet Stoffw 2005; 14:75-94, EK Ia-IV [Mann et al. 2005 EK Ia-IV]

b) Einzelstudien

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl	Patienten-merkmale	Intervention/ Vergleichs-intervention	Nachver-folgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)												
1. Studien zur Adhärenz von Diabetesdiät																						
Helgeson VS, 2006 [Helgeson et al. 2006 EK III]	Kohortenstudie	n = 132 Pat. mit Typ-1-Diabetes n = 131 Jugendliche ohne Diabetes	mittl. Alter in beiden Gruppen: 12,1 ± 0,77 12,07 ± 0,69 Diabetiker: mittl. Diab.-Dauer: 4,91 J. (1 – 13) HbA _{1c} : 8,04 ± 1,31 Gesamtchol: 162 ± 37, 2 % > 250 Ca. 50 % weibl. Keine Diff.: <ul style="list-style-type: none">Rasse, Ethnizität,fam. Situation Stat. sign. Differenzen: Typ-1-Diabetes gesund BMI: 22,05 22,63 Tanner: 2,77 2,39 Sozialstatus: 41,97 46,40	Für beide Gruppen: 24h recall-Interview (3x in 3 Mo.) n. Johnson, validiert für Ki ab 10 J. bezügl. Ernährung Ebenfalls für beide Gruppen Befragung der Eltern	3 Mo.	kcal/Tag Anteil: <ul style="list-style-type: none">KohlenhydrateFett (gesättigte, nicht gesättigte Fettsäuren)CholesterolBallaststoffeZucker	1. Response-Rate 3x = 89 %, 81 % für Eltern 2. Korrelation Angaben Ju. – Eltern war in beiden Gruppen gegeben, jedoch gaben Eltern sign. weniger kcal-Aufnahme der Ju. an, als diese selbst (1401 versus 1808). 3. Kein sign. Unterschied in der kcal/Tag zwischen den Gruppen oder beschlechtsbezogen, kein sign. Unterschied in Ballaststoffaufnahme 4. Ju. Diabetiker konsumierten sign. mehr Fett und Proteine als gesunde Ju. jedoch sign. weniger Zucker. <table><tr><td></td><td>Diab 1</td><td>gesund</td></tr><tr><td>Fett:</td><td>36 %</td><td>31 %</td></tr></table> (sowohl gesättigte als auch ungesättigte Fettsäuren) <table><tr><td>Protein:</td><td>16 %</td><td>14 %</td></tr></table> (gemittl. Werte für beide Geschl.) <table><tr><td>Zucker (g):</td><td>84</td><td>115,5</td></tr></table> Chol: n.s., Trend 0,08 mehr Chol., bei Diab. Ju.		Diab 1	gesund	Fett:	36 %	31 %	Protein:	16 %	14 %	Zucker (g):	84	115,5	Schlussfolgerung der Autoren: Jugendliche mit Diab. und deren Eltern sind besorgter über Zuckeraufnahme und halten deshalb möglicherweise fette und cholesterinreiche Nahrungsmittel für unbedenklicher als gesunde Jugendliche.	2+	Ila
	Diab 1	gesund																				
Fett:	36 %	31 %																				
Protein:	16 %	14 %																				
Zucker (g):	84	115,5																				
Overby NC, 2007 [Overby et al. 2007 EK IIb]	Kohortenstudie	n = 550	mittl. Alter: 11,3 2 – 19 J., 52 % weibl. mittl. Diab.-Dauer: 3,8 J. mittl. BMI: 19,8 29 % übergewichtig 34 % mit Insulinpumpe, 43 % MDI mit mind. 4 Injektionen 16 % 3 Injektionen	4-Tage-Essenstagebuch 2004 oder 2005 3 Werktage, (1 xWochenende), Fragebogen	Jeweils zwischen Januar – April	<ul style="list-style-type: none">Nährstoffaufnahme,Regelmäßigkeit der Mahlzeiten anhand 4 Tage Essens-tagebuchHbA_{1c} Auswertung in 2 Altersgruppen: 2 – 10 Kinder 11 – 19 Ju.	Optimale BZ-Kontrolle war assoziiert mit : <ul style="list-style-type: none">Diätadherenzwenig Auslassen von Mahlzeiten auch bei CSII! Insgesamt war die Fettaufnahme höher und die Ballaststoffaufnahme niedriger als empfohlen, sonst alles ok BZ-Kontrolle bei Jugendlichen war optimal mit: <ul style="list-style-type: none">sign. weniger zusätzlichem Zuckerkonsum insbes. mit Zucker gesüßte Softdrinkssign. höherer Ballaststoffkonsum sowie Früchte und Gemüse BZ-Kontrolle bei Kindern zeigte keine solche sign. Einflussfaktoren HbA _{1c} war sign. besser bei Jugendlichen (multivariate Analyse) bei: <ul style="list-style-type: none">hohem Ballaststoffanteilniedrigem BMIregelmäßigem Frühstückwenigen klinischen Aufenthaltenkurzer Diab.-Dauer bei Kindern bei: <ul style="list-style-type: none">regelmäßigem Frühstück und Abendessenniedrigem BMI	Schlussfolgerung der Autoren: Diätadherenz und Regelmäßigkeit von Mahlzeiten sind essentiell auch bei CSII	2-	IIb												

c) Leitlinien

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
ISPAD 2006/2007 [Aslander van et al. 2007]	Recommendations for nutritional care, education, and meal planning (i) Initial dietary advice by a pediatric diabetes dietician should be provided as soon as possible after diagnosis to promote a secure, trusting, and supportive relationship. A dietary history should be taken including: <ul style="list-style-type: none">• Preexisting family dietary habits, traditions, and beliefs.• The child’s usual food intake including energy,carbohydrate distribution and fat intake, quality of food choices, fast foods, and meal times or patterns of food intake.• The child’s daily activities including the impact of nursery/school/college/work, physical activity, and exercise schedules.	C	16. Doherty Y, Dovey-Pearce G. Understanding the developmental and psychological needs of young people with diabetes. <i>Pract Diabetes Int</i> 2005: 22: 59–64. 7. American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in diabetes (position statement). <i>Diabetes Care</i> 2003: 26(Suppl. 1): S51–S61. 42. Waller H, Eiser C, Heller S, Knowles J, Price K. Implementing a new paediatric structured education programme. <i>J Diabetes Nurs</i> 2005: 9: 332–339. 43. Knowes J, Waller H, Eiser C et al. The development of an innovative education curriculum for 11-16 yr old children with T1DM. <i>Pediatr Diabetes</i> 2006: 7: 322–328. 44. von Sengbusch S, Muller-Godeffroy, Hager S et al. Mobile diabetes education and care: intervention for children and young people with type 1 diabetes in rural areas of northern Germany. <i>Diabet Med</i> 2006: 23: 122–127.	Leitlinie ist methodisch als nicht formal konsensbasiert, nicht systematisch evidenzbasiert zu bewerten.
	(ii) Simple advice should be given at the first meeting but reviewed by the specialist pediatric dietician within at least a month after diagnosis	E		
	(iii) The dietician should give more detailed information, advice, and education in the following weeks	E		
	(iv) Contacts thereafter depend on local arrangements, a minimum should include 2–4 times in the first year and annual reassessment. These are necessary to keep pace with the child’s growth, diabetes management, psychosocial adaptation, lifestyle changes, and the identification of specific dietary problems such as dysfunctional eating habits, family issues around food, obesity, and ED.	E		
	(v) There is consensus that continuation of care, support, and review by a dietician is essential for optimal care.	E		
	(vi) Circumstances such as changing insulin regimen,dyslipidemia, poor dietary knowledge, excessive weight gain, and comorbidities such as celiac disease require extra education and dietary intervention with more frequent review (E).	E		
	(vii) Dietary education should be individualized and appropriate for the age and maturity of the child to help engage the child in active learning	E		
NHMRC, 2005 [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005]	Recommendations and Principles <ul style="list-style-type: none">• Nutrition is a fundamental component in the management of type 1 diabetes in childhood and adolescence	C	1. American Diabetes Association: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. <i>Diabetes Care</i> 26 Suppl 1:S51-S61, 2003 3. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M: Evidence-Based Nutrition Principles and Recommendations for the Treatment and Prevention of Diabetes and Related Complications. <i>Diabetes Care</i> 25:148, 2002	Leitlinie ist als methodisch hochwertig zu bewerten
	<ul style="list-style-type: none">• Nutritional management of children and adolescents with type 1 diabetes should be initiated by an accredited practising dietitian trained in paediatric diabetes.	C		
	<ul style="list-style-type: none">• Nutritional reviews should occur 2–4 weeks post-diagnosis and ongoing at least once per year by a paediatric dietitian experienced in diabetes management.	C		
	<ul style="list-style-type: none">• Children and adolescents with diabetes should be encouraged to follow the NHMRC Dietary Guidelines for Children and Adolescents in Australia which recommend that.• Carbohydrate should provide 50–55 % of total energy intake.• Dietary fat intake should provide between 25 and 40 % of total energy intake depending on the child’s age.• Saturated fat intake should be limited to < 10 % of total energy intake.• Dietary protein intake should provide 15–20 % of total energy intake.	C		
	<ul style="list-style-type: none">• Children and adolescents with diabetes should be educated and encouraged to adjust their insulin dose depending upon carbohydrate quantity	II	4. Delahanty LM, Halford BN: The role of diet behaviours in achieving improved glycemic control in intensively treated patients in the Diabetes Control and Complications Trial. <i>Diabetes Care</i> 16:1453–1458, 1993 7. DAFNE Study Group: Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. <i>British Medical Journal</i> 325: 746, 2002	

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
	<ul style="list-style-type: none">Day to day consistency in carbohydrate intake is important for those receiving fixed doses of insulin.	C		
	<ul style="list-style-type: none">Dietary advice should include information about low glycaemic index food as this can help to improve glycaemic control.	I	<p>6. Gilbertson HR, Brand-Miller JC, Thorburn AW, Evans S, Chondros P, Werther GA: The effect of flexible low glycemic index dietary advice versus measured carbohydrate exchange diets on glycemic control in children with type 1 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 24:1137-1143, 2001</p> <p>16. Gilbertson HR, Thorburn AW, Brand-Miller JC, Chondros P, Werther GA: Effect of low-glycemic-index dietary advice on dietary quality and food choice in children with type 1 diabetes. <i>American Journal of Clinical Nutrition</i> 77:83-90, 2003</p> <p>17. Brand-Miller JH: Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes Care</i> 26:2261-2267, 2003</p> <p>18. Collier GR, Giudici S, Kalmusky J, Wolever TM, Helman G, Wesson V, Ehrlich RM, Jenkins DJ: Low glycaemic index starchy foods improve glucose control and lower serum cholesterol in diabetic children. <i>Diabetes Nutrition and Metabolism</i> 1:11-19, 198</p>	
	<ul style="list-style-type: none">Moderate use of sucrose in the diabetes diet should be allowed as it does not significantly influence glycaemic control in type 1 diabetes. (II)	II	<p>21. Loghmani E R: Glycemic response to sucrose-containing mixed meals in diets of children of with insulin-dependent diabetes mellitus. <i>Journal of Pediatrics</i> 119:531-537, 1991</p> <p>22. Rickard KA, Loghmani ES, Cleveland JL, Fineberg NS, Freidenberg GR: Lower glycemic response to sucrose in the diets of children with type 1 diabetes. <i>Journal of Pediatrics</i> 133: 429-434, 1998</p> <p>23. Schwingshandl J: Effect of the introduction of dietary sucrose on metabolic control in children and adolescents with type I diabetes. <i>Acta Diabetologia</i> 31: 205-209, 1994</p> <p>24. Wang SR, Chase HP, Garg SK, Hoops SL, Harris MA: The effect of sugar cereal with and without a mixed meal on glycemic response in children with diabetes. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition</i> 13:155-160, 1991</p> <p>25. Wise JE, Keim KS, Huisinga JL, Willmann PA: Effect of sucrose-containing snacks on blood glucose control. <i>Diabetes Care</i> 12:423-426, 1989</p>	

13.4.6 Diabetesschulung

Zum Thema Diabetesschulung wurde von der kapitelverantwortlichen Autorin eine eigene Recherche durchgeführt (siehe Methodenbericht).

Verwendete Studien sind aus Kapazitätsgründen nicht in Evidenztabellen extrahiert worden.

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

- keine

b) Einzelstudien

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl	Patienten-merkmale	Intervention/ Vergleichs-intervention	Nachver-folgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
von Sengbusch S; 2005 [von Sengbusch et al. 2006 EK IIb]	Fallserie-Kohorte (vorher – nach-her)	n = 107 n = 89 (nach 6 Monaten)	Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes <i>mittl. Alter:</i> 11,1 ± 2,5 J. <i>mittl. Diab.-Dauer:</i> 4,3 ± 3,0 J. <i>mittl. HbA_{1c}:</i> 7,9 ± 1,4 % <i>mittl. BMI:</i> 19,3 ± 3,2 kg/m ²	Angebot mobile Diabetesschulung für Kinder in ländlichen Gegenden: Gruppen von 4–6 Patienten einer Altersstufe über 5 Tage, Vermittlung von Diabeteswissen, Stärkung des Selbstvertrauens, Stärkung der alters-angemessenen Selbstständigkeit, Selbstmanagement, Training für Eltern in Gruppen 1–2/Woche; Anpassung der Insulindosis, Umgehen mit alltäglicher Problematik usw. durch ein professionelles Team	Juli 2000 bis Juli 2002	<ul style="list-style-type: none">HbA_{1c}-MessungAnzahl der Krankenhaus-aufenthalteAnzahl schwerer HypoglykämienDiabeteswissenLebensqualität	HbA_{1c}: <ul style="list-style-type: none">Anteil an HbA_{1c}-Werten < 6,8 % erhöhte sich nach 6 Wochen und 6 Monaten sign. (p < 0,05)Anteil an HbA_{1c}-Werten > 8,0 % nahm sign. ab (p < 0,01) Anzahl der Krankenhaus-aufenthalte: <ul style="list-style-type: none">Rate an Krankenhausaufenthalten sank von 16,2 % (von n = 105) zu Studienbeginn auf 6,8 % (von n = 103) nach 6 Monaten (p < 0,05) Anzahl schwerer Hypoglykämien: <ul style="list-style-type: none">keine Änderung Diabeteswissen: <ul style="list-style-type: none">sign. Verbesserung des Diabeteswissens (p < 0,05) Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none">diabetesbezogene Lebensqualität besserte sich sign. (p < 0,05)größeres Selbstvertrauen nach Intervention (p < 0,01)	Schlussfolgerung der Autoren: Verbesserung der metabolischen Kontrolle sowie Diabeteswissen und Lebensqualität durch mobile Diabetesschulung mit professionellem Team.	2–3	IIb

13.4.7 Strukturelle Anforderungen

- Keine Zitate aus Update-Recherche
- zusätzlich zitierte Literatur:
 - Dieudonné et al. 2009 (im Druck)
- Lange K, Hildebrandt S, Danne T. Diabetesversorgung in der Pädiatrie - Leitlinien und Realität. Ergebnisse zweier bundesweiter Umfragen von 1998 und 2003 Dtsch Arztebl 2007; 104(30):A 2121–6

13.4.8 Rehabilitation

Zum Thema Rehabilitation erfolgte keine systematische Literaturrecherche. Das Kapitel wurde konsensbasiert erstellt, der Autor, Dr. R. Stachow, brachte die Literaturzitate ein.

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

- keine

b) Einzelstudien

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patientenmerkmale	Intervention/ Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
Stachow R, 2001 [Stachow et al. 2001 EK III]	Interventionsstudie	30 (IG 20, KG 8)	8–16 J. alt, bekannter Diabetes	Diabetesbasis-Schulung (BASIS) vs. Diabetes-Anti-Stress-Training (DM-AST)	12 Mo.	<ul style="list-style-type: none">HbA_{1c}BZbei BZ > 300 mg/dl UrinacetonStressverarbeitungs-FB für Kinder und Jugendliche (SVF-KJ)FB zur KrankheitsverarbeitungDiabeteswissens-test: Typ 1, Inventar zur Erfassung krankheitsspezifischer Kontrollüberzeugungen bei Typ-1-Diabetes (IPC-D1)	Vergleich vor und nach Reha: <i>BASIS:</i> <ul style="list-style-type: none">HbA_{1c}: keine VeränderungSVF-KJ: keine sign. VeränderungenWissen: Steigerung 20,7 zu 54,0 <i>DM-AST:</i> <ul style="list-style-type: none">HbA_{1c}: keine VeränderungSVF-KJ: günstige Verarbeitungsstrategien nicht verändert, ungünstige Verarbeitungsstrategien nahmen abKrankheitsverarbeitung: Wissen: Steigerung 35,4 zu 76,1<i>zusätzlich:</i> sign. geringere pass. Vermeidung bei Pat. mit ungünstiger Stoffwechsellage	günstige Beeinflussung des Stress- und Krankheitsmanagements durch AST-DM wahrscheinlich, zukünftige Forschung sollte Ergebnisse untermauern	2–3	IIb
Lange K, 2002 [Lange et al. 2002 EK III]	Survey/Querschnittsstudie	286 von 364 Kinderkliniken	Kinder und Jugendliche mit Diabetes	Keine Intervention/ Vergleichsintervention, sondern Erhebung der Versorgungsstrukturen bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes-	-	<ul style="list-style-type: none">Anzahl ambulanter PatientenAnzahl stationärer PatientenIndikationen für stationäre BehandlungLiegedauerFrequenz ambulanter BesucheQualifikation des TeamsQualitätskontrollenSchulungsangeboteFinanzierung	<ul style="list-style-type: none">Anzahl ambulanter Pat.: 10990Anzahl stationärer Pat.: 6107Indikationen für stationäre Behandlung: ind. Schulung zur Therapieoptimierung, Initialbehandlung nach Manifestation, Gruppenschulung, akute Komplikationen,mittl. Liegedauer: 14 Tagemittl. Frequenz ambulanter Besuche: 5,7/J.Qualifikation: 204 Kliniken mit DDG-Anerkennung, an 130 Kliniken Qualitätszirkel für pädiatrische DiabetologieSchulungsangebote: Diabetesschulung nach Manifestation für Eltern und Kinder, Folgeschulungen im Rahmen stat. Langzeitbetreuung,Finanzierung: überwiegend Einzelleistungen nach EBM	Mehrheit in Kinderkliniken (stat./ambulant) behandelt, geforderte Qualitätskriterien weitestgehend erfüllt, unbefriedigende Honorierung der gewünschten multidisziplinären Betreuung (v. a. ambulant), für befriedigende flächendeckende Versorgung weitere Anstrengungen nötig	3	III

c) Leitlinien

In den Quell-Leitlinien keine Angaben, zusätzlich zitiert:

- Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Rehabilitation und Prävention. Leitlinie Rehabilitation Diabetes mellitus im

Kindes- und Jugendalter. <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/070-003.htm>,2007

13.5 Psychologische Interventionen

Zum Thema Psychologische Interventionen wurde von der kapitelverantwortlichen Autorin eine eigene Recherche durchgeführt (siehe Methodenbericht). Verwendete Studien sind aus Kapazitätsgründen nicht in Evidenztabellen extrahiert worden.

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

- keine

b) Einzelstudien

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patientenmerkmale	Intervention/ Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
1. RCTs										
Wysocki T, 2007 [Wysocki et al. 2007 EK Ib]	dreiarmer RCT	n = 104 Familien	Alter der Pat. mit Typ-1-Diabetes: HbA_{1c}: 9,6 % – 9,6 % – 9,7 % d. h. alle mit schlechter glykämischer Kontrolle mittl. Alter: 13,9 – 14,2 – 14,4 Familienstruktur, Art der Insulintherapie, ethn. Zugehörigkeit gleich verteilt	n = 32 Standard-Behandlung (SC) versus n = 36 Standard-Behandlung + Familiensystem-Verhaltenstherapie spezifisch für Diabetes (FSTD) versus n = 36 Standard-Behandlung + „multi-familial-educational support“ (ES)	6, 12, 18 Mo.	<ul style="list-style-type: none">Diabetes Selbstmanagement (stand. Interview 24 Items)fam. Konflikte (15item Likert-Skala; Scores von Eltern und Pat. zusammengefasst)HbA_{1c}	Studienteilnahme abgelehnt: n = 282 von n = 436 (74,7 %) Drop out (18 Mo.): n = 85 (18 %) Annähernd gleich verteilt in den Gruppen 1. Diabetesselbstmanagement <ul style="list-style-type: none">keine sign. Unterschiede in den Gruppen zu Beginnsign. bessere Therapieadhärenz für FSTD im Vergl. zu SC (57,3 versus 53,3 Punkte)keine weiteren sign. VergleicheAnteil von Pat., die mind. eine Verbesserung von 5 Punkten erreichten, war zu jedem Zeitpunkt sign. höher als bei SC, für ES jedoch nur nach 6 Mo. 2. familiäre Konflikte <ul style="list-style-type: none">keine sign. Unterschiede in den Gruppen zu Beginnsign. weniger fam. Konflikte für FSTD nach 6 Monaten, nicht danachkeine weiteren sign. Vergleiche 3. HbA_{1c} <ul style="list-style-type: none">HbA_{1c}-Senkung bei allen Gruppen innerhalb 6 Mo. (SC: 0,5 %, ES: 0,8 %, FSTD: 0,8 %), aber nur nach 18 Mo. Senkung beibehalten in der FSTD-Gruppe (> 0,05) 4. Korrelation Änderung in Diabetesselbstmanagement und HbA_{1c} <ul style="list-style-type: none">nach 6 Mo. -0,23 p < 0,04nach 12 Mo. -0,31 p < 0,01nach 18 Mo. -0,26 p < 0,03 d. h. zu jedem Zeitpunkt sign.	Schlussfolgerung der Autoren: Spezifisch für Diabetiker (mit schlechter glykämischer Kontrolle) ausgerichtete Familiensystemtherapie zeigt einen sign. Effekt. Die Senkung von HbA _{1c} während der ersten 6 Mo. auch in den anderen Gruppen könnte ein Studieneffekt sein. Weitere Forschung erforderlich. Cave: geringe Motivation an Studie teilzunehmen.	1+	Ib

13.6 Akutkomplikationen

13.6.1 diabetische Ketoazidose

zusätzlich zitierte Literatur:

- Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, Glaser NS, Hanas R, Hintz RL, Levitsky LL, Savage MO, Tasker RC, Wolfsdorf JL. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. Arch Dis Child 2004; 89:188–94, EK IV [Dunger et al. 2004 EK IV]
- Franklin B, Liu J, Ginsberg-Fellner F. Cerebral edema and ophthalmoplegia reversed by mannitol in a new case of insulin-dependent diabetes mellitus. Pediatrics 1982; 69:87–90, EK III [Franklin et al. 1982 EK III]
- Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, Kaufman F, Quayle K, Roback M, Malley R, Kuppermann N. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. N Engl J Med 2001; 344:264–9, EK III [Glaser et al. 2001 EK III]
- Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. European and Diabetes. Diabetologia 2001; 44 Suppl 3:B75–B80, EK III [Levy-Marchal et al. 2001 EK III]
- Rewers A, Klingensmith G, Davis C, Petitti DB, Pihoker C, Rodriguez B, Schwartz ID, Imperatore G, Williams D, Dolan LM, Dabelea D. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. Pediatrics 2008; 121:e1258-e1266, EK III [Rewers et al. 2008 EK III]
- Roberts MD, Slover RH, Chase HP. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. Pediatr Diabetes 2001; 2: 109–14, EK III [Roberts et al. 2001 EK III]

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Literaturbelege	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
Systematischer Review	Levin DL, 2008 [Levin 2008 EK III]	syst. Recherche in MEDLINE bis 2006 191 Treffer, zusätzlich 42 Artikel aus Literaturangaben der Veröffentlichungen und 2 Buchkapitel 194 endgültig eingeschlossene Texte	Risikofaktoren, Diagnostik, Prognostik, Behandlung, Prävention Einschlusskriterien: Kinder mit Hirnödem bei DKA	Schlussfolgerung des Autors: <ul style="list-style-type: none">• Ursachen und Mechanismen unbekannt• mögliche allein oder gleichzeitig auftretende Risikofaktoren:<ul style="list-style-type: none">• individuelle biologische Disposition• Schwere der metabolischen Entgleisung• Behandlung der DKA• Behandlungsempfehlungen berücksichtigen mögliche Mechanismen und Risikofaktoren• angesichts insgesamt ungenügender Evidenzlage, sind Empfehlungen zur Behandlung der kindlichen diabetischen Ketoazidose lediglich als allgemeine Richtlinien zu betrachten	21 vorklin. Studien, 40 klin. Studien, 35 Reviews, 15 Editorials, 43 Fallberichte, 29 Briefe, 3 Abstracts, 6 Kommentare, 2 Buchkapitel	3	III
Systematischer Review	Banks CJ, 2008 [Banks et al. 2008 EK III]	MEDLINE (1966–2007) EMBASE (1977–2007) CINHAL (1982–2007) 629 Treffer, davon 121 potenziell relevant nach Abstract plus 22 aus Handsuche 91 endgültig relevante Volltext-artikel	Gabe hypertoner Salzlösung bei Hirnödem als Komplikation des DKA	Studie1: Fallbericht, Mädchen, 13 J., CT-gesichertes Hirnödem bei DKA, Verschlechterung (GCS 7) nach 0,7 g/kg Mannitol (20 %), nach rascher Gabe von 5 ml/kg 3 %iger hypertoner Salzlösung Verbesserung innerhalb 5 min (GCS 15) Studie 2: Fallbericht, vier Kinder, veränderter Bewusstseinszustand bei Gabe von 10 ml/kg 3 %iger hypertoner Salzlösung anstelle von Mannitol Studie 3 und 4: Reviews, Gabe von 5–10 ml/kg 3 %iger hypertoner Salzlösung wird als Behandlungsoption bei DKA mit Komplikation Hirnödem empfohlen Insgesamt: lediglich Evidenzklasse IV erreicht, in Anbetracht der Tatsache fehlender Alternativen, wird die Gabe hypertoner Salzlösung als Alternative oder zusammen mit Mannitol empfohlen (Empfehlungsgrad D)	1. Curtis JR, et al. 2001 2. Kamat P, et al. 2003 3. Dunger DB, et al. 2004 4. Bohn D, et al. 2002	3	III

b) Einzelstudien

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten- merkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nachver- folgung	gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)										
Edge JA, 2006 [Edge et al. 2006 EK II]	Fall-Kontroll- Studie	n= 212	Kinder DKA bei Typ-1-Diabetes UK (nationaler Survey) Fälle (mit Hirnödem): n = 43 <i>mittl. Alter:</i> 8,5 J. (SD 4,5) <i>neu diagnostizierter Diabetes:</i> n = 24 (55,8 %) <i>männlich:</i> n = 17 (39,5 %) Kontrollen (ohne Hirnödem): n = 169 <i>mittl. Alter:</i> 8,9 J. (SD 4,3) <i>neu diagnostizierter Diabetes:</i> n = 94 (55,6 %) <i>männliche:</i> n = 54 (31,9 %)	Analyse von Risiko- faktoren für Ent- wicklung eines Hirn- ödems bei DKA: 1. biochemische Größen 2. behandlungsbe- zogene Variablen	3 J.	<ul style="list-style-type: none">Natrium (mmol/l) + korr. Natrium, Kalium (mmol/l)Kalium (mmol/l)Harnstoff (mmol/l)Bicarbonat (mmol/l)Osmolalität (mOsmol/kg)Glukose (mmol/l)pHpCO2 (mmHg)	1. biochemische Marker vor Therapiebeginn: <table><tr><td>Fälle:</td><td>Kontrollen</td></tr><tr><td>pH: 7,0 (SD 0,1)</td><td>7,2 (SD 0,1)</td></tr><tr><td>pCO2: 16,9 (SD 8,2)</td><td>20,7 (SD 8,0)</td></tr><tr><td>Kalium: 4,9 (SD 1,0)</td><td>4,5 (SD 0,7)</td></tr><tr><td>Harnstoff: 7,8 (SD 3,0)</td><td>6,5 (SD 2,7)</td></tr></table> <ul style="list-style-type: none">Fälle azidotischer als KontrollenPlasmakonzentrationen von Kalium und Harnstoff bei Fällen sign. höher als bei Kontrollen 2. behandlungsbezogene Variablen: <ul style="list-style-type: none">mit steigender Flüssigkeitssubstitution in ersten vier Stunden steigt Risiko Hirnödem zu entwickelnkein sign. Zusammenhang zwischen Entwicklung eines Hirnödems50 % der Studienteil-nehmer erhielten kein Insulin in erster Stunde nach FlüssigkeitssubstitutionHöhe der Insulindosis der ersten zwei Stunden stark mit Entwicklung Hirnödems assoziiert (p < 0,02),auch nach Berechnung der Insulindosis (Dosis/kg Körpergewicht) 3. Messung der biochemischen Marker im Verlauf: <ul style="list-style-type: none">Änderungen der Werte für Glukose, Natrium und Bikarbonat nicht unterschiedlich bei Fällen und KontrollenKaliumwerte fielen bei Fällen sehr viel stärker als bei Kontrollenjedoch nicht sign. nach Abgleich mit den Ausgangswerten (p < 0,09)	Fälle:	Kontrollen	pH: 7,0 (SD 0,1)	7,2 (SD 0,1)	pCO2: 16,9 (SD 8,2)	20,7 (SD 8,0)	Kalium: 4,9 (SD 1,0)	4,5 (SD 0,7)	Harnstoff: 7,8 (SD 3,0)	6,5 (SD 2,7)	Schlussfolgerung der Autoren: Baseline-Azidose, Natrium, Kalium und Harnstoffkonzentra- tion wichtige Prädik- toren für Risiko der Entwicklung eines Hirnödems. Zusätzliche Risiko- faktoren waren frü- he Insulingabe und Infusion großer Flüs- sigkeitsmengen (in ersten 4 h).	2+	III
Fälle:	Kontrollen																			
pH: 7,0 (SD 0,1)	7,2 (SD 0,1)																			
pCO2: 16,9 (SD 8,2)	20,7 (SD 8,0)																			
Kalium: 4,9 (SD 1,0)	4,5 (SD 0,7)																			
Harnstoff: 7,8 (SD 3,0)	6,5 (SD 2,7)																			
Fiordalisi I, 2007 [Fiordalisi et al. 2007 EK III]	Fallserie, prospektiv	n = 634	Kinder, DKA, aus 3 Zentren, 2 x Erhebung 1988–1991, 1 x Erhebung 1991–2005 <i>Alter:</i> < 2 J. (n = 31) 2–5 J. (n = 24) 6–10 J. (n = 124) 11–15 J. (n = 319) > 15 J. (n = 119) Typ-1-Diabetes (n = 617) Typ-2-Diabetes (n = 18) neu diagnostizierter Diabetes (n = 189)	<ul style="list-style-type: none">langsame i. v. Rehydratation (10 ml/kg/h) gepl. bis zu 48 h (Prin- zipien detailliert in Studie dargestellt)individuelle Beur- teilung u. Anpas- sung des Flüssig- keitersatzes/Be- rücksichtigung der osmolaren Verhält- nisseElektrolytausgleich nach BedarfMannitolgabe bei neurol. Zeichen für steigenden intra- kraniellen Druck (n = 35)kont. i. v. InsulinBeginn 0,1 U/kg/h ind. Anpassung1 x/h Vitalparame- ter, neurol. Status, BZ, Elektrolyte zu Beginn	jew. bis Therapie- abschluss	<ul style="list-style-type: none">Einhalten der langsamen i. v. RehydratationÜberlebenneurologischer/ mentaler StatusRate erhöhter intrakran. Druck/Hirnödem	1. Einhalten der i. v.-Rate bei Rehydratation/Korrektur Ketoazidose Auswertung: n = 604: <ul style="list-style-type: none">i. v.-Flüssigkeit/h v. 0,3–11,5 ml/kg/h23 % benötigen > 0,1 U/kg/h Insulinmittl. Rehydratationszeit und Korrekturzeit der diabetischen Ketoazidose 11,6 ± 6,2 h; dann Flüssigkeit oral und Insulin s.c. 2. Überleben/neurologischer/mentaler Status <ul style="list-style-type: none">1 x Tod vor Therapiebeginnalle behandelten Patienten überlebten, mit vollständiger Rückbildung aufgetretener neurologischer Symptome 3. Rate an erhöhtem intrakran. Druck/Hirnödem n = 35 mit V.a. erhöhten intrakraniellen Druck und Mannitolgabe 7/35 V. a. Hirnödem; Bestätigung bei n = 4 durch CT <ul style="list-style-type: none">alle Typ-1-Diabetes (mehr Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes im Vergleich zu Patienten mit bekanntem Diabetes; p = 0,021)sign. < pCO2- und > BZ-Werte und Blutharnstoff verglichen mit Pat. ohne V. a. erhöhten intrakran. Druck (p = 0,001)31/35 (88,6 %) wurden von Krankenhäusern überwiesen, in denen die initiale Therapie nicht der beschriebenen Therapie entsprachsign. mehr Patienten, die abweichend der beschriebenen Therapie behandelt wurden, benötigten eine Mannitolgabe (7,6 vs. 1,8 %, p = 0,002)in 26/35 Patienten erhöhte Natriumwerte vor Mannitolgabein 4/35 Patienten Mannitolgabe vor Auftreten erhöhter Natriumwertekeine Volumenersatztherapie nach Mannitolgabe	Schlussfolgerung der Autoren: Phys. Management senkt effektiv das Risiko eines Hirn- ödems. Und ist ins- besondere im Hin- blick auf eine intrakra- nielle Druckerhöhung zur Minimierung des Risikos der Hirn- stammeinklemmung essentiell.	2–3	III										

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patientenmerkmale	Intervention/ Vergleichsintervention	Nachverfolgung	gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
Glaser NS, 2006 [Glaser et al. 2006 EK III]	Fallserie	41	Typ-1-Diabetes + DKA (Serum BZ > 300 mg/dl, vpH < 7,25 und/oder Bicarbonat < 15 mEq/l und pos. Urin. bzw. Serumketone) Alter: 12,0 ± 3,0 J. neu diagnostizierter Diabetes: 46 % Therapie nach Standardvorgehen: • Flüssigkeit i. v.-Kont. i. v. Insulin • Kaliumersatz bis Normalisierung • kein Bicarbonat • Glukoseinfusion wenn BZ < 300 mg/dl • Glasgow coma scale 1 x/h	Messung der Weite der Frontalhörner der lateralen Ventrikel zwischen den Nuclei caudati mittels MRT 1) während DKA (2–12 h nach Therapiebeginn) und deren Behandlung und 2) danach (72 h oder mehr nach Therapiebeginn)	jew. bis Therapieabschluss	<ul style="list-style-type: none"> Häufigkeit verengter Ventrikel Laborwerte von Kindern mit und ohne Ventrikelverengung Glasgow Coma Scale-Werte 	Verengung der lateralen Ventrikel während Ketoazidose bei n = 22 (54 %) während K: 9,3 ± 0,3 mm nach Ende K: 10,2 ± 0,3 mm (p < 0,001) <ul style="list-style-type: none"> höherer Anteil verengter Ventrikel bei späterer Bildgebung: p = 0,04 Bildgebung U > 48 h nach Therapiebeginn: n = 10/13 (77 %) mit verengten Ventrikeln Bildgebung < als 8 Stunden nach Therapiebeginn: n = 12/ 28 (43 %) mit verengten Ventrikeln Laborwerte initial sign. niedriger bei den Kindern mit verengten Ventrikeln: pCO₂: (18 ± 2 vs. 27 ± 2 mmHg, p = 0,003) pH: (7,08 ± 0,02 vs. 7,16 ± 0,02, p = 0,03) Serum Bikarbonat (7,8 ± 2,7 vs. 9,8 ± 3,5, p = 0,05) Glasgow Coma Scale: <ul style="list-style-type: none"> Werte < 15 und neurologische Auffälligkeiten: n = 12/22 (55 %) mit verengten Ventrikeln n = 4/19 (21 %) ohne verengte Ventrikel p = 0,03 nur ein Kind entwickelte ein Hirnödem das behandelt werden musste (Glasgow Coma Scale 13 Punkte; Behandlung mit Mannitol und hypertoner Salzlsg.) 	Schlussfolgerung der Autoren: > 50 % wiesen einige Stunden nach Therapiebeginn verengte Ventrikel auf, <ul style="list-style-type: none"> d. h. leichtes Hirnödem ist häufig. Risikosteigernd ist ein niedriger initialer pCO₂. Milde neurologische Symptome traten häufiger bei verengten Ventrikeln auf; ein leichtes Hirnödem scheint somit nicht unbedingt asymptomatisch zu sein.	3	III
Hanas R, 2007 [Hanas et al. 2007 EK III]	Retrospektiver Survey	n = 265	0,8–19,9 J. Diabetes mellitus	–	–	<ul style="list-style-type: none"> DKA, Hirnödem (CE), HbA_{1c} 	<ul style="list-style-type: none"> zwischen 1999–2000 292 Episoden bei 265 Kindern, davon 149 (56 %) inzident mit 10,4 ± 2,2 % HbA_{1c}, Hirnödem bei insgesamt 2 Fällen (0,68 %) 	Ca. 16 % der inzidenten Diabetesfälle haben DKA, die geschätzte Inzidenz von DKA bei bekanntem Diabetes liegt bei 1,6/100 Pat.-J.	3	III
Muir AB, 2004 [Muir et al. 2004 EK IIb-III]	Retrospektive Fall-Kontroll-Studie	26 Fälle, 62 paarige Kontrollen	1–15 J., bekannter Diabetes, Fälle mit schwerem Hirnödem bei DKA, Kontrollen mit DKA	Vergleich der Häufigkeit neurologischer Symptome zur Entwicklung des Evaluationsbogens	–	<ul style="list-style-type: none"> diagnostische sowie Minor- und Majorkriterien zur Prognostik der DKA 	<ul style="list-style-type: none"> diagnostische Kriterien: eindeutige Zeichen neurologischer Komplikationen Major-Kriterien: Symptome, die häufig bei den Fällen, aber selten bei den Kontrollen auftraten Minor-Kriterien: Symptome, die häufig in beiden Gruppen zu beobachten waren 		2–3	IIb-III
	Prospektive Fallserie	n = 26		Abgleich der medizinischen Dokumente und der Ergebnisse des Evaluationsbogens, CCT (bei 23 Fällen)	–	<ul style="list-style-type: none"> ROC (receiver-operator Curve) – Treffsicherheit des Kriterienkatalogs 	„beste“ Erkennung des Hirnödems bei Zutreffen von: <ul style="list-style-type: none"> 1 diagnostischem Kriterium und 2 Major-Kriterien oder 1 Major- und 2 Minor-Kriterien (92 % Sensitivität, 96 % Spezifität), gemessen bei 17 Fällen mit frühem (< 6 h nach Therapiebeginn) Auftreten neurologischer Störungen, im CCT waren bei 2 Fällen keine und bei 6 Fällen diffuse Hirnödeme darstellbar, 12 Befunde ergaben lokale Gehirnschädigungen 	Die Anwendung des Evaluationsbogens ermöglicht frühzeitige Diagnostik entsprechendes therapeutisches Handeln. Dem Auftreten andauernder Gehirnschädigungen kann entgegengewirkt werden.		
Rewers A, 2008 [Rewers et al. 2008 EK III]	Populationsbezogene Querschnittserhebung	n = 2824	< 20 J. alt, inzidente Fälle	–	–	<ul style="list-style-type: none"> diabetische Ketoazidose (DKA) Diabetes mellitus stationäre Versorgung Soziodemographie 	diabetische Ketoazidose (n = 721, 25,5 %) davon: <ul style="list-style-type: none"> Diabetes mellitus Typ 1 (n = 664, 92,0 %) Diabetes mellitus Typ 2 (n = 49, 6,8 %) stationäre Versorgung insgesamt (54 %) soziodemographische Vergleiche: DKA ist assoziiert mit geringerem Familieneinkommen, geringerer Schulbildung der Eltern und geringerer Leistungen der Krankenversicherung. 	Zum Zeitpunkt der Diagnose hat 1 von 4 Kindern eine Ketoazidose. Diese werden häufiger stationär behandelt, < 10 % haben einen Typ-2-Diabetes. Jüngere und sozialschwächere Kinder sind häufiger betroffen.	3	III

c) Leitlinien

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
Zusätzlich zitiert:				
Dunger DB, 2004 [Dunger et al. 2004 EK IV]	DKA is generally categorised by the severity of the acidosis; varying from mild (venous pH 7,30, bicarbonate concentration 15 mmol/l), to moderate (pH 7,2, bicarbonate 10), to severe (pH 7,1, bicarbonate 5).	n. a.	3. Chase HP, Garg SK, Jelley DH. Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management. <i>Pediatr Rev</i> 1990;11:297–304. 4. Pinkey JH, et al. Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: a prospective population-based study. The Bart's-Oxford Study Group. <i>Diabetologia</i> 1994;37:70–4.	Leitlinie ist als nicht formal konsensbasiert und evidenzbasiert zu bewerten, bildet aber die Grundlage für die NHMRC 2005 und die ISPAD 2007
	There is wide geographic variation in the frequency of DKA at diabetes onset and rates correlate inversely with regional incidence of T1DM. Reported frequencies range between 15 % and 67 % in Europe and North America and may be more common in developing countries.	A	5. Levy-Marchal C, et al. Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. <i>Diabet Med</i> 1992;9:279–84. 6. Komulainen J, et al. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. Childhood Diabetes in Finland Study Group. <i>Arch Dis Child</i> 1996;75:410–15.	
	In Canada and Europe, hospitalisation rates for DKA in established and new patients with T1DM have remained stable at about 10 per 100 000.	B	7. Curtis JR, et al. Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in Ontario children. <i>Diabetes Care</i> 2002;25:1591–6. 8. Hirasing RA, et al. Trends in hospital admissions among children aged 0-19 years with type I diabetes in the Netherlands. <i>Diabetes Care</i> 1996;19:431–4.	
	The risk of DKA in established T1DM is 1–10 % per patient per year.	A	12. Smith CP, et al. Ketoacidosis occurring in newly diagnosed and established diabetic children. <i>Acta Paediatr</i> 1998;87:537–41. 13. Morris AD, et al. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. <i>Lancet</i> 1997;350:1505–10. 14. Rewers A, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. <i>JAMA</i> 2002;287:2511–18. 15. Rosilio M, et al. Factors associated with glycemic control. A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. The French Pediatric Diabetes Group. <i>Diabetes Care</i> 1998;21:1146–53. 16. Keenan HT, Foster CM, Bratton SL. Social factors associated with prolonged hospitalization among diabetic children. <i>Pediatrics</i> 2002;109:40–4.	
	Risk is increased in children with poor metabolic control or previous episodes of DKA; peripubertal and adolescent girls; children with psychiatric disorders, including those with eating disorders; and those with difficult family circumstances, including lower socioeconomic status and lack of appropriate health insurance. Inappropriate interruption of insulin pump therapy also leads to DKA. Children whose insulin is administered by a responsible adult rarely have episodes of DKA and 75% of episodes of DKA beyond diagnosis are probably associated with insulin omission or treatment error. The remainder are due to inadequate insulin therapy during intercurrent illness.	C C B	17. Golden MP, Herrold AJ, Orr DP. An approach to prevention of recurrent diabetic ketoacidosis in the pediatric population. <i>J Pediatr</i> 1985;107:195–200. 18. Flood RG, Chiang VW. Rate and prediction of infection in children with diabetic ketoacidosis. <i>Am J Emerg Med</i> 2001;19:270–3. 19. Hoffman WH, et al. Service and education for the insulin-dependent child. <i>Diabetes Care</i> 1978;1:285–8. 20. Glasgow AM, et al. Readmissions of children with diabetes mellitus to a children's hospital. <i>Pediatrics</i> 1991;88:98–104.diabetic ketoacidosis. <i>Am J Emerg Med</i> 2001;19:270–3.	

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
Referenzleitlinien:				
NMHRC, 2005 [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005]	<ul style="list-style-type: none">The guidelines for the management of diabetic ketoacidosis should take into account the conclusions of a consensus statement resulting from a workshop that took place in the United Kingdom in June 2003 involving the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) and other societies including the Australasian Paediatric Endocrine group (APEG).	C	1. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA, Glaser NS, Hanas R, Hintz RL, Levitsky LL, Savage MO, Tasker RC, Wolfsdorf JI: ESPE / LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. <i>Archives of Disease in Childhood</i> 89:188-194, 2003	Leitlinie ist als methodisch hochwertig zu bewerten.
	<ul style="list-style-type: none">The most common precipitating factors in the development of diabetic ketoacidosis include infection, often as a result of inadequate insulin therapy during intercurrent illness and insulin omission.	IV	10. American Diabetes Association, Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, Wall BM: Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. <i>Diabetes Care</i> 26 Suppl 1:S109–S117, 2003 11. Pinkey JH, Bingley PJ, Sawtell PA, Dunger DB, Gale EA: Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: a prospective population-based study. The Bart’s-Oxford Study Group. <i>Diabetologia</i> 37:70–74, 199 19. Flood RG, Chiang VW: Rate and prediction of infection in children with diabetic ketoacidosis. <i>American Journal of Emergency Medicine</i> 19:270–273, 2001 20. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW: Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. <i>Lancet</i> . 350:1505–1510, 1997 21. Golden MP, Herrold AJ, Orr DP: An approach to prevention of recurrent diabetic ketoacidosis in the pediatric population. <i>Journal of Pediatrics</i> 107:195–200, 1985 22. Musey VC, Lee JK, Crawford R, Klatka MA, McAdams D, Phillips LS: Diabetes in urban African-Americans. I. Cessation of insulin therapy is the major precipitating cause of diabetic ketoacidosis. <i>Diabetes Care</i> 18:483-489, 1995	
	<ul style="list-style-type: none">Diabetic ketoacidosis is the most common cause of death in newly diagnosed type 1 diabetes.	IV	10. American Diabetes Association, Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, Wall BM: Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. <i>Diabetes Care</i> 26 Suppl 1:S109–S117, 2003 11. Pinkey JH, Bingley PJ, Sawtell PA, Dunger DB, Gale EA: Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: a prospective population-based study. The Bart’s-Oxford Study Group. <i>Diabetologia</i> 37:70–74, 199 22. Musey VC, Lee JK, Crawford R, Klatka MA, McAdams D, Phillips LS: Diabetes in urban African-Americans. I. Cessation of insulin therapy is the major precipitating cause of diabetic ketoacidosis. <i>Diabetes Care</i> 18:483–489, 1995 34. Laing SP, Sverdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR, Smith AW, Hill RD, Bingley PJ, Patterson CC, Qiao Z, Keen H: The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. <i>Diabetic Medicine</i> 16:466–471, 1999	
	<ul style="list-style-type: none">The greatest risk of mortality from diabetic ketoacidosis is from cerebral oedema.	IV	10. American Diabetes Association, Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, Wall BM: Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. <i>Diabetes Care</i> 26 Suppl 1:S109–S117, 2003 11. Pinkey JH, Bingley PJ, Sawtell PA, Dunger DB, Gale EA: Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: a prospective population-based study. The Bart’s-Oxford Study Group. <i>Diabetologia</i> 37:70–74, 199 22. Musey VC, Lee JK, Crawford R, Klatka MA, McAdams D, Phillips LS: Diabetes in urban African-Americans. I. Cessation of insulin therapy is the major precipitating cause of diabetic ketoacidosis. <i>Diabetes Care</i> 18:483–489, 1995 35. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB: The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. <i>Archives of Disease in Childhood</i> 85:16–22, 2001 36. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, Kaufman F, Quayle K, Roback M, Malley R, Kuppermann N, The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics: Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. <i>New England Journal of Medicine</i> 344:264–269, 2001	

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
	<ul style="list-style-type: none">Although poorly understood, the risk factors for cerebral oedema in diabetic ketoacidosis include presentation with new onset type 1 diabetes younger age, elevated serum urea nitrogen and/or severity of dehydration at presentation, severity of acidosis, greater hypocapnia at presentation (after adjusting for degree of acidosis), an attenuated rise in serum sodium during treatment for diabetic ketoacidosis; bicarbonate treatment to correct acidosis has also been associated with cerebral oedema.	III, IV	<p>35. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB: The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. <i>Archives of Disease in Childhood</i> 85:16-22, 2001</p> <p>36. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, Kaufman F, Quayle K, Roback M, Malley R, Kuppermann N, The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics: Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. <i>New England Journal of Medicine</i> 344:264-269, 2001</p> <p>37. Rosenbloom AL: Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. <i>Diabetes Care</i> 13:22-33, 1990</p> <p>38. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB: Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. <i>Archives of Disease in Childhood</i> 81:318-323, 1999</p> <p>39. Bello FA, Sotos JF: Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children. <i>Lancet</i> 336:64, 1990</p> <p>40. Duck SC, Wyatt DT: Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. <i>Journal of Pediatrics</i> 113:10-14, 1988</p> <p>41. Harris GD, Fiordalisi I, Harris WL, Mosovich LL, Finberg L: Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: a retrospective and prospective study. <i>Journal of Pediatrics</i> 117:22-31, 1990</p> <p>42. Hale PM, Rezvani I, Braunstein AW, Lipman TH, Martinez N, Garibaldi L: Factors predicting cerebral edema in young children with diabetic ketoacidosis and new onset type I diabetes. <i>Acta Paediatrica</i> 86:626-631, 1997</p> <p>43. Durr JA, Hoffman WH, Sklar AH, el Gammal T, Steinhart CM: Correlates of brain edema in uncontrolled IDDM. <i>Diabetes</i> 41:627-632, 1992</p> <p>44. Bureau MA, Begin R, Berthiaume Y, Shapcott D, Khoury K, Gagnon N: Cerebral hypoxia from bicarbonate infusion in diabetic acidosis. <i>Journal of Pediatrics</i> 96:968-973, 1980</p>	
	<ul style="list-style-type: none">Immediate assessment for diabetic ketoacidosis should consist of clinical history, assessment and biochemical confirmation (see algorithm).	C	<p>72. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Zeist, Netherlands, Medforum, 2000</p>	
	<ul style="list-style-type: none">'Low dose' intravenous insulin is recommended for the treatment of moderate to severe diabetic ketoacidosis.	C	<p>1. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA, Glaser NS, Hanas R, Hintz RL, Levitsky LL, Savage MO, Tasker RC, Wolfsdorf JL: ESPE / LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. <i>Archives of Disease in Childhood</i> 89:188-194, 2003</p>	
	<ul style="list-style-type: none">A specialist/consultant paediatrician with training and expertise in the management of diabetic ketoacidosis should direct management.	C	<p>1. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA, Glaser NS, Hanas R, Hintz RL, Levitsky LL, Savage MO, Tasker RC, Wolfsdorf JL: ESPE / LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. <i>Archives of Disease in Childhood</i> 89:188-194, 2003</p>	
	<ul style="list-style-type: none">The child should be cared for in a unit that has experienced nursing staff trained in monitoring and management of diabetic ketoacidosis, clear written guidelines for managing diabetic ketoacidosis and access to laboratories that can provide frequent and accurate measurement of biochemical variables.	C	<p>1. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA, Glaser NS, Hanas R, Hintz RL, Levitsky LL, Savage MO, Tasker RC, Wolfsdorf JL: ESPE / LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. <i>Archives of Disease in Childhood</i> 89:188-194, 2003</p>	
	<ul style="list-style-type: none">Children with signs of severe diabetic ketoacidosis or those who may be at increased risk for cerebral oedema should be considered for immediate treatment in an intensive care unit (paediatric if possible) or a children's ward specialising in diabetes care.	C	<p>k. A.</p>	
	<ul style="list-style-type: none">The management of cerebral oedema in diabetic ketoacidosis is a medical emergency and treatment (fluid restriction, mannitol, neurological assessment) should be initiated in an intensive care facility as soon as the condition is suspected.	IV	<p>37. Rosenbloom AL: Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. <i>Diabetes Care</i> 13:22-33, 1990</p> <p>70. Franklin B, Liu J, Ginsberg-Fellner F: Cerebral edema and ophthalmoplegia reversed by mannitol in a new case of insulindependent diabetes mellitus. <i>Pediatrics</i> 69:87-90, 1982</p>	

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
ISPAD 2007 [Wolfsdorf et al. 2007]	Clinical manifestations of DKA <ul style="list-style-type: none">DehydrationRapid, deep, sighing (Kussmaul respiration)Nausea, vomiting, and abdominal pain mimicking an acute abdomenProgressive obtundation and loss of consciousnessIncreased leukocyte count with left shiftNon-specific elevation of serum amylaseFever only when infection is present Definition of DKA <p>The biochemical criteria for the diagnosis of DKA are (4):</p> <ul style="list-style-type: none">Hyperglycemia (blood glucose \geq 11 mmol/l, 200 mg/dl)Venous pH 7,3 or bicarbonate 15 mmol/lKetonemia and ketonuria	n. a.	n. a.	
	Partially treated children and children who have consumed little or no carbohydrates may have, on rare occasion, only modestly increased blood glucose concentrations (euglycemic ketoacidosis').	n. a.	5. Burge MR, Hardy KJ, Schade DS. Short-term fasting is a mechanism for the development of euglycemic ketoacidosis during periods of insulin deficiency. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 1993; 76: 1192–1198. 6. Pinkey JH, Bingley PJ, Sawtell PA, Dunger DB, Gale EA. Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: a prospective population-based study. The Bart's-Oxford Study Group. <i>Diabetologia</i> 1994; 37: 70–74	
	The severity of DKA <p>is categorized by the degree of acidosis:</p> <ul style="list-style-type: none">Mild: venous pH 7,3 or bicarbonate 15 mmol/lModerate: pH 7,2, bicarbonate 10 mmol/lSevere: pH 7,1, bicarbonate 5 mmol/l	n. a.	17. Chase HP, Garg SK, Jelley DH. Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management. <i>Pediatr Rev</i> 1990; 11: 297–304.	
	Goals of therapy <ul style="list-style-type: none">Correct dehydrationCorrect acidosis and reverse ketosisRestore blood glucose to near normalAvoid complications of therapyIdentify and treat any precipitating event	n. a.	n. a.	
	Begin with fluid replacement before insulin therapy. Volume expansion (resuscitation) is required only if needed to restore peripheral circulation. Subsequent fluid administration (including oral fluids) should rehydrate evenly over 48 h at a rate rarely in excess of 1,5–2 times the usual daily maintenance.	n. a.	n. a.	
	Replacement therapy is required regardless of the serum potassium concentration (A) (85, 86). <ul style="list-style-type: none">If the patient is hypokalemic, start potassium replacement at the time of initial volume expansion and before starting insulin therapy. Otherwise, start replacing potassium after initial volume expansion and concurrent with starting insulin therapy. If the patient is hyperkalemic, defer potassium replacement therapy until urine output is documented.	A E	85. Tattersall RB. A paper which changed clinical practice (slowly). Jacob Holler on potassium deficiency in diabetic acidosis (1946). <i>Diabet Med</i> 1999; 16: 978–984. 86. Nabarro JD, Spencer AG, Stowers JM. Treatment of diabetic ketosis. <i>Lancet</i> 17 1952; 1: 983–989. n. a.	
	The dose of insulin should usually remain at 0.1 unit/kg/h at least until resolution of DKA (pH 7,30, bicarbonate 15 mmol/l and/or closure of the anion gap), which invariably takes longer than normalization of blood glucose concentrations.	B	68. Soler NG, Fitzgerald MG, Wright AD, Malins JM. Comparative study of different insulin regimens in management of diabetic ketoacidosis. <i>Lancet</i> 1975; 2: 1221–1224.	
	If the patient demonstrates marked sensitivity to insulin (e. g., some young children with DKA, patients with HHS, and some older children with established diabetes), the dose may be decreased to 0,05 unit/kg/h, or less, provided that metabolic acidosis continues to resolve.	n. a.	n. a.	
	There is no evidence that bicarbonate is either necessary or safe in DKA. Bicarbonate administration is not recommended unless the acidosis is profound and likely to affect adversely the action of adrenaline/epinephrine during resuscitation (A). <ul style="list-style-type: none">If bicarbonate is considered necessary, cautiously give 1–2 mmol/kg over 60 min.	E	n. a.	

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
	There should be documentation on a flow chart of hour-by-hour clinical observations, iv and oral medications, fluids, and laboratory results. Monitoring should include the following: <ul style="list-style-type: none">Hourly (or more frequently as indicated) vital signs (heart rate, respiratory rate, blood pressure)Hourly (or more frequently as indicated) neurological observations (Glasgow coma score) for warning signs and symptoms of cerebral edema	n. a.	n. a.	
	Have mannitol or hypertonic saline at the bedside and the dose to be given calculated beforehand. In case of profound neurological symptoms, mannitol should be given immediately. Initiate treatment as soon as the condition is suspected. <ul style="list-style-type: none">Give mannitol 0,5–1 g/kg iv over 20 min and repeat if there is no initial response in 30 min to 2 hReduce the rate of fluid administration by one-third.	C,E	127. Franklin B, Liu J, Ginsberg-Fellner F. Cerebral edema and ophthalmoplegia reversed by mannitol in a new case of insulin-dependent diabetes mellitus. <i>Pediatrics</i> 1982; 69: 87–90. 128. Shabbir N, Oberfield SE, Corrales R, Kairam R, Levine LS. Recovery from symptomatic brain swelling in diabetic ketoacidosis. <i>Clin Pediatr</i> (Phila) 1992; 31: 570–573. 129. Roberts MD, Slover RH, Chase HP. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. <i>Pediatr Diabetes</i> 2001; 2: 109–114.	
	<ul style="list-style-type: none">Hypertonic saline (3%), 5–10 ml/kg over 30 min, may be an alternative to mannitol, especially if there is no initial response to Mannitol or hypertonic saline should be available at the bedside.	C	130. Curtis JR, Bohn D, Daneman D. Use of hypertonic saline in the treatment of cerebral edema in diabetic ketoacidosis (DKA). <i>Pediatr Diabetes</i> 2001; 2: 191–194. 131. Kamat P, Vats A, Gross M, Checchia PA. Use of hypertonic saline for the treatment of altered mental status associated with diabetic ketoacidosis. <i>Pediatr Crit Care Med</i> 2003; 4: 239–242.	
	Elevate the head of the bed. <ul style="list-style-type: none">Intubation may be necessary for the patient with impending respiratory failure, but aggressive hyperventilation (to a pCO2 2,9 kPa [22 mm Hg]) has been associated with poor outcome and is not recommended.After treatment for cerebral edema has been started, a cranial CT scan should be obtained to rule out other possible intracerebral causes of neurologic deterioration (10% of cases), especially thrombosis (133–136) or hemorrhage, which may benefit from specific therapy.	C n. a.	132. Marcin JP, Glaser N, Barnett P et al. Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. <i>J Pediatr</i> 2002; 141: 793–797. 133. Kanter RK, Oliphant M, Zimmerman JJ, Stuart MJ. Arterial thrombosis causing cerebral edema in association with diabetic ketoacidosis. <i>Crit Care Med</i> 1987; 15: 175–176. 134. Roe TF, Crawford TO, Huff KR, Costin G, Kaufman FR, Nelson MD, Jr. Brain infarction in children with diabetic ketoacidosis. <i>J Diabetes Complications</i> 1996; 10: 100–108. 135. Keane S, Gallagher A, Ackroyd S, McShane MA, Edge JA. Cerebral venous thrombosis during diabetic ketoacidosis. <i>Arch Dis Child</i> 2002; 86: 204–205. 136. Rosenbloom AL. Fatal cerebral infarctions in diabetic ketoacidosis in a child with previously unknown heterozygosity for factor V Leiden deficiency. <i>J Pediatr</i> 2004; 145: 561–562.–136	

13.6.2 Hyperglykämisches hyperosmolares Syndrom

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA) und
b) Einzelstudie

Cochran s.u. hat systematisch Fallberichte zu hyperosmolarem Syndrom recherchiert – könnte insofern auch als systematischer Review gelten, erhält aber nur EK III, da alles Einzelfallberichte.

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patientenmerkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nach- verfol- gung	gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)
Cochran JB; 2005	Systematisch recherchierte Fall- berichte /Systema- tischer Review zu hyperglykämischem hyperosmolarem Syndrom	n = 18	Afroamerikanische Kinder und Jugendliche mit vorher nicht diagnostiziertem Typ- 2-Diabetes alle mit hyperosmolarem hyperglykämischem Syndrom 1. <ul style="list-style-type: none">15-jähriger afroamerikani- scher JungeGewicht: 123 kgGewichtsverlust seit 2 MonatenEnergieverlustkeine Polyurie, keine PolydipsiePositive Familienanam- nese für Bluthochdruck, Herzerkrankungen und Typ-2-Diabetes 2.- 18. <ul style="list-style-type: none">Alter: zwischen 9–21 J.n = 16 (89 %) männlichn = 16 afro-amerikanischn = 12 mit positiver Familienanamnese für Typ-2-Diabetesn = 17 übergewichtig, BMI > 95 %n = 13 mit Acanthosis nigricans	18 Fallbeschreibungen zur Darstellung der Notwendigkeit der frühzeitigen Diagno- se und Therapie des hyperglykämischen hyperosmolaren Syn- droms bei Kindern Def. HHS: <ul style="list-style-type: none">mass. Hypergly- kämie (Serumglu- kose > 600 mg/dl, Hyperosmolalität (> 320 mOsm/kg), minimale Ketose, milde metabolische Azidose (größere Dehydratation als bei Ketoazidose)	bis Ende Klinikauf- enthalt	<ul style="list-style-type: none">ÜberlebenKlinikmentaler StatusLaborwerte	1. Klinik bei Aufnahme <ul style="list-style-type: none">Kein Patient hatte einen bekannten Typ-2-Diabetes.Hauptgrund für Vorstellung in der Notaufnahme war die Veränderung des mentalen Status.weitere Symptome: Erbrechen, abdominale Schmerzen, Polydipsie und Polyurie, Gewichtsverlust und Kopfschmerzen5 Patienten hatten in den Tagen zuvor einen Arzt gesehen, Diagnosestellung waren Migräne, Gastritis, Gastroenteritis, Dyspepsie/Obstipation.2 Patienten waren bei Aufnahme bereits tot. <i>Laborwerte:</i> <ul style="list-style-type: none">mittl. Serumglukose: 1 579 mg/dl (SA = 452)mittl. Serumnatrium: 138 mmol/l (SA = 12,1)mittl. korrigiertes (berücksichtigt die Effekte der Hyperglykämie) Serumnatrium: 161,4 mmol/l (SA = 11,8)14/16 Patienten mit Hyponatriämie (> 146 mmol/l)mittl. Serumosmolalität: 379 mOsm/kg (SA = 29) 2. Therapien Notaufnahme/Intensivstation Genaue Therapie aus 1 Fallbericht (siehe auch unten): <ul style="list-style-type: none">2 Liter 0,9 %ige Kochsalzlösung i. v. über 2 StundenInsulintropf (0,05 U/kg/h)Verlegung auf die Intensivstation, dort weiterhin Kochsalzlösung (doppelte Erhaltungsrate) – Pat. verstarb in der Folge Allgemein: <ul style="list-style-type: none">Behandlungsverzögerung bei 8 Patienten (44 %)Komplikationen und Verschlechterung des mentalen Zustands traten bei allen 16 Pat. mit Puls und Atmung während der initialen i. v. Rehydratation und Insulintherapie auf 3. Komplikationen Überleben <ul style="list-style-type: none">Zeichen eines Hirnödems im CT bei einem von acht Patientenacht Patienten mit Fieber nach Beginn der Insulintherapie (um 40° C)akutes Nierenversagen bei 10 PatientenRhabdomyolyse bei 7 PatientenDialyse bei 3 Patienten7 Patienten mit ventrikulärer Arrhythmie (2 Fälle aufgrund von Hypokaliämie nach Natriumbikarbonatgabe) 72 % (13 von insgesamt 18 Patienten) verstarben	Schlussfolgerung der Autoren: Patienten mit erhöh- tem Risiko: afroame- rikanische überge- wichtige Jungen mit Acanthosis nigricans und einer positiven Familienanamnese für Typ-2-Diabetes, die sich mit unspezi- fischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Schwachheit, Erbre- chen, und/oder abdo- minellen Schmerzen beim Arzt vorstellen. Frühzeitige Diagnose und Behandlung vor Entwicklung neuro- logischer Symptome zur Verhinderung lebensgefährlicher Verläufe. Hyperglykämisches hyperosmolares Syn- drom als Differential- diagnose zur diabe- tischen Ketoazidose beachten. Prophylaktische Gabe von Dantrolen wird empfohlen.	3	III

c) Leitlinien

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
ISPAD 2007 [Wolfsdorf et al. 2007]	Hyperglycemic hyperosmolar state (HHS) also may occur in young patients with T2DM (18, 19). The criteria for HHS include: <ul style="list-style-type: none">• Plasma glucose concentration 33.3 mmol/l (600 mg/dl)• Arterial pH 7,30• Serum bicarbonate 15 mmol/l• Small ketonuria, absent to mild ketonemia (serum beta-hydroxybutyrate 1 0,2 (SEM) mmol/l)• Effective serum osmolality 320 mOsm/kg• Stupor or coma It is important to recognize that overlap between the characteristic features of HHS and DKA may occur. Some patients with HHS, especially when there is very severe dehydration, have mild or moderate acidosis. Conversely, some children with T1DM may have features of HHS (severe hyperglycemia) if highcarbohydrate-containing beverages have been used to quench thirst and replace urinary losses prior to diagnosis. Therapy must be appropriately modified to address the pathophysiology and unique biochemical disturbances of each individual patient.	n. a.	2. Kitabchi A, Umpierrez G, Murphy M et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2001: 24: 131–153. 3. McDonell CM, Pedreira CC, Vadamalayan B, Cameron FJ, Werther GA. Diabetic ketoacidosis, hyperosmolarity and hyponatremia: are high-carbohydrate drinks worsening initial presentation? <i>Pediatr Diabetes</i> 2005: 6: 90–94.	Leitlinie ist methodisch nicht formal konsensbasiert oder systematisch evidenzbasiert.

13.6.3 Hypoglykämie

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

- keine

b) Einzelstudien

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patientenmerkmale	Intervention/ Vergleichsintervention	Nachverfolgung	gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
Brackenridge A, 2006 [Brackenridge et al. 2006 EK III]	Retrospektive Fallserie/Querschnittsstudie	n = 251 für 2. Teil der Erhebung	Patienten mit Diabetes mellitus mittl. Alter = 54 J.	Keine Intervention, sondern: 1. Analyse der Anzahl diabetesbezogener Anrufe bei SAS (Surrey ambulance Service) innerhalb eines Jahres, danach 1 Monat prospektive Überprüfung anhand Durchsicht von Krankenwagenakten aller tatsächlich gesehenen Fälle 2. an zwei Krankenhäusern Analyse der Krankenakten von Patienten mit Diabetes mellitus in der Notaufnahme (durch SAS gebracht)	1 J.	<ul style="list-style-type: none">• Einlieferung ins Krankenhaus• Insulinbehandlung• Hypoglykämie• Blutzucker	<ul style="list-style-type: none">• 1 179 Notrufe an SAS (Surrey ambulance Service).• 883 (50 %) wurden ins Krankenhaus gebracht.• 22 Patienten riefen mehrmals an. 1. Auswertung für 1 Monat: <ul style="list-style-type: none">• 113 Notrufe• 58 (51 %) mit Einlieferung ins Krankenhaus• 111 Anrufe von Patienten mit bekanntem Diabetes• 58 Patienten hatten einen kapillär gemessenen BZ von < 4 mmol/l; nur 27 % dieser Patienten wurden ins Krankenhaus gebracht• 40 Patienten erhielten Glucagon und orale Kohlenhydrate vom Rettungsdienst 2. Anzahl in die Notaufnahme eingelieferte Pat. mit Diabetes mellitus innerhalb eines Jahres: n = 251 <ul style="list-style-type: none">• 221 Krankenakten konnten nachverfolgt werden• 94 (37 %) Fälle von Hypoglykämie bei 89 Patienten (davon 93 % mit Insulin behandelt)• 33 (14,9 %) Patienten mit Hyperglykämie Blutzucker: <ul style="list-style-type: none">• mittl. Blutzucker: 5,66 mmol/l• bei 45 % der Patienten BZ < 4 mmol/l• bei 35 % der Patienten BZ < 3,5 mmol/l• meist Glucagongabe oder orale Gabe von Kohlenhydraten/Dextrose i. v. durch den Rettungsdienst• nur 11 % der Patienten mit Hypoglykämie wurden von der Notaufnahme auf eine Station verlegt• 83 % der Patienten wurden nach Hause entlassen• 6 % gingen auf eigenen Wunsch	Schlussfolgerung der Autoren: Hypoglykämie ist der häufigste diabetesassoziierte Notfall. Es bleibt eine Herausforderung, zu unterscheiden, welche Patienten den Transport ins Krankenhaus benötigen und welche Patienten sicher zu Hause bleiben können. Ein Kriterium sollte das Alter sein. Weiterhin sollten Patienten mit, auch nach initialer Behandlung der Hypoglykämie, weiter bestehenden Symptomen ins Krankenhaus. Auch alleinlebende Personen sollten ins Krankenhaus eingeliefert werden. Alle Patienten mit Hypoglykämie sollten einen Termin zur Wiedervorstellung beim Hausarzt erhalten. Standardisierte Protokolle für Management von Hypoglykämien um die Behandlung zu optimieren.	3	III

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten- merkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nach- verfol- gung	gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)
Jacobson AM, 2007 [Jacobson et al. 2007 EK Ib]	Prospektive Kohortenstudie aus DCCT-Kollektiv: EDIC Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications; 1994–2005 Da Follow up eines RCT wird die Studie so bewertet	n = 1375	Patienten mit Typ-1-Diabetes EDIC (-Trial) – Folge-studie zu DCCT Intensivierte Insulin-therapie für alle Patienten mittl. Alter: 27 ± 7 J. mittl. Diab.-Dauer: 6 ± 4 J. mittl. HbA _{1c} : 9,0 ± 1,6 % mittl. IQ: 114 ± 10	Keine Intervention, son- dern Überprüfung des Zusammenhangs Anzahl schwerer Hypoglykämien und glykämischer Lang- zeitkontrolle mit Langzeit- störungen der kognitiven Funktionen	18 J. (6 J. DCCT, 12 J. EDIC)	<ul style="list-style-type: none">• HbA_{1c}• Blutzucker• kognitive Funktionen• Kreatinin• Sehschärfe• Laborwerte• psychiatrische Symptome• schwere Hypoglykämien	EDIC-Studie: beobachtende Nachverfolgung über 12 J.: 1. HbA_{1c} <ul style="list-style-type: none">• Annäherung des HbA_{1c} zwischen den beiden Gruppen innerhalb der 12 J. Nachbeobachtung (8,0 % vs. 8,2 %; p = 0,03) 2. Akutkomplikationen <ul style="list-style-type: none">• innerhalb der 18 J. insgesamt 1355 Fälle von hypoglykämischem Koma oder Anfall (896 bei 262 Patienten in 1. Gruppe vs. 459 bei 191 Patienten in 2. Gruppe)• 3 von 53 Todesfällen aufgrund von Hypoglykämie innerhalb der Nachbeobachtungszeit der EDIC-Studie 3. Kognitive Funktion: <ul style="list-style-type: none">• 2004: Reevaluation von 1144 Patienten (85 %) mit kognitiven Tests (kurz vor und während Durchführung der Tests Messung des BZ um Hypoglykämie auszuschliessen)• kein Einfluss auf die kognitiven Funktionen durch Diabetes• hohe HbA_{1c}-Werte in Zusammenhang mit niedrigerer psychomotorischer Fertigkeit (p < 0,001) und motorischer Geschwindigkeit (p = 0,001)• Grad selbstbeschriebener Symptome von Depression in Zusammenhang mit schlechteren Testergebnissen bezüglich Gedächtnis, Lernfähigkeit, psychomotorischen Fertigkeiten• keine sign. Interaktion zwischen den Schlüsselvariablen (key predictors) Behandlungsgruppenzuordnung, Anzahl schwerer Hypoglykämien, HbA_{1c}-Wert und anderen Kovariaten 4. Langzeitkomplikationen <ul style="list-style-type: none">• nach 12 J. 89 % der Patienten mit Retinopathie in der Gruppe mit intensivierter Therapie vs. 97 % Patienten mit Retinopathie in der Gruppe mit konventioneller Therapie (p < 0,001)	Schlussfolgerung der Autoren: Hinweise, ob wiederholte Hypo- glykämien mit einer Einschrän- kung der kognitiven Funktionen einhergehen, konnten nicht ge- funden werden, was nicht bedeutet dass länger andauernde schwere Hypoglykämien nicht auch schwere neurologische Hirnschädigungen verursachen können. Die intensivierte Insulintherapie sollte Patienten mit Typ-1-Dia- betes empfohlen werden. Auch die Verhinderung mikrovas- kulärer Schäden kann das Risiko neurokognitiver Defizite senken.	1+	Ib
Musen G, 2008 [Musen et al. 2008 EK Ib]	EDIC-Studie nach DCCT-RCT	n = 249 (175 follow- ups)	Typ-1-Diabetes, 13–19 J. alt	1. Intensivtherapie (≥ 3 Insulininjektionen tgl. oder subkutane Insulin- pumpe, unter regel- mäßiger BZ-Selbst- kontrolle) 2. herkömmliche Therapie (1–2 Insulininjektionen tgl. ohne BZ-Grenz- wertbestimmung, Verhinderung von symptomatischer Hy- po- / Hyperglykämie)	ca. 18 J.	<ul style="list-style-type: none">• 8 Dimensionen kognitiver Fähig- keiten (problem solving, learning, immediate memo- ry, delayed recall, spatial information, attention, psychomotor and mental efficiency, motor speed)• schwere Hypogly- kämie mit Schock/ Koma,• HbA_{1c}	Gruppe 1 (n=82): <ul style="list-style-type: none">• 200 schwere Hypoglykämie-Episoden mit Schock/Koma,• 7,8 ± 1,5 HbA_{1c} Gruppe 2 (n=93): <ul style="list-style-type: none">• 94 schwere Hypoglykämie-Episoden mit Schock/Koma,• 7,9 ± 1,6 HbA_{1c} Vergleiche: <ul style="list-style-type: none">• keine Effekte durch Therapieverfahren• keine Effekte durch Häufigkeit der Schock/ Koma-Situationen• höhere HbA_{1c}-Werte führen sign. häufiger zu Verminderungen auf einer Domäne (psycho-motor. and mental efficiency)	Trotz relativ häufiger schwerer Hypoglykämien, kommt es nicht zur Verringerung kognitiver Fähigkeiten	1+	Ib

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten- merkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nach- verfol- gung	gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)
Nordfeldt S; 2005 [Nordfeldt et al. 2005 EK III]	Querschnitts- studie	n = 74	Kinder und Jugendli- che mit DM <i>mittl. Alter:</i> 12,1 ± 3,8 J. <i>mittl. Alter bei Diab.-beginn:</i> 6,8 ± 3,6 J. <i>mittl. Diab.-Dauer:</i> 5,3 ± 3,4 J. <i>mittl. HbA_{1c}:</i> 6,7 ± 0,9 % Behandlung der Pa- tienten beinhaltete MDI, BZ-Stix mehr- mals/die, problem- bezogener Schulung, psychosoziale Unter- stützung	Fragebogen zum Auf- treten und Ausmaß von Angst und anderen Störungen bei DM und schweren Hypoglykämien und Einfluss auf die Le- bensqualität Selbstreport der Patien- ten über das Auftreten schwerer Hypoglykämien 1. mit Bewusstlosigkeit 2. ohne Bewusstlosigkeit • 3-monatiges Untersu- chungsintervall	3 Mo.	<ul style="list-style-type: none">Lebensqualität (gemessen mit EuroQoI) und Angst (Likert-Sala) bezogen aufHbA_{1c}BlutzuckerHypoglykämie	1. Diabetesbezogene Störungen <ul style="list-style-type: none">Schwere Hypoglykämien wurden von den Patienten als beeinträch- tigender empfunden als leichte Hypoglykämien, unabhängig davon, wann die letzte schwere Hypoglykämie war.Selbst injizierende Jugendliche empfanden die Insulininjektionen als weniger störend im Gegensatz zu denen, die dabei die Hilfe ihrer Eltern benötigten (p = 0,026).Stärker empfundene Störungen in Zusammenhang mit Diabetes im (Schul-) Alltag, je kürzer die Diab.-Dauer (p = 0,0269). 2. Angst: Beantwortung mit Hilfe einer Skala (keine Angst bis große Angst): Angst vor: <ul style="list-style-type: none">leichter Hypoglykämie (10 Patienten)schwerer Hypoglykämie ohne Bewusstlosigkeit (38 Patienten)schwerer Hypoglykämie mit Bewusstlosigkeit (53 Patienten)potenziellen Spätkomplikationen (41 Patienten)Ketoazidose (17 Patienten)Insulininjektionen (9 Patienten)Blutzuckertest (3 Patienten)Ängste nicht in Korrelation mit Anzahl der erlebten schweren Hypo- glykämienKorrelation zwischen Stärke der Angst vor schwerer Hypoglykämie und kurzer Diab.-Dauer (p = 0,0206)keine Korrelation zwischen Diab.-Dauer und anderen Ängsten Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none">Korrelation zwischen höheren HbA_{1c}-Werten und schlechter empfundene Gesundheitszustand (p = 0,0227)als eingeschränkt empfundene Lebensqualität bei Patienten mit schwerer Hypoglykämie im letzten Jahr (p = 0,0076) Offene Fragen: <ul style="list-style-type: none">35 % der Familien mit Vorkommen einer schweren Hypoglykämie beschrieben vermehrte Ängstevermehrte Gedanken über das Thema Hypoglykämie, Vorkehrungen falls wieder eine Hypoglykämie auftritt (Zucker dabei, Handy, extra Mahlzeiten)vermehrte Sorge, Hoffnungslosigkeit, Machtlosigkeit, ErmüdungSchlafstörungen über längere Zeit	Schlussfolgerung der Autoren: CAVE: kleine Studienpopulation! Auch mit moderner intensiverter Insulintherapie und Unterstüt- zung durch ein multidisziplinäres Team, treten Ängste, Sorgen und Schlafstörungen auf. Schwere Hy- poglykämie ist häufigster Grund für diabetesbezogene Ängste bei Kindern und Jugendlichen. Diabe- tes wird in besonderen Situatio- nen (Sport, Disko/Party, Reisen) als besonders störend empfunden. Interventionen, wie spezielle Schulungen, zur Senkung schwe- rer Hypoglykämien, können einen Beitrag dazu leisten, die Lebens- qualität zu verbessern. Weitere Studien erforderlich.	3	III

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten- merkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nach- verfol- gung	gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)
Wagner VM, 2005 [Wagner et al. 2005 IIb-III]	Fallserie- Kohortenstudie, da stratifiziert nach Alter ausgewertet	n = 6 309	Kinder mit Typ-1-Diabetes <i>mittl. Alter:</i> 7,6 ± 1,8 J. <i>mittl. Alter bei Diabetesbeginn:</i> 4,6 ± 2,2 J. <i>mittl. Diab.-Dauer:</i> 2,9 ± 2,0 J.	Multizentrische retrospektive Datenauswertung über 1 J.	1 J., jeweils das letzte vorliegende, Ein-schluss zwi-schen 1992-2003	<ul style="list-style-type: none">Anteil und Schweregrad von HypoglykämienHbA_{1c}Insulinbehandlung (tägliche Dosis, tägliche Dosis pro kg Körpergewicht, Anzahl tägliche Injektionen)BMI Auswertung in 3 Gruppen: 1) < 5 J. 2) 5 – < 7 J. 3) 7 – < 9 J. <ul style="list-style-type: none">Vergleich mit den Daten (Größe, Gewicht, BMI) von 34 422 gesunden KindernStratifizierung der Zentren<ul style="list-style-type: none">< 50 Patienten = limitierte Erfahrung> 50 Patienten gute Erfahrung	1. Schwere Hypoglykämie: <ul style="list-style-type: none">Hypoglykämie Grad 2–3 insgesamt 22/100 Patienten-JahreHypoglykämie Grad 3 (Koma/epileptischer Anfall) 4,1/100 Patienten-Jahre13,8 % erlebten mindestens eine schwere Hypoglykämiezwischen 0 – < 5 J. sign. häufiger eine schwere Hypoglykämie im Gegensatz zu Älteren (31,2/100 py vs. 19,7 u. 21,7/100 py; p < 0,05)bei längerer Diab.-Dauer (> 2 J.) sign. häufiger schwere Hypoglykämien (25,1 vs. 18,8/100 py; p < 0,01)Hypoglykämien Grad 3 sign. häufiger bei längerer Diab.-Dauer (5,0 vs. 2,8/100 py; p < 0,0005) 2. Insulintherapie <ul style="list-style-type: none">sign. altersabhängige Steigerung der täglichen Insulindosis (p < 0,0001)Nutzung von Insulinpumpen sign. häufiger bei Jüngerensign. häufigere Insulininjektionen je länger die Diab.-Dauer (3,3 bei Diab.-Dauer < 2 J. vs. 2,8 bei Diab.-Dauer > 2 J., p < 0,0001) 3. Metabolische Kontrolle <ul style="list-style-type: none">kein sign. Unterschied beim HbA_{1c} in den AltersgruppenHbA_{1c} sign. niedriger bei kürzerer Diab.-Dauer (< 2 J.) verglichen mit längerer Diab.-Dauer (> 2 J.); p < 0,0001; in allen Altersgruppen 4. Hypoglykämie und metabolische Kontrolle in Beziehung zum Diabetesmanagement <ul style="list-style-type: none">kein sign. Zusammenhang zwischen metabolischer Kontrolle (HbA_{1c}) und schweren Hypoglykämien (p = 0,0987)1-3/Tag Insulininjektionen: sign. seltener schwere Hypoglykämien als bei 4 Injektionen/Tag oder Insulinpumpe (20,3/100 py, n = 3 721 vs. 25,9/100 py, n = 2 588; p < 0,0001)kein Unterschied bei der Anz. schwerer Hypoglykämien in Abh. von der Behandlung in spezialisierten bzw. weniger erfahrenen Zentren bezogen auf alle Pat.unter 5-Jährige: Pat. in spezialisierten Zentren (n = 489) im Vergleich mit Pat. in Kliniken mit weniger Erfahrung betreut: (n = 293) sign. seltener schwere Hypoglykämien (43,0 vs. 24,1 schwere Hypoglykämien/100 py; p < 0,0001)umgekehrte Korrelation zwischen Alter und Anz. schwerer Hypoglykämien, (Einfluss von Diab.-Dauer, täglicher Injektionsdosis, Therapieregime und Erfahrungsstand im Behandlungszentrum)sign. umgekehrter Zusammenhang zwischen metabolischer Kontrolle (HbA_{1c}) und Diab.-Dauer, täglicher Insulindosis, Erfahrung im Behandlungszentrum	Schlussfolgerung der Autoren: Unabhängig vom Therapieregime haben unter 5-Jährige das höchste Risiko eine schwere Hypoglykämie zu entwickeln. Der wichtigste therapeutische Ansatz beinhaltet: 1. schon zu Krankheitsbeginn sollten die Kinder und Familien über schwere Hypoglykämien aufgeklärt werden 2. Individualisierung metabolischer Ziele und Insulintherapie 3. Unterstützung durch ein erfahrenes Diabetesteam	2–3	IIb–III

c) Leitlinien

Quelle	Text	Evidenz bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
NMHRC 2005 [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005]	Recommendations and Principles <ul style="list-style-type: none">Hypoglycaemia is the most frequent acute complication of type 1 diabetes.	II	23. DCCT Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of longterm complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. <i>Journal of Pediatrics</i> 125:177–188, 1994 25. Craig ME, Handelsman P, Donaghue KC, Chan A, Blades B, Laina R, Bradford D, Middlehurst A, Ambler G, Verge CF, Crock P, Moore P, Silink M: Predictors of glycaemic control and hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes from NSW and the ACT. <i>Medical Journal of Australia</i> 177:235–238, 2002 26. Handelsman P, Craig ME, Donaghue KC, Chan A, Blades B, Laina R, Bradford D, Middlehurst A, Ambler G, Verge CF, Crock P, Moore P, Silink M: NSW/ACT HbA _{1c} Study Group: Homogeneity of metabolic control in New South Wales and the Australian Capital Territory, Australia. <i>Diabetes Care</i> 24:1690–1691, 2001 27. Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW: Impact of improved glycaemic control on rates of hypoglycaemia in insulin dependent diabetes mellitus. <i>Archives of Disease in Childhood</i> 78:111–115, 1998 29. DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulindependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. <i>New England Journal of Medicine</i> 329:977–986, 1993	Leitlinie ist als qualitativ hochwertig zu bewerten.
	<ul style="list-style-type: none">Hypoglycaemia is the major factor limiting intensified regimens aiming for nearnormoglycaemia.	II	23. DCCT Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of longterm complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. <i>Journal of Pediatrics</i> 125:177–188, 1994 25. Craig ME, Handelsman P, Donaghue KC, Chan A, Blades B, Laina R, Bradford D, Middlehurst A, Ambler G, Verge CF, Crock P, Moore P, Silink M: Predictors of glycaemic control and hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes from NSW and the ACT. <i>Medical Journal of Australia</i> 177:235–238, 2002 26. Handelsman P, Craig ME, Donaghue KC, Chan A, Blades B, Laina R, Bradford D, Middlehurst A, Ambler G, Verge CF, Crock P, Moore P, Silink M: NSW/ACT HbA _{1c} Study Group: Homogeneity of metabolic control in New South Wales and the Australian Capital Territory, Australia. <i>Diabetes Care</i> 24:1690–1691, 2001 27. Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW: Impact of improved glycaemic control on rates of hypoglycaemia in insulin dependent diabetes mellitus. Archiv 29. DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulindependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. <i>New England Journal of Medicine</i> 329:977–986, 1993es of Disease in Childhood 78:111–115, 1998	

Quelle	Text	Evidenz bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
	<ul style="list-style-type: none">Severe hypoglycaemia should be avoided in children, especially in those less than 5 yrs old.	II, III, IV	<p>6. Northam EA, Anderson PJ, Jacobs R, Hughes M, Warne GL, Werther GA: Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset. <i>Diabetes Care</i> 24:1541–1546, 2001</p> <p>7. Hannonen R, Tupola S, Ahonen T, Riikonen R: Neurocognitive functioning in children with type-1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycaemia. <i>Developmental Medicine & Child Neurology</i> 45:262–268, 2003</p> <p>8. Rovet J, Alvarez M: Attentional functioning in children and adolescents with IDDM. <i>Diabetes Care</i> 20:803–810, 1997</p> <p>9. Rovet JF, Ehrlich RM: The effect of hypoglycemic seizures on cognitive function in children with diabetes: a 7-year prospective study. <i>Journal of Pediatrics</i> 134:503–506, 1999</p> <p>10. Hershey T, Bhargava N, Sadler M, White NH, Craft S: Conventional versus intensive diabetes therapy in children with type 1 diabetes: effects on memory and motor speed. <i>Diabetes Care</i> 22:1318–1324, 1999</p> <p>11. Department of Health. National service framework for diabetes: standards. Modern standards and service models. 1–51. 2002. London, Department of Health.</p> <p>39. Holmes CS, Richman L: Cognitive profiles of children with insulindependent diabetes. <i>Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics</i> 6:326, 1985</p> <p>40. Sansbury L: Predictors of cognitive functioning in children and adolescents with insulindependent diabetes mellitus: A preliminary investigation. <i>Children's Health Care</i> 26:210, 1997</p>	
	<ul style="list-style-type: none">Blood glucose values should be maintained above 4,0mmol/l (72 mg/dl) in children and adolescents with diabetes.	C	<p>37. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Zeist, Netherlands, Medforum, 2000</p> <p>56. Ambler G, Barron V, May C, Ambler E, Cameron F: Caring for Diabetes in Children and Adolescents. A parent's manual. Sydney, Combined Children's Diabetes Services of NSW, 2001</p> <p>57. Australasian Paediatric Endocrine Group: APEG Handbook on Childhood and Adolescent Diabetes. Sydney, Australasian Paediatric Endocrine Group, 1996</p>	
	<ul style="list-style-type: none">Children and adolescents with diabetes should wear some form of identification or warning of their diabetes	C	<p>37. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Zeist, Netherlands, Medforum, 2000</p> <p>56. Ambler G, Barron V, May C, Ambler E, Cameron F: Caring for Diabetes in Children and Adolescents. A parent's manual. Sydney, Combined Children's Diabetes Services of NSW, 2001</p> <p>57. Australasian Paediatric Endocrine Group: APEG Handbook on Childhood and Adolescent Diabetes. Sydney, Australasian Paediatric Endocrine Group, 1996</p>	
	<ul style="list-style-type: none">All children and adolescents with diabetes should carry glucose tablets or readily absorbed carbohydrate (preferably in waterproof sealed wrap) on their person and have glucagon available at home (and in boarding schools where there is a nurse on staff)	C	<p>37. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Zeist, Netherlands, Medforum, 2000</p> <p>56. Ambler G, Barron V, May C, Ambler E, Cameron F: Caring for Diabetes in Children and Adolescents. A parent's manual. Sydney, Combined Children's Diabetes Services of NSW, 2001</p> <p>57. Australasian Paediatric Endocrine Group: APEG Handbook on Childhood and Adolescent Diabetes. Sydney, Australasian Paediatric Endocrine Group, 1996</p>	
	<ul style="list-style-type: none">Hypoglycaemia in children is largely preventable; however there is a significant proportion of severe hypoglycaemic episodes in which no obvious cause can be determined	C	<p>56. Ambler G, Barron V, May C, Ambler E, Cameron F: Caring for Diabetes in Children and Adolescents. A parent's manual. Sydney, Combined Children's Diabetes Services of NSW, 2001</p> <p>57. Australasian Paediatric Endocrine Group: APEG Handbook on Childhood and Adolescent Diabetes. Sydney, Australasian Paediatric Endocrine Group, 1996</p>	

Quelle	Text	Evidenz bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
	<ul style="list-style-type: none">School teachers and carers at schools should be informed of the symptoms and appropriate treatment of hypoglycaemia and should have access to advice when necessary.	C	37. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Zeist, Netherlands, Medforum, 2000 56. Ambler G, Barron V, May C, Ambler E, Cameron F: Caring for Diabetes in Children and Adolescents. A parent's manual. Sydney, Combined Children's Diabetes Services of NSW, 2001 57. Australasian Paediatric Endocrine Group: APEG Handbook on Childhood and Adolescent Diabetes. Sydney, Australasian Paediatric Endocrine Group, 1996	
	<ul style="list-style-type: none">In the hospital setting severe hypoglycaemia should be treated with intravenous dextrose as this is the most rapid way of treating severe hypoglycaemia.	II		
	<ul style="list-style-type: none">The recommended dose of intravenous dextrose is 2-5 ml/kg of 10 % dextrose. 50 % dextrose should not be used because of dangers of tissue necrosis associated with extravasation.	C	49. Patrick AW, Collier A, Hepburn DA, Steedman DJ, Clarke BF, Robertson C: Comparison of intramuscular glucagon and intravenous dextrose in the treatment of hypoglycaemic coma in an accident and emergency department. <i>Archives of Emergency Medicine</i> 7:73–77, 1990 50. Collier A, Steedman DJ, Patrick AW, Nimmo GR, Matthews DM, Macintyre CCA: Comparison of intravenous glucagon and dextrose in treatment of severe hypoglycaemia in an accident and emergency department. <i>Diabetes Care</i> 10:712–715, 1987	
	<ul style="list-style-type: none">Intramuscular or subcutaneous glucagon is an effective way of treating severe hypoglycaemia in a homecare setting or if intravenous dextrose is not possible.	II	49. Patrick AW, Collier A, Hepburn DA, Steedman DJ, Clarke BF, Robertson C: Comparison of intramuscular glucagon and intravenous dextrose in the treatment of hypoglycaemic coma in an accident and emergency department. <i>Archives of Emergency Medicine</i> 7:73–77, 1990 50. Collier A, Steedman DJ, Patrick AW, Nimmo GR, Matthews DM, Macintyre CCA: Comparison of intravenous glucagon and dextrose in treatment of severe hypoglycaemia in an accident and emergency department. <i>Diabetes Care</i> 10:712–715, 1987	

13.7 Langzeitkomplikationen und Vorsorgeuntersuchungen (Screening)

13.7.1 diabetesbedingtes Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Literaturbelege	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
Systematischer Review	Muis MJ, 2005 [Muis et al. 2005]	Systematische Recherche in Medline, nur englische Artikel, keine Angabe des Suchzeitraums, keine Suchbegriffe	Zusammenhang zwischen Höhe des Insulinspiegels und kardiovaskulärem Risiko	Evidenz in Bezug auf erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch erhöhte Insulinspiegel ist widersprüchlich. <ul style="list-style-type: none">• experimentelle Studien zeigen u. a. vaskuläre epithelschädigende Wirkung von Insulin, aber auch positive Effekte• prospektive Kohortenstudien/Fallserien zeigen erhöhtes kardio-vaskuläres Risiko bei erhöhtem endogenem Insulinspiegel, Problem: evtl. Confounding durch Indikationsstellung• Studien zu exogener Insulingabe zeigen widersprüchliche Ergebnisse• keine RCTs spezifisch zu kardiovaskulärem Risiko, in vorhandenen RCTs gibt es wenig Informationen zu Insulinspiegeln, zusätzl. Confounding durch BMI und glykämische Kontrolle	<i>In vitro-Studien (exogenes Insulin):</i> 29–33 <i>tierexperimentelle Studien:</i> 7, 35–37 <i>Beobachtungsstudien (endogenes Insulin):</i> 7, 13–26, <i>Metaanalyse:</i> 8 <i>Studien mit exogenem Insulin:</i> 38–53 <i>RCTs:</i> 4, 34, 60–63, 76	3	III

b) Einzelstudien

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten- merkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nachver- folgung	gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)
Donaghue KC, 2005 [Donaghue et al. 2005 EK IIb-III]	Querschnitts- studie, Kohortenstudie	n = 188 von n = 361 gesamt	Australische Kinder aus North-South-Wales, mit Typ-1-Diabetes diagnos- tiziert von 2/90 bis 2/92 mittl. Alter: 14,1 J. mittl. Diab.-dauer: 5,9 J. mittl. HbA _{1c} : 8,7 % mittl. BMI: 65 kg/m ²	Keine Intervention, sondern Erhebung von Komplikationen 6 J. nach Diagnose- stellung anhand von Daten aus Diabetes- register und Frage- bogen (ab 3/96)	–	1. Patienten-Cha- rakteristika: sozioökonomi- scher Status, Risikofaktoren für soziale Be- nachteiligung, Herkunft (länd- lich/städtischer Hintergrund), Laborwerte 2. Diab. Kompl- kationen • Retinopathie (aus Fundusko- pie) • Albuminaus- scheidung (Mi- kroalbuminurie, 3x Sammlung Morgenurin) 3. Inanspruch- nahme von Gesundheits- einrichtungen	1. Patientencharakteristika: n = 209 Teilnehmer (von n = 361 möglichen); n = 118 mit Bewertung der Komplikationen und Beantwortung des Fragebogens • Teilnehmer sign. jünger als Nichtteilnehmer (14,3 vs. 17,7 J.; p < 0,0001) • Teilnehmer eher städtisch (62 % städtisch vs. 38 % ländlich; p = 0,0010) 2. Diab. Komplikationen: • n = 201 mit einer oder beiden Komplikationen: • n = 117 mit auffälliger Funduskopie • n = 175 mit erhöhter Albuminausscheidung <i>Retinopathie:</i> • Retinopathie bei 24 % • jüngstes Kind mit Retinopathie = 7,9 J. • n = 5/42 präpubertär mit Retinopathie • Risiko für Retinopathie steigt pro Lebensjahr um 16 % • höhere Tannerstadien (4–5) steigern das Risiko um das 3-fache • hohes HbA _{1c} und hohe Cholesterinwerte sind sign. Prädiktoren für Retinopathie <i>Albuminausscheidung:</i> • mittl. Albuminausscheidung ≥ 7,5 µg/min bei 18 % • jüngstes Kind = 8,3 J. mit Albuminausscheidung ≥ 7,5 • n = 2/42 präpubertär mit Albuminausscheidung ≥ 7,5 • Risiko für Albuminausscheidung ≥ 7,5 steigt pro Lebensjahr um 27 % • höhere Tannerstadien (4–5) steigern das Risiko um das 5-fache 3. Inanspruchnahme von Gesundheitseinrichtungen (n = 169 aus Fragebogen): • 42 % Behandlung bei Diagnosestellung in Lehrkrankenhaus • 44 % hatten Kontakt mit 3 Berufsgruppen der Diabetesversorgung: • n = 97 % mit Diätspezialist • n = 95 % mit Diätschwester • n = 53 % mit Sozialarbeiter/ Psychologe Behandlung bei Diagnosestellung: • n = 57 % durch Endokrinologe • n = 43 % durch Allgemeinarzt/ Pädiater • 61 % rel. Risikoreduktion für Retinopathie bei multidisziplinärer Versorgung, Assoziation mit Albuminausscheidung n.s. • 62 % rel. Risikoreduktion für erhöhte Albuminausscheidung bei Kontakt zu Diabeteserzieher (diabetes educator) in den letzten 12 Monaten	Schlussfolgerung der Autoren: Prävalenz Kompl- kationen vermutlich unterschätzt, da Teilnehmer jünger als Nichtteilneh- mer. Multivariate Ana- lyse zeigt, dass Behandlung durch ein multidisziplinä- res Team und Dia- betesmanagement in einem Lehrkran- kenhaus bei Diag- nosestellung das Risiko für Kompl. sinkt. Generelle Betreu- ung durch Spezia- listen versus Allge- meinärzte zeigte keinen Effekt (im Gegensatz zu deut- schen Studien).	2–3	IIb-III
Kilpatrick ES, 2006 [Kilpatrick et al. 2006 EK IIa]	Retrospektive Kohortenstudie aus DCCT-Daten	n = 1 441	mittl. Alter 27 J. 52,8 % männl. Fast alle kaukasisch Med. Diab.Dauer 4 J. 20 % Raucher	Keine Intervention, sondern retrospek- tive Korrelation von BZ-Schwankungen mit dem Auftreten von mikrovaskulären Komplikationen Unabhängig von Art der Therapie	5 J.	• BZ-Tagesprofile (7 Messungen) vierteljährlich • Auftreten von Retinopathie, Nephropathie- Neuropathie • Korrelation von BZ-Variabilität zu Auftreten von Komplikationen	Multivariate Cox-Analyse: 1. mittl. tägl. BZ und Kompl. • Höherer mittl. BZ: • Retinopathie HR 1,16 p < 0,0001 • Nephropathie: n. s. 2. BZ-Variabilität und Auftreten von Kompl. Keine sign. Korrelation in der multivariaten Analyse	Schlussfolgerung der Autoren: Pat. mit höheren täglichen BZ- Schwankungen haben kein er- höhtes Risiko für Retinopathie oder Nephropathie. Das relative Risiko für Retinopathie steigt mit der Höhe des mittl. tägl. BZ.	2+	IIa

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten- merkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nachver- folgung	gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)
RCT-Follow up										
Nathan DM, 2005 [Nathan et al. 2005 EK Ib]	RCT-Follow up als gemeinsame Kohorte	n = 1 296 (von ursprünglich 1 422)	Pat. aus DCCT/EDIC-Trial ohne erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Studienbeginn DCCT: Beide Arme ohne sign. Unterschiede in Pat.-Merkmalen Alter 13–40 J. Ende DCCT: (mittl. Follow up 6,5 J.): Kontrollgruppe mit sign. höherem HbA _{1c} und sign. höherer Mikroalbuminurie/Albuminurie	MDI (mind. 3 Inj. pro Tag) versus konventionelle Insulintherapie Während DCCT (im Mittel 6,5 J.) Danach (EDIC) keine sign. Insulintherapie – Unterschiede in beiden Gruppen, da Therapie frei wählbar!	Mind. 11 J., im Mittel 17 J.; Auswertung 2/2005	<ul style="list-style-type: none">• Kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall, Angina pectoris, Revaskularisierung von Koronararterien, Tod aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung,)• bek. Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse• glykämische Kontrolle	Auswertung der ehemaligen DCCT-Arme: 1. Kardiovaskuläre Ereignisse: MDI: 46 Ereignisse bei 31 Pat. Konv. Therapie: 98 Ereignisse bei 42 Pat. Relative Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse insgesamt um 42 % [95 % KI 9-63] p=0,02 unter MDI Relative Risikoreduktion für Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod aufgrund kardiovaskulärer Erkrankung 57 % [95 % KI 12-79] p=0,02 unter MDI 2. Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse: <ul style="list-style-type: none">• Mikroalbuminurie/ Albuminurie weiterhin sign. höher in ehemaliger Kontrollgruppe• Serumkreatinin > 2mg/dl ebenfalls sign. höher in Kontrollgruppe (0/versus 2 %)• RR n. s.• BMI n. s.• Lipide: HDL/LDL n. s.• Rauchen n. s. 3. glykämische Kontrolle: HbA _{1c} n. s.	Auswertung nach dem Power durch Ereignisse in Kontrollgruppe 85 % für eine 50 %ige Risikoreduktion war (2/2005)! Schlussfolgerung der Autoren: Durch MDI wird Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufgrund von Diabetes sign. gesenkt.	1+ (aufgrund ursprüngl. Studiendesign)	Ib
White NH, 2008 [White et al. 2008 EK Ib]	RCT-Langzeitauswertung (EDIC-Studie nach DCCT)	n = 1 211	Pat. mit Typ-1-Diabetes Alter: 13–39 J.	Langzeiteffekt der intensivierten Insulintherapie über 6 J. versus konventionelle Insulintherapie über 6 J. auf Retinopathiekomplikationen	10 J. nach Beendigung des RCTs	<ul style="list-style-type: none">• HbA_{1c}• Retinopathie (hazard risk reduction, Prävalenz, Progression)	HbA_{1c}: n. s. zwischen den ehemaligen RCT-Armen <i>Intensivierte Insulintherapie:</i> HbA _{1c} -Wert: 7,98 % <i>Konventionelle Insulintherapie:</i> HbA _{1c} -Wert: 8,07 % p=0,20 Retinopathie Gruppe mit intensivierter Insulintherapie im DCCT: <ul style="list-style-type: none">• Risikoreduktion Retinopathieprogression 53 %• Risikoreduktion für Auftreten proliferativer Retinopathie: 56 % (im Vergleich zu ehemaliger konventioneller Gruppe mit konventioneller Insulintherapie) Prävalenz von Retinopathie nach 10 J. geringer (28,5 % ohne Retinopathie versus 17,5 % in der Gruppe mit konventioneller Therapie p < 0,01) Progressionsraten der Retinopathie Gruppe mit intensivierter Insulintherapie im DCCT: 35,8 % Gruppe mit konventioneller Insulintherapie im DCCT: 60,6 %	Schlussfolgerung der Autoren: Der anhaltende Unterschied im Auftreten und Progression ist wesentlich auf die unterschiedliche Stoffwechsellage während des DCCT zurückzuführen, Effekt nimmt aber gegenüber der Auswertung 4 J. nach DCCT ab.	1+	Ib

13.7.2 Screening auf diabetische Folgeerkrankungen und begleitende Risikofaktoren

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

- keine

b) Einzelstudien

zusätzlich zitierte Literatur:

- Cheung N, Rogers SL, Donaghue KC, Jenkins AJ, Tikellis G, Wong TY. Retinal arteriolar dilation predicts retinopathy in adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care 2008; 31:1842-6, EK IIb [Cheung et al. 2008 EK IIb]
 - Knerr I, Dost A, Lepler R, Raile K, Schober E, Rascher W, Holl RW. Tracking and prediction of arterial blood pressure from childhood to young adulthood in 868 patients
- with type 1 diabetes: a multicenter longitudinal survey in Germany and Austria. Diabetes Care 2008; 31:726-7, EK III [Knerr et al. 2008 EK IIb-III]

 - Margeisdottir HD, Larsen JR, Brunborg C, Overby NC, Dahl-Jorgensen K. High prevalence of cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study. Diabetologia 2008; 51:554-61, EK IIb [Margeisdottir et al. 2008 IIb-III]

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patientenmerkmale	Intervention/ Vergleichs-intervention	Nach-verfolgung	gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
Cheung N, 2008 [Cheung et al. 2008 EK IIb]	Prospektive Kohorten-studie	n = 645	Jugendliche mit Typ-1-Diabetes initial keine Retinopathie Alter: 12–20 J.	Messung des Durchmessers von Retinagefäßen mittels Retinafotografie Zur Feststellung ob ein Zusammenhang mit Retinopathie besteht	2,5 J.	Auftreten von Retinopathie	Auftreten von Retinopathie n = 274 entwickelten eine Retinopathie (14,8/100 Pat.-Jahre) Erweiterung der arteriellen Gefäße: Retina ist mit 3-fachem Risiko für Entwicklung einer Retinopathie verbunden (hazard ratio 3,44 [95 % CI 2,08-5,66]) <ul style="list-style-type: none">je größer das Kaliber, desto größer das Risiko für Retinopathie; Assoziation stärker bei Frauenkein Zusammenhang zwischen Erweiterung der venösen Gefäße und Retinopathie	Schlussfolgerung der Autoren: Erweiterte Dysfunktion der Arteriole spielt eine Rolle bei der Entwicklung einer frühen Retinopathie.	2	IIb
Dalla Pozza R, 2007 [Dalla Pozza et al. 2007 EK IIb]	Fall-Kontroll-Studie	n = 208 (n = 150 mit Typ-1-Diabetes)	n = 150 Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes mittl. Alter: 13,9 J. mittl. HbA _{1c} : 7,8 % n = 58 gesunde Kinder und Jugendliche mittl. Alter: 14,1 J. Normale IMT	Bewertung der Messung der Intima-Mediadicke zur Detektion subklinischer Atherosklerose	–	IMT (Intima media thickness)	IMT <ul style="list-style-type: none">sign. Unterschiede zwischen Pat. und Kontrollgruppe: n = 37/150 mit erhöhter IMT; in der Kontrollgruppe fast normale IMT (p < 0,001)sign. Korrelation zwischen Alter (bei Diabetesbeginn (p = 0,037), tägl. Insulindosis (p = 0,031), syst. Blutdruck (p = 0,028), Cholesterinwerten (p < 0,05) und erhöhter IMTkein sign. Unterschied bei DM-Dauer > bzw. < 5 J.n = 25 mit DM mit Hypertension und sign. Erhöhung der IMT (p < 0,05)	Schlussfolgerung der Autoren: Longitudinale Messungen könnten hilfreich sein, um Patienten mit besonderem Risiko für atheroskleröse Veränderungen und Herzerkrankungen zu identifizieren.	2–3	III

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patientenmerkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nach- verfol- gung	gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)
Donaghue KC, 2005 [Donaghue et al. 2005 EK IIb-III] siehe 12.7.1										
Ficociello LH, 2007 [Ficociello et al. 2007 EK IIb]	Kohorten- studie- Fallserie	n = 373 davon n = 277 seit 1991–93 n = 96 seit 1993–96	Alle mit Typ-1-Diabetes a) n=277: (prevalent cohort) Mikroalbuminurie zu Studienbeginn Werte zu diesem Zeitpunkt als Baseline-werte <ul style="list-style-type: none">mittl. Alter: 30 ± 8 J.mittl. Diabetesdauer: 17 ± 9 J.mittl. BMI: 24,6 ± 3,5 kg/m²mittl. HbA_{1c}: 9,0 ± 1,6 %ACE-Hemmer: 20 % b) n=96: (incident cohort) Mikroalbuminurie bei erstem follow-up nach 2 J. Werte zu diesem Zeitpunkt als Baseline-werte <ul style="list-style-type: none">mittl. Alter: 31 ± 8 J.mittl. Diabetesdauer: 16 ± 8 J.mittl. BMI: 24,7 ± 4,9mittl. HbA_{1c}: 9,2 ± 1,6 %ACE-Hemmer: 7 %	Faktoren für das Fortschreiten von Mikroalbuminurie zu Proteinurie unter ACE-Hemmer-Therapie: <ul style="list-style-type: none">regelmäßige Messung der Albuminausscheidungfollow up alle 2 J.	10 J.	1. Anteil mit Proteinurie 2. Rate an ACE-Hemmer-Therapie 3. Faktoren für Proteinurie unter ACE-Hemmer-Therapie 4. Messung der ACE-Aktivität im Serum am Ende der Studie Stratifiziert in 2 Gruppen: 1) n = 24 ohne jemals ACE-Hemmer 2) n = 21 mit ACE-Hemmer > 4 J. (nur Pat., die ACE-Hemmer-Therapie während der Studie begannen (2003–2005))	1. Anteil mit Proteinurie (ab Albuminausscheidung > 299 µg/min) <ul style="list-style-type: none">Progression zu Proteinurie innerhalb von 6 J. in Gruppe a) 16 % und b) 18,9 % 2. ACE-Hemmer-Therapie : zu Beginn : n = 17 % follow up 1 : n = 31 % follow up 2 : n = 43 % follow up 3 : n = 53 % follow up 4 : n = 67 % meist Enalapril, Lisinopril, Captopril, Quinapril Compliance : 94 % nahmen immer die verschriebene Dosis 3. Pat.-Merkmale ACE-Hemmer+ : <ul style="list-style-type: none">Pat. mit ACE-Hemmer hatten höheren RR, höhere Cholesterinwerte, höhere Albuminausscheidung, längere Diab.-Dauer 4. Faktoren für Proteinurie unter ACE-Hemmer-Therapie: <ul style="list-style-type: none">Progression zu Proteinurie mit ACE-Hemmer : 6,3 pro 100 Personenjahre (45 Fälle in 713 Personenjahren)Progression zu Proteinurie ohne ACE-Hemmer : 3,5 pro 100 Personenjahre (26 Fälle in 752 Personenjahren)sign. Abfall mit steigender Diab.-Dauer : 11,5 pro 100 Personenjahre bei Diab.-Dauer < 16 J. 3,2 pro 100 Personenjahre bei Diab.-Dauer > 30 J. p = 0,009 (nicht mehr sign. bei multivariater Analyse)sign. Anstieg bei höheren HbA_{1c}-Werten: p < 0,0001sign. Anstieg bei höheren Cholesterinwerten: p = 0,002sign. Anstieg bei erhöhter Albuminausscheidung p < 0,0001Zusammenhang mit Höhe des RR n.s.die einzelnen Risikofaktoren zeigen additive Effekte 5. Messung der ACE-Aktivität im Serum am Ende der Studie (Vergleich Gruppe 1) n = 24 nie ACE-Hemmer und Gruppe 2) n = 21 mit ACE-Hemmer mind. 4 J.) <ul style="list-style-type: none">sign. reduzierte ACE-Aktivität (> 60 %) im Serum bei Gruppe 2 p < 0,0001keine komplette Hemmung der ACE-Aktivität	Schlussfolgerung der Autoren: Schlechte metabolische Kontrolle und hohe Cholesterinwerte sind die hauptsächlichen Faktoren, auch unter ACE-Hemmer-Therapie für Proteinurie. Obwohl die Therapie mit ACE-Hemmern im letzten Jahrzehnt zunahm, war sie nicht gänzlich effektiv. Mechanismen für das Therapieversagen sind nicht geklärt.	2–3	IIb
Knerr I, 2008 [Knerr et al. 2008 EK IIb-III]	Längsschnittstudie	n = 868	Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes Alter bei Diagnose: 5,9 ± 2,4 J.	Datenerhebung zur Untersuchung des art. Blutdrucks 3 Altersgruppen: 1. präpubertär 2. pubertär 3. postpubertär	1977-2006	<ul style="list-style-type: none">HbA_{1c}BMIArterieller Blutdruck	HbA_{1c} 1. 7,4 ± 1,4 % 2. 7,9 ± 1,3 % 3. 8,4 ± 1,7 % BMI BMI z-Score 1. 0,24 ± 0,73 2. 0,37 ± 0,78 3. 0,60 ± 0,89 Syst. Blutdruck 1. 106 ± 7 mmHg 2. 116 ± 8 mmHg 3. 127 ± 11 mmHg Diastol. Blutdruck 1. 65 ± 6,68 mmHg 2. 68 ± 7 mmHg 3. 72 ± 7 mmHg Zunahme des systolischen und diastolischen Blutdrucks mit steigendem Alter; p < 0,000001 <ul style="list-style-type: none">4 % der präpubertären Pat. mit Blutdruck > 97. %ile13,9 % der postpubertären Pat. mit Blutdruck > 97. %ile sign. Korrelation zwischen HbA _{1c} , BMI z-Score und erhöhtem Blutdruck, p < 0,0001	Schlussfolgerung der Autoren: Kinder mit erhöhtem Blutdruck zeigen auch im Erwachsenenalter höhere Blutdruckwerte. Die Effektivität der frühzeitigen Diagnose des Bluthochdrucks bei Kindern mit Typ-1-Diabetes muss untersucht werden.	3	IIb–III

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patientenmerkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nach- verfol- gung	gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)																																				
Levene, LS, 2004 [Levene et al. 2004 EK III]	Querschnitts- studie aus 18 Praxen in Leicester- shire	n = 1 362 von n = 1 860 eingela- denen (67 % der in den Praxen registr. Diabeti- ker)	Alter: Pat. ab 16 J. 43 % weibl. Diabetestyp: 6,8 % Typ 1 85,2 % Typ 2 8 % unbekannt Ethnizität: 73,8 % weiß 24,2 % indisch 1,9 % andere Raucherstatus: 46,6 % NR 9,7 % Raucher 17,3 % Ex-Raucher 26,5 % k. A. Pat.-merkmale zu nicht untersuchten Patienten differierten nicht!	Keine Intervention, sondern Messen des Mikroalbumins in mind. 2 Morgen- urinproben	–	1. Rate an Pat. mit Mikro- albuminurie (anhand ACR = Albumin-Creatinin- Ratio) 2. Analyse von Kovaria- ten für Mikroalbumi- nurie: <ul style="list-style-type: none">• Diab.-Dauer• Alter• Geschlecht• Ethnizität• DM-Typ• aktuelle Behandlung• Raucherstatus• syst. RR (aus 3 Mess.)• HbA_{1c} (aus 3 Mess.)	1. Rate mit Mikroalbuminurie: (> 2,5mg/mmol Frauen, > 3,5mg/mmol Männer) gesamt: 19,3 % (95 %KI 17,2–21,4) 2. Analyse von Kovariaten: (multiple Regression) <table><tr><td></td><td><i>Odds Ratio</i></td><td><i>95K</i></td></tr><tr><td><i>p</i></td><td></td><td></td></tr><tr><td><i>Alter</i></td><td>0,87</td><td>0,8–0,95</td></tr><tr><td>0,0011</td><td></td><td></td></tr><tr><td><i>Raucher</i></td><td>2,03</td><td>1,26–3,25</td></tr><tr><td>0,0036</td><td></td><td></td></tr><tr><td><i>systRR</i></td><td>1,012</td><td>1,0009–1,022</td></tr><tr><td>0,035</td><td></td><td></td></tr><tr><td><i>HbA_{1c}</i></td><td>1,079</td><td>1,014–1,15</td></tr><tr><td>0,016</td><td></td><td></td></tr><tr><td><i>Insulinth.</i></td><td>1,87</td><td>1,22–2,87</td></tr><tr><td>0,0045</td><td></td><td></td></tr></table> Geschlecht, Ethnizität, Diabetes Typ, Diab.-Dauer. waren n. sign. Zur Sicherheit der Ergebnisse siehe Bemerkungen.		<i>Odds Ratio</i>	<i>95K</i>	<i>p</i>			<i>Alter</i>	0,87	0,8–0,95	0,0011			<i>Raucher</i>	2,03	1,26–3,25	0,0036			<i>systRR</i>	1,012	1,0009–1,022	0,035			<i>HbA_{1c}</i>	1,079	1,014–1,15	0,016			<i>Insulinth.</i>	1,87	1,22–2,87	0,0045			Powerberechnung (95 % KI, Messung mit Unsicherheit von 2 %) hätte n=2000 erfordert! Studie war für Ethnizität nicht gepowert Schlussfolgerung der Autoren: Prävention von Mikroalbuminurie sollte Nichtrauchen, RR-Einstellung und metabolische Kont- rolle umfassen. Weitere ambulante Studien erforder- lich.	3	III
	<i>Odds Ratio</i>	<i>95K</i>																																												
<i>p</i>																																														
<i>Alter</i>	0,87	0,8–0,95																																												
0,0011																																														
<i>Raucher</i>	2,03	1,26–3,25																																												
0,0036																																														
<i>systRR</i>	1,012	1,0009–1,022																																												
0,035																																														
<i>HbA_{1c}</i>	1,079	1,014–1,15																																												
0,016																																														
<i>Insulinth.</i>	1,87	1,22–2,87																																												
0,0045																																														
Margeirsdottir HD, 2008 [Margeirsdot- tir et al. 2008 IIb-III]	Populations- basierte Fallserie/ Ko- hortenstudie	n = 1 658	Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes <i>mittl. Alter:</i> 13,1 J. <i>mittl. Diab.-Dauer:</i> 5,7 J. n = 95 % mit mind. 3 Insulininjektionen/Tag bzw. Insulinpumpe	Datenauswertung zur Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren Fragebogen zu phys. Aktivität und Diät	Daten aus 2004 und 2005	<ul style="list-style-type: none">• Kardiovaskuläre Risikofaktoren• Physische Aktivität und• Diät	Kardiovaskuläre Risikofaktoren <ul style="list-style-type: none">• <i>Rauchen:</i> 2 % aller Pat, mittl. Alter 17,4 J.• <i>Blutdruck:</i> > 90. %ile bei 7 % ; > 95. %ile bei 4 %<ul style="list-style-type: none">• nur 4 % dieser Pat. mit antihypertensiven Maßnahmen• <i>LDL- und HDL:</i> mehr Mädchen mit LDL-Cholesterin > 2,6 mmol/l, p = 0,001 , mehr Jungen mit HDL- Cholesterin < 1,1 mmol/l, p = 0,001• 35 % der Pat. mit LDL > 2,6 mmol/l• 10 % der Pat. mit LDL > 3,4 mmol/l• 2 % der Pat. mit LDL > 4,1 mmol/l<ul style="list-style-type: none">• nur 3 % dieser Pat. mit lipidsenkender Medikation Kein sign. Unterschied zwischen gesättigten und ungesättigten Fettsäuren 86 % der Patienten hatten mind. einen, 45 % mind. zwei und 15 % mind. 3 kardiovaskuläre Risikofaktoren, 2 % hatten 4 oder mehr Risikofaktoren. Häufigste Kombination: 1. HbA _{1c} und LDL erhöht 2. HbA _{1c} erhöht, Typ-2-Diabetes in der Familie 3. HbA _{1c} erhöht, Typ-2-Diabetes und kardiovask. Risikofaktoren in der Familie Physische Aktivität und Diät <i>n = 518</i> mit komplett ausgefülltem Fragebogen Diese Pat. waren sign. älter (p < 0,001) und wiesen einen sign. niedr. HbA _{1c} 0,1 % (p < 0,001) auf.	Schlussfolgerung der Autoren: Die Studie zeigt das häufige Vorkom- men atherogener Risikofaktoren trotz intensivierter In- sulintherapie. Frü- hes und systema- tisches Screening und ggf. Interventi- on sind notwendig.	2–3	IIb-III																																				

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patientenmerkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nach- verfol- gung	gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)
Nathan DM, 2005 [Nathan et al. 2005 EK Ib] Siehe 12.7.1										
Nordwall M; 2006 [Nordwall et al. 2006 EK III]	Retrospektive Fallserie	n = 80	Kinder mit Typ-1-Diabetes <i>mittl. Alter bei Diabetesbeginn:</i> 7,0 J. (1,0–16,1 J.) <i>Diabetesdauer bei follow-up:</i> > 7,5 J. Alle mit intensivierter Insulintherapie	Keine Intervention sondern retrospektive Auswertung der Diagnostik von Komplikationen (1,1993-94; 2,1997-98) Untersuchung während/nach Pubertät (mittl. Alter 20 J.) auf: <ul style="list-style-type: none">Albuminurie (mind. 1 x/J.),Neuropathie (2 x neuro-physiologische Untersuchung -Reflexe, elektrophys. Untersuchung, Vibrationsempfinden)Retinopathie (Funduskopie alle 2 J.)	Retro-spektiv 1993-1998	<ul style="list-style-type: none">Anteil an Pat. ohne Kompl.Rate an NeuropathieRate an RetinopathieRate an Albuminuriemetabolische Kontrolle HbA_{1c}Analyse von Kovariaten für Auftreten von Komplikationen (Diab.-Dauer, HbA_{1c}, Korrelation der Kompl. untereinander)	1. Anteil Pat. ohne Kompl. nach 30 % (n = 24/80) ohne Komplikationen 2. Anteil Komplikationen: a. Neuropathie <ul style="list-style-type: none">hohe Prävalenz:1993–94: n = 291997–98: n = 39Neuropathie nach 8,2 J. Diab.-Dauer (SD 3,5)n = 14/45 mit initial normaler Nervenleitgeschwindigkeit entwickelten Störungen der NLGbei n = 4 verbesserte sich die NLG im follow-upNeuropathie war kein sign. Risikofaktor für die anderen Komplikationen.n = 32 mit Neuropathie ohne andere Komplikationen b. Retinopathie <ul style="list-style-type: none">relativ hohe Prävalenz:n = 18 mit geringgradiger Retinopathie; n = 4 mit prä-/proliferativer Retinopathie c. Albuminurie <ul style="list-style-type: none">geringe Prävalenz:n = 3 mit Mikroalbuminurien = 1 mit Makroalbuminurie 3. HbA_{1c} <ul style="list-style-type: none">mittl. Langzeit-HbA_{1c} 7,3 % (5,2–11,4 %) 4. Komplikationen: Analyse von Kovariaten höheres HbA _{1c} bei Patienten mit Komplikationen; sign. bei Retinopathie und Neuropathie <ul style="list-style-type: none">kein Unterschied in der Diab.-Dauer bei Pat. mit/ohne Komplikationenlängere Diab.-Dauer nur bei Retinopathie	Schlussfolgerung der Autoren: Auch bei intensivierter Insulintherapie seit Diagnosestellung kommt es häufig zu subklinischer Neuropathie, andere diabetische Komplikationen treten seltener auf.	3	III

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patientenmerkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nach- verfol- gung	gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)
Pavlovic MD, 2007 [Pavlovic et al. 2007 EK III]	Fall-Kontroll- studie/Quer- schnittsstudie aus einer Diabetes- ambulanz in Belgrad	n=212 konseku- tive Pati- enten mit Typ-1-Dia- betes und n= 196 Kontrol- len	<i>mittl. Alter:</i> 12,5 J. (2–22 J.) <i>mittl. Diab.-Dauer:</i> 4 J. (1–15 J.) <i>mittl. HbA_{1c}:</i> 9,1 % ± 1,6 % <i>Neuropathie:</i> 7 % <i>Hypertonie:</i> 1,9 % <i>Alter und Geschlechts- gleiche Kontrollen ohne Typ-1-Diabetes</i>	Keine Intervention oder Vergleichsin- tervention, sondern Prävalenzerhebung von Hautmanifesta- tionen	–	Rate und Art der Haut- manifestationen in beiden Gruppen	Auftreten von Hautläsionen gesamt bei Typ-1-Diabetes : 68 % Hauterkrankungen ass. mit Typ-1-Diabetes: 38 % Gesamt in Kontrollgruppe: 35 % I Hautläsionen als Folge des Diabetes oder Infektionen: <i>1. Pilzinfektionen</i> Typ-1-Diabetes Kontr. n= 10 (4,7 %) n= 3 (1,5 %) <i>2. Virale Infektionen</i> Typ-1-Diabetes Kontr. n= 8 (3,7 %) n= 4 (2 %) <i>Bakterielle Infektionen</i> Typ-1-Diabetes Kontr. n= 7 (3,3 %) n= 2 (1 %) <i>Hautreaktionen auf Insulin</i> Typ-1-Diabetes Kontr. n= 6 (2,7 %) n= 0 (0 %) II mit Diabetes assoz. Hauterkrankungen <i>1. Xerosis (erworbene Ichthyosis):</i> Typ-1-Diabetes Kontr. n= 47 (22,2 %) n= 6 (3 %) p< 0,01 <i>2. Necrobiosis lipidica</i> Typ-1-Diabetes Kontr. n= 5 (2,3 %) n= 0 <i>3. Rubeosis</i> Typ-1-Diabetes Kontr. n= 15 (7,1 %) n= 0 <i>4. Diab. Hand</i> Typ-1-Diabetes Kontr. n= 5 (2,3 %) n= 0 III Andere Hauterkrankungen <i>1. Keratosis pilaris</i> Typ-1-Diabetes Kontr. n= 27 (11,7 %) n= 3 (1,5 %) p< 0,01 <i>2. Dermatitis herpetiformis</i> Typ-1-Diabetes Kontr. n= 1 n= 0		2–3	III

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patientenmerkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nach- verfol- gung	gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)																																	
Raile K, 2007 [Raile et al. 2007 EK IIb-III]	Querschnitts- studie- Kohorten- studie	n=27 805 v. 49 027 Pat. ge- samt	Pat. aus 262 Diabetes- zentren in Deutschland und Österreich mit mind. 2 dok. Urintests mit ein- deutigen Resultaten 47,5 % weibl. <i>mittl. Alter:</i> 21,1 J. <i>mittl. HbA_{1c}:</i> 7,99 % <i>mittl. Alter bei ED:</i> 12,9 J. <i>mittl. Diab.-Dauer:</i> 8,3 J.	Keine Intervention, sondern Prävalenz- Erhebung Nephropathie und Analyse Risiko- faktoren aus DPV (Diabetes-Doku- mentationssystem) bis 2/07	-	<ul style="list-style-type: none">• Rate an Normo- , Mikro- und Makroalbuminurie• Anteil antihypertensiver Medikation• Ass. mit Tod• Analyse v. Risikofaktoren	<p>1. Auftreten von Mikro-/ Makroalbuminurie/chron. Nierenversagen mit Dialyse oder nach Nierentransplantation 2/07 (letzter Eintrag): 95,6 % mit Urin o. B. 4,3 % (n= 1 200) mit Urin auffällig. Davon n=919 (76,6 %) Mikroalbuminurie n=52 (4,3 %) Makroalbuminurie n=229 (19,1 %) mit ESRD (end stage renal disease)</p> <p>2. Antihypertensive Medikation</p> <table><tr><td></td><td><i>Normal</i></td><td><i>Mikro Makro/ESRD</i></td></tr><tr><td><i>ACE-H.</i></td><td>4,9 %</td><td>14,7 %</td></tr><tr><td>34,6 %</td><td>p<0,0001</td><td></td></tr><tr><td><i>Ca2+ Ant.</i></td><td>1,0 %</td><td>4,7 %</td></tr><tr><td>21,8 %</td><td>p<0,0001</td><td></td></tr><tr><td><i>Diuretika</i></td><td>1,9 %</td><td>7,0 %</td></tr><tr><td>30,7 %</td><td>p<0,0001</td><td></td></tr><tr><td><i>Betabl.</i></td><td>2,6 %</td><td>7,6 %</td></tr><tr><td>25,6 %</td><td>p<0,0001</td><td></td></tr><tr><td><i>AT1-BI.</i></td><td>0,8 %</td><td>3,1 %</td></tr><tr><td>11,6 %</td><td></td><td></td></tr></table> <p>3. Auftreten von Mikro-/ Makroalbuminurie bzw. ESRD (Kaplan-Meier-Kurven) Nach mittl Diab.-Dauer von 40 J.: 25,4 % mit Mikroalbuminurie 9,4 % mit Makroalbuminurie oder ESRD</p> <p>4. Einfluss von HbA_{1c}: (stratifiziert nach ≤ bzw. > 7,5 %) Pat. mit HbA_{1c}> 7,5 % sign. früher mit Mikro- oder Makroalbuminurie/ESRD (p < 0,0001 bzw. p=0,0042). Differenz wurde nach 10 J. für Mikro- und nach 20 J. für Makroalbuminurie sign.</p> <p>5a. unabhängige Risikofaktoren für Mikroalbuminurie (log. Regression)</p> <ul style="list-style-type: none">• Diab.-Dauer• Dyslipidämie• mittl. HbA_{1c}• RR als kont. Variable• Triglyzeride und LDL als kont. Variable <p>5b. unabhängige Risikofaktoren für Makroalbuminurie:</p> <ul style="list-style-type: none">• Diab.-Dauer• männl. Geschlecht• HbA_{1c}• Hypertonie• Dyslipidämie <p>5c. Risikofaktoren für Entwicklung ESRD bei Makroalbuminurie:</p> <ul style="list-style-type: none">• Diab.-Dauer• HbA_{1c}• männl. Geschlecht• Dyslipidämie <p>Rauchen kein unabhängiger Risikofaktor</p>		<i>Normal</i>	<i>Mikro Makro/ESRD</i>	<i>ACE-H.</i>	4,9 %	14,7 %	34,6 %	p<0,0001		<i>Ca2+ Ant.</i>	1,0 %	4,7 %	21,8 %	p<0,0001		<i>Diuretika</i>	1,9 %	7,0 %	30,7 %	p<0,0001		<i>Betabl.</i>	2,6 %	7,6 %	25,6 %	p<0,0001		<i>AT1-BI.</i>	0,8 %	3,1 %	11,6 %			<p>Schlussfolgerung der Autoren: Ergebnisse sind re- präsentativ, da Pat.- Merkmale nicht von denen der nicht analysierten Pat. abweichen, geben aktuelles Bild der Situation. Anteil Medikation inakzeptabel nied- rig!</p>	2–3	IIb-III
	<i>Normal</i>	<i>Mikro Makro/ESRD</i>																																									
<i>ACE-H.</i>	4,9 %	14,7 %																																									
34,6 %	p<0,0001																																										
<i>Ca2+ Ant.</i>	1,0 %	4,7 %																																									
21,8 %	p<0,0001																																										
<i>Diuretika</i>	1,9 %	7,0 %																																									
30,7 %	p<0,0001																																										
<i>Betabl.</i>	2,6 %	7,6 %																																									
25,6 %	p<0,0001																																										
<i>AT1-BI.</i>	0,8 %	3,1 %																																									
11,6 %																																											

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patientenmerkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nach- verfol- gung	gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)
Scott A, 2004 [Scott et al. 2004 EK III]	Querschnitts- studie	n = 251 von n = 315 gesamt	Neuseel. Pat. aus ländl. Waikato-Distrikt, alle an der Universität behandelt 53,8 % weibl. Ethnizität: n = 212 europäisch n = 27 Maori n = 12 asiatisch Diabetestyp n = 237 Typ 1 (94,4 %) n = 13 Typ 2 mittl. Alter: 16,7 J. mittl. Diab.-Dauer: 7,2 J. mittl. HbA_{1c} (mind. 3): 9,17 % (altersstratifiziert glykämische Kontrolle am besten bei 10–14: 8,7 %)	Keine Intervention, sondern Auswertung der Daten aus der universitären Diabetesambulanz Hamilton	–	I. Typ-1: 1. Ass. glykämische Kontrolle und Therapie 2. Anteil Pat. mit Screening auf Kompl. <ul style="list-style-type: none">• Urintest• Lipidmessung• RR• Funduskopie 3. Rate an Kompl. II. Typ-2: Charakteristika der Gruppe, Therapie, Screening Kompl.	0. Drop out: 20,3 % (n = 64) wegen Umzug, keine Daten in den letzten 3 J. 0.1 Anzahl Klinikkontakte (über 5 J.) a. ambulante Termine; n = 7 063 = 5,6/Pat./J. b. stationäre Aufenthalte; n = 504 = 2/Pat. I. Typ-1-Diabetes (n = 237): (18 Raucher, 5 Ex-Raucher) 1. Glykämische Kontrolle u. Art Therapie: Keine Korrelation 2. Ass. Erkrankungen <ul style="list-style-type: none">• 1,6 % hypothyreot (n = 4), 0,4 % (n = 1) mit zurückliegender thyreotoxischer Episode• 2,4 % (n = 6) mit Zöliakie• 2,4 % (n = 6) mit Depression 3. Screening auf Komplikationen /Anteil an Kompl. <ul style="list-style-type: none">• Screening Mikroalbuminurie Typ1: ≤ 15 J.: 48 % (48/99) > 15 J.: 86,2 % (119/138)• Anteil Proteinurie/Mikroalbuminurie: 15–22 % (n = 18–29/119) z. T. nur 1 x Mess.• 75 % mit Lipidmessung (166/220 Ki. > 10 J.) 54 % LDL > 2,6 mmol/l; 8,4 % LDL ≥ 4,1 mmol/l; 1,8 % mit LDL 3–4 und Risikofaktor (Hypertonie, Rauchen, Mikroalbuminurie); 1 Pat. mit Statin• Anteil RR-Messung ab 16 J.: 97,8 %• Anteil Hypertonie ab 16 J.: 8,1 % (n = 11); syst.RR ≥ 130 mmHg; 7,4 % (n = 10) diast. RR ≥ 80 mmHg• Anteil RR-Messung bis 16 J.: 89 %• Anteil Hypertonie bis 16 J.: 2,2 % syst. RR > 120 mmHg; 3,4 % diast.RR > 70 mmHg• Anteil Pat. mit Funduskopie: 91 %• Anteil Pat. mit Retinopathie: 25 % (n = 10 ‚background‘, n = 5 visusgefährdend)• Anteil Neuropathie: 1 % (n = 3) mit symptomatischer peripherer Neuropathie II. Typ-2-Diabetes (n = 13): <ul style="list-style-type: none">• 7 Maori; 4 Europäer, 2 Asiaten• mittl. Alter: 19,6 J. (14–23 J.)• mittl. Diab.-Dauer: 1,7 J.• alle übergewichtig: mittl. BMI 39, mittl. HbA_{1c}: 8,8 %• 6 nur Diät, 4 nur Metformin• 3 mit Insulin (1 + Metf., 1 + Acarbose)• 38 % (n = 5) mit syst RR > 130 mmHg oder diast. RR > 80 mmHg• 15 % (n = 2) Mikroalbuminurie (1 x ACE-Hemmer)• keiner mit Retinopathie, 46 % gescreent• 33 % mit Hyperlipidämie, 70 % gescreent		3	III

13.7.3 Behandlung diabetesbedingter Langzeitkomplikationen und begleitender Risikofaktoren

c) Leitlinien

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
NMHRC 2005 [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005]	Recommendations and Principles <ul style="list-style-type: none">Type 1 diabetes confers the risk of longterm diabetes microvascular complications.	II	2. DCCT Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of longterm complications in adolescents with insulindependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. <i>Journal of Pediatrics</i> 125:177-188, 1994 20. DCCT Research Group: Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. <i>American Journal of Cardiology</i> 75:894-903, 1995 63. DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. <i>New England Journal of Medicine</i> 329:977-986, 1993	Leitlinie ist als methodisch hochwertig zu bewerten.
	<ul style="list-style-type: none">Families with a child or adolescent with diabetes should be made aware of the potential longterm complications of diabetes as part of their diabetes education. Adolescents should be made aware at a rate appropriate to their maturity.	C	21. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Zeist, Netherlands, Medforum, 2000 122. Australasian Paediatric Endocrine Group: APEG Handbook on Childhood and Adolescent Diabetes. Sydney, Australasian Paediatric Endocrine Group, 1996	
	<ul style="list-style-type: none">Families with a child or adolescent with diabetes should be made aware that long-term good metabolic control reduces the risk of development and progress of complications.	II	2. DCCT Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulindependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. <i>Journal of Pediatrics</i> 125:177-188, 1994 63. DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. <i>New England Journal of Medicine</i> 329:977-986, 1993	
	<ul style="list-style-type: none">Families with a child or adolescent with diabetes should be made aware that other modifiable risk factors for diabetic microvascular complications include higher blood pressure, smoking and dyslipidaemia.	II	2. DCCT Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulindependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. <i>Journal of Pediatrics</i> 125:177-188, 1994 63. DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulinindependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. <i>New England Journal of Medicine</i> 329:977-986, 1993	
	<ul style="list-style-type: none">Screening for retinopathy should be performed annually in adolescents after 2 years of diabetes and after 5 years of diabetes in those who are prepubertal.	C	21. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Zeist, Netherlands, Medforum, 2000 122. Australasian Paediatric Endocrine Group: APEG Handbook on Childhood and Adolescent Diabetes. Sydney, Australasian Paediatric Endocrine Group, 1996	
	<ul style="list-style-type: none">Assessment for retinopathy should be by an observer with special expertise in diabetic eye disease. If stereoscopic fundal photography is used then biennial assessment may be appropriate for those with minimal background retinopathy, diabetes duration of less than 10 years and if the HbA_{1c} is not significantly elevated. If moderately severe retinopathy is present then more frequent review is necessary.	C	42 122. Australasian Paediatric Endocrine Group: APEG Handbook on Childhood and Adolescent Diabetes. Sydney, Australasian Paediatric Endocrine Group, 1996	
	<ul style="list-style-type: none">Clinical examination of the eyes for cataracts should be performed soon after diagnosis, especially if there has been slow or prolonged onset of diabetes.	C	21. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Zeist, Netherlands, Medforum, 2000 122. Australasian Paediatric Endocrine Group: APEG Handbook on Childhood and Adolescent Diabetes. Sydney, Australasian Paediatric Endocrine Group, 1996	

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
	Screening for microalbuminuria should be performed annually in adolescents after 2 years of diabetes and after 5 years of diabetes in those who are prepubertal. Assessment should be either by timed overnight urine collections or a spot urinary albumin/creatinine ratio. If microalbuminuria is found then screening should be more frequent, and other renal investigations undertaken and specific focus should be placed on blood pressure measurements.	C	21. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Zeist, Netherlands, Medforum, 2000 122. Australasian Paediatric Endocrine Group: APEG Handbook on Childhood and Adolescent Diabetes. Sydney, Australasian Paediatric Endocrine Group, 1996	
	In the presence of poor diabetes control, clinical evaluation of peripheral nerve function should occur annually and should as a minimum include: <ul style="list-style-type: none">History (especially of numbness, pain, paraesthesia).Assessment of vibration sensation (by tuning fork or biothesiometer).Assessment of ankle reflexes.Assessment of sensation.	C	122. Australasian Paediatric Endocrine Group: APEG Handbook on Childhood and Adolescent Diabetes. Sydney, Australasian Paediatric Endocrine Group, 1996	
	<ul style="list-style-type: none">Type 1 diabetes frequently results in accelerated atherosclerosis. Good glycaemic control can decrease this risk.	II	295. 20. DCCT Research Group: Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. <i>American Journal of Cardiology</i> 75:894-903, 1995	
	<ul style="list-style-type: none">Blood pressure measurements should be recorded at diagnosis and, if normal, annually. Hypertension should be considered to be present if repeated blood pressure levels are >95th centile for age, gender and height specific normative data.	C	122. Australasian Paediatric Endocrine Group: APEG Handbook on Childhood and Adolescent Diabetes. Sydney, Australasian Paediatric Endocrine Group, 1996	
	<ul style="list-style-type: none">Screening for lipid disorders should begin within 6-12 months of diagnosis of diabetes, and if normal should be performed every 5 years in prepubertal children and every second year in pubertal children.	C	110. American Diabetes Association: Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. <i>Diabetes Care</i> 26:33S, 2003 111. American Diabetes Association: Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents with Diabetes. <i>Diabetes Care</i> 26:2194- 2197, 2003	
ISPAD 2007 [Donaghue et al. 2007]	<ul style="list-style-type: none">Improvement in glycemic control will reduce the risk for onset and progression of diabetes vascular complications (A).	A	4. DCCT RESEARCH GROUP: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. <i>N Engl J Med</i> 1993: 329:977–986. 5. DCCT RESEARCH GROUP: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. <i>J Pediatr</i> 1994: 125: 177–188	Leitlinie ist methodisch als nicht formal konsensbasiert, nicht systematisch evidenzbasiert zu bewerten.
	<ul style="list-style-type: none">Initial eye examination should occur shortly after diagnosis to detect cataracts or major refractive errors that require treatment for binocular vision.	E	k. A.	
	<ul style="list-style-type: none">Screening for retinopathy and microalbuminuria should start from 11 yr with 2 yr of diabetes duration and from 9 yr with 5 yr of duration and after 2 yr of diabetes duration in an adolescent.	E	13. Donaghue KC, Craig ME, Chan AK et al. Prevalence of diabetes complications 6 years after diagnosis in an incident cohort of childhood diabetes. <i>Diabet Med</i> 2005; 22: 711–718.	
	<ul style="list-style-type: none">Minimum assessment for retinopathy should be by ophthalmoscopy through dilated pupils by an experienced observer .	E	k. A.	
	<ul style="list-style-type: none">The frequency of retinopathy screening in general should occur annually but should be more frequently if there are high-risk features for visual loss. For those with duration less than 10 yr, minimal background retinopathy on fundal photography and reasonable glycemic control, biennial assessment by fundal photography, can occur.	E	27. Maguire A, Chan A, Cusumano J et al. The case for biennial retinopathy screening in children and adolescents. <i>Diabetes Care</i> 2005: 28: 509–513.	
	<ul style="list-style-type: none">Laser treatment reduces the rate of visual loss for vision-threatening retinopathy .	A	k. A	
	<ul style="list-style-type: none">Annual screening for microalbuminuria should be undertaken by any of the methods below:<ul style="list-style-type: none">First morning urine samples (AC).Spot urine: ACR.Timed urine collections (AER).Timed overnight urine collections are generally easier for adolescents and are less subject to the effects of exercise and posture.Because of biological variability, two of three consecutive collections should be used as evidence of microalbuminuria. Confounders are exercise and menstrual bleeding.Abnormal screening tests should be repeated, as microalbuminuria may disappear and not be persistent.	n. A.	13. Donaghue KC, Craig ME, Chan AK et al. Prevalence of diabetes complications 6 years after diagnosis in an incident cohort of childhood diabetes. <i>Diabet Med</i> 2005: 22: 711–718.	

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
	<ul style="list-style-type: none">When persistent microalbuminuria is confirmed, screening for retinopathy, neuropathy, and lipid abnormalities is also recommended.	E	k. A.	
	<ul style="list-style-type: none">ACEI are recommended for use in children with hypertension. They have been effective and safe in children in short-term studies but are not safe during pregnancy.	E	28. Soffer B, Zhang Z, Miller K, Vogt BA, Shahinfar S. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. <i>Am J Hypertens</i> 2003; 16: 795–800. 55. National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. <i>Pediatrics</i> 2004; 114 (Suppl. 2): 555–576. 56. Well ST, Frame V, Soffer B et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. <i>J Clin Pharmacol</i> 2002; 42: 870–880.	
	<ul style="list-style-type: none">ACEI or AIIRA agents should be used in patients with persistent microalbuminuria to prevent progression to proteinuria in adolescents.	E		
	<ul style="list-style-type: none">Blood pressure should be measured at least annually. Confirmation of hypertension may be assisted by 24-h ambulatory blood pressure measurements.	E		
	<ul style="list-style-type: none">Blood pressure values should be compared with age-appropriate centile charts. Blood pressure should be maintained at less than the 95th centile for age as in all children with hypertension.	E	55. National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. <i>Pediatrics</i> 2004; 114 (Suppl. 2): 555–576.	
	<ul style="list-style-type: none">Screening for fasting blood lipids should be performed soon after diagnosis (when diabetes stabilized) in all children with type 1 diabetes older than 12 yr. If normal results are obtained, this should be repeated every 5 yr. If there is a family history of hypercholesterolemia, early CVD, or if the family history is unknown, screening should start at 2 yr of age.	E	8. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2003; 26: 2194–2197.	
	<ul style="list-style-type: none">Target level for LDL cholesterol should be lower than 2,6 mmol/L. If interventions to improve metabolic control and dietary changes cannot help reach the target level, statins should be considered, although long-term safety is not established.	E	55. National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. <i>Pediatrics</i> 2004; 114 (Suppl. 2): 555–576.	
	<ul style="list-style-type: none">Cessation of smoking/never initiating smoking will reduce progression of microalbuminuria and CVD.	B	52. Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Pietraszek L, Riis HP, Parving HH. Improved prognosis in type 1 diabetic patients with nephropathy: a prospective follow-up study. <i>Kidney Int</i> 2005; 68: 1250–1257.	

13.8 Assoziierte Autoimmunerkrankungen

13.8.1 Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

- keine aus der Update-Recherche 2004–2007

Zusätzlich zitierte Literatur: Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev 2008; 29:76-131, EK Ib-IV [Biondi et al. 2008 EK Ib-IV]. Systematisch recherchierter Review

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Literaturbelege	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
Systematischer Review	Biondi B, Cooper DS, 2008	systematische Suche in Medline und persönlichen Datenbanken von 1970–4/2007 in englischer Sprache mit Angabe von Suchbegriffen	<ul style="list-style-type: none">• Prävalenz und Progression von subklinischen Schilddrüsenerkrankungen• globales klinisches Risiko und prognostische Implikationen• Risiko unbehandelter subklinischer Schilddrüsenerkrankung in Bezug auf das Patientenalter• Benefit des Ausgleichs der Schilddrüsenhormone• optimale Behandlung mit Algorithmus	<p>N. Treatment of subclinical hypothyroidism</p> <p>Whether to treat SHypo remains a dilemma (345, 346). Most clinicians treat SHypo patients who have a serum TSH concentration above 10 mIU/liter, whereas opinions differ about the management of mild disease in which TSH ranges between 4, 5 and 10 mIU/liter, especially in elderly asymptomatic patients. Some endocrinologists support the idea that treatment is indicated in patients with SHypo, even those with a mild TSH increase, in the presence of risk factors (1, 8, 347), whereas others believe that treatment is seldom necessary (6, 9, 348).</p> <p>A panel of 13 experts (eight had expertise in thyroid disease, and eight had expertise in cardiology, epidemiology, biostatistics, evidence-based medicine, health service research, general internal medicine and clinical nutrition) was convened to propose evidence-based guidelines for the diagnosis, treatment, and screening of SCTD (6). The panel concluded that there was not sufficient evidence to recommend routine treatment for patients with TSH between 4,5 and 10 mIU/liter and suggested that patients be monitored at 6- to 12-month intervals. Although dyslipidemia was considered proven only in patients with TSH above 10 mIU/liter, treatment was recommended in patients with TSH above 10 mIU/liter because of their high rate of progression to overt hypothyroidism (6). The three societies that sponsored the consensus panel (the American Association of Clinical Endocrinologist, The Endocrine Society, and the ATA) considered the recommendations against treatment and screening inappropriate because they were based on a lack of evidence for benefit rather than evidence for a lack of benefit (5). The three societies recommended routine treatment of patients with SHypo who had serum TSH levels of 4,5–10 mIU/liter. Moreover, measurement of anti-TPO antibodies was deemed useful in predicting the risk of developing overt hypothyroidism or associated autoimmune disease.</p> <p>The factors that influence a clinician's decision to treat SHypo were evaluated in 539 patients whose serum TSH was between 5,1 and 10 mIU/liter (349) T4 therapy was prescribed in 39 % of patients with TSH levels between 5,1 and 10 mIU/liter. Among these, patients with thyroid-positive autoantibodies, those with higher TSH values, and those with lower FT4 were more likely to receive T4 replacement therapy. Younger patients (31–50 yr) were more likely to be treated than older patients (61–80 yr) (349).</p> <p>It seems reasonable to treat symptomatic patients, those with cardiovascular risk factors, pregnant women, patients with goiter and a positive thyroid antibody test, and subjects with ovulatory dysfunction and infertility because there is evidence of the potential reversibility of these dysfunctions associated with mild thyroid failure (1, 123, 346, 347).</p>	345. Ringel MD, 2005 346. Cooper DS, 2004 1. Cooper DS, 2001 8. McDermott MD, 2001 347. Biondi B, 2004 6. Surks MII, 2004 9. Chu JW, 2001 348. Helfand M, 2004	1+–4	Ib–IV

b) Einzelstudien

Zusätzlich zitierte Literatur:

- Fröhlich-Reiterer EE, Hofer S, Kaspers S, Herbst A, Kordonouri O, Schwarz HP, Schober E, Grabert M, Holl RW. Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus-data from a German/Austrian multicentre survey. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:546-53, EK III [Fröhlich-Reiterer et al. 2008 EK III]
- Holl RW, Bohm B, Loos U, Grabert M, Heinze E, Homoki J. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Effect of age, gender and HLA type. *Horm Res* 1999; 52:113-8 [Holl et al. 1999]
- Lewis HM, Renaula TL, Garioch JJ, Leonard JN, Fry JS, Collin P, Evans D, Fry L. Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996; 135:363-7, EK IIa [Lewis et al. 1996 EK IIa]
- Lewis NR, Logan RF, Hubbard RB, West J. No increase in risk of fracture, malignancy or mortality in dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:1140-7 [Lewis et al. 2008]

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten- merkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nachver- folgung	gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)
Diabetes mellitus Typ 1 (DM T1) und SD-Erkrankung										
Karges B, 2007 [Karges et al. 2007 EK Ib]	RCT	n=30 von n= 89 eligi- ble (14,5 %) aus einer konseku- tiven Serie von 611 Patienten mit Typ-1-Diabe- tes zwischen 1/2002 und 12/2003	Alle mit T1D+ pos. Antikörpern+fT4/TSH o. B. <i>mittl. Alter:</i> 12,7 ±2,0 LT4 13,9 ±2,1 oT4 <i>mittl. Diab.dauer:</i> 6,0 J. beide <i>mittl. Laborwerte</i> pro Gruppe: TSH: 2,5/2,4 fT4: 14,1/14,2 HbA _{1c} : 6,4/6,8 SD-Vol.: 2,7/2,6 Alle n. sign. unter- schiedlich	n = 16 mit LT4 für 2 J. versus n = 14 nur Beobach- tung bei positiven Autoantikörpern + fT4 o.B. Intention to treat Analyse	30 Monate	SD-Volumen n. 24 und 30 Monaten Sekundäre End- punkte: <ul style="list-style-type: none">• Rate an Hypo- thyroiden (TSH > 6,0 oder fT4 < der Norm)• AK-Konzentration (TPOAb und TgAb) Beide nach 24 und 60 Monaten	Veränderung des SD-Volumens LT4-Gruppe: -0,60 ± 2,2 Beobachtungsgruppe: + 1,1 ± 1,9 p = 0,02 Sekundäre Endpunkte: Auftreten von Hypothyreose Keine sign. Änderungen über die Zeit oder zwischen den Gruppen bei den SD-Werte oder TSH Rate an Hypothyreosen 9,3 % (3 in LT4 Gruppe, 4 in Beobachtungsgruppe) Veränderung der AK-Konzentration Rückgang für TPoAb und TgAb in beiden Gruppen n. sign. unterschiedlich	Schlussfolgerung der Autoren: Ergebnisse stützen die klinische Nütz- lichkeit von LT4 in einer nicht TSH-sup- primierenden Dosis zur Kropfprophyla- xe, diese Dosis ist nicht Antikörper- supprimierend Bemerkung ÄZQ: Sehr gut dokumen- tierter RCT, aller- dings unterpowert. Studie war nicht dafür gepowert, Unterschiede bei 2 und 3 zu entde- cken.	1-	Ib

13.8.2 Diagnostik und Therapie der Zöliakie

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

- keine

b) Einzelstudien

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten-merkmale	Intervention/ Vergleichs-intervention	Nachver-folgung	gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
II Zöliakie										
Fröhlich-Rei-terer C. et al. 2008	Registeraus-wertung	n= 31 104	Pat. < 18J. mit Typ-1-Diabetes aus 177 Zentren	keine Intervention, sondern Erhebung der Häufigkeit für ein Zöliakiescreening	–	<ul style="list-style-type: none">Prozentsatz auf Zöliakie und Schilddrüsener-krankungen gescreenter Patienten zu 2 Zeitpunkten (1995 und 2006) und gesamt und Screening-MethodeAnteil positiver Tests	1. Zöliakie-Screening: 16994 Patienten gesamt (55 %) mind. 1 x gescreent <ul style="list-style-type: none">1995: 44 %2006: 68,6 % <i>Jährliches Screening:</i> <ul style="list-style-type: none">1995: 11,9 %2006: 43,6 % 11 % mit positiven Ak (Transglutaminase und/oder Endomysium) Patienten mit positiven Ak signifikant jünger bei Diabetesbeginn und mit längerer Diabetesdauer (p < 0,001). 2. Schilddrüsen-Screening: <ul style="list-style-type: none">62 % Patienten gesamt mind. 1 x gescreent15 % mit positiven Thyroid Ak1995: 62,6 %2006: 72,9 % <i>Jährliches Screening</i> <ul style="list-style-type: none">1995: 5,9 %2006: 48,9 %		3	III
Hansen D, 2006 [Hansen et al. 2006 EK IIa]	Bevölkerungs-bezogene Kohortenstudie (vorher/nachher)	n = 33 mit Zöli-akie von n = 269 mit Typ-1-Diabetes von einer Gesamt-zahl von 303 Typ-1-Diab. < 16 in der Region	<i>mittl. Alter:</i> 10,9 (1,5–16,0) <i>mittl. Diab.-Dauer:</i> 3,1 J. (0,1–14,5) 5 waren bereits mit Zöliakie diagnostiziert und hatten GFD	Spezielle glutenfreie Diät (GFD) versus keine spezielle glu-tenfreie Diät (vorher/nachher-Ver-gleich) für n = 31, 2 symptomfreie Kinder machten keine Diät.	2 J. alle 3 Mo.	<p>Prävalenz und Be-funde Zöliakie bei dänischen Kindern mit Typ-1-Diabetes anhand sens. pos. spez.Antikörper (nach entspr. Anamnese) und pos. duodener Biopsie</p> <p>Klinischer Effekt glutenfreier Diät bei Zöliakie:</p> <ul style="list-style-type: none">GrößeGewichtHbSerum-EisenHbA_{1c}	Prävalenz Zöliakie: 12,3 % CI 8,6–16,9 n = 33 (in einer Region mit 24 % der dänischen Bevölkerung und 269 untersuchten Pat. mit Typ-1-Diabetes < 16 J. –(89 % aller Typ-1-Diabetes < 16 in der Region) – Diagnose anhand partieller oder totaler villöser Atrophie Weitere Befunde: <ul style="list-style-type: none">Alter bei Diabetesdiagnose bei Zöliakie sign. jünger (p = 0,042)sign. geringerer Größen-Score (p < 0,001) und Gewichts-Score (p < 0,002)15 % hatten keine klin. SymptomeHLA DQ2 in 85 %HLA DQ8 in 36 %beide in 24 % Klinische Effekte GFD: <ul style="list-style-type: none">kein Ak-Nachweis mehr: 77,5 %Beschwerdebesserung bei fast allen, die vorher Symptome hattensign. Verbesserung Gewichtsscore (p = 0,002)Verbesserung Größenscore, nicht stat. sign. (p = 0,073)sign., wenn nur Pat. < 14 J. bei Beginn eingeschlossen wurden (p < 0,036)sign. Verbesserung des Hb (p = 0,001)sign. Verbesserung Serumeisen (p = 0,012)Verbesserung Serumfolsäure, aber nicht stat. sign. p = 0,076)keine Änderung des HbA_{1c} Bei Biopsie nach 2 J. (n = 18) bei 14 Normalisierung der intest. Mukosa (77,8 %), bei 4 nicht, diese hielten die Diät nicht gut ein.	Schlussfolgerung der Autoren: Höchste bisher nachgewiesene Prävalenz von Zöliakie bei Typ-1-Diabetiker-Kindern in Europa. Empfehlen Zöliakie-Screening bei Typ-1-Diabetes bei guten Effekten der Diät.	2+	IIa

c) Leitlinien

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
NHMRC 2005 [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005]	Recommendations and Principles <ul style="list-style-type: none">Monitoring of growth and development and the use of growth charts is a very important part of ongoing care of children and adolescents with type 1 diabetes.	C	45. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Zeist, Netherlands, Medforum, 2000	Leitlinie ist als methodisch hochwertig zu bewerten.
	<ul style="list-style-type: none">Screening of thyroid function by Thyroid Stimulating Hormone (TSH) every 2 years is recommended in asymptomatic individuals without a goitre or in the absence of thyroid autoantibodies. More frequent assessment is indicated otherwise.	C	59. Australasian Paediatric Endocrine Group: APEG Handbook on Childhood and Adolescent Diabetes. Sydney, Australasian Paediatric Endocrine Group, 1996 45. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Zeist, Netherlands, Medforum, 2000	
	<ul style="list-style-type: none">Screening for coeliac disease should be carried out around the time of diagnosis and every 2–3 years thereafter. More frequent assessment is indicated if the clinical situation suggests the possibility of coeliac disease.Although the benefits of a gluten-free diet have not been proven in those with type 1 diabetes detected to have coeliac disease on routine screening, these children should be referred to a paediatric gastroenterologist and on confirmation of the diagnosis receive support from a paediatric dietitian with experience in gluten-free diets.	C C	NSW Health Department: Principles of Care and Consensus Guidelines for the Management of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. 1998 59. Australasian Paediatric Endocrine Group: APEG Handbook on Childhood and Adolescent Diabetes. Sydney, Australasian Paediatric Endocrine Group, 1996 60. National Institute for Clinical Excellence. Type 1 Diabetes (Childhood): Diagnosis and Management of Type 1 Diabetes in Children and Young People. 2004. 57. Saukkonen T, Vaisanen S, Akerblom HK, Savilahti E, Childhood Diabetes in Finland Study Group.: Coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: a study of growth, glycaemic control, and experiences of families. Acta Paediatrica 91:297-302, 2002 63. Acerini CL, Ahmed ML, Ross KM, Sullivan PB, Bird G, Dunger DB: Coeliac disease in children and adolescents with IDDM: clinical characteristics and response to gluten-free diet. Diabetic Medicine 15:38-44, 1998 59. Australasian Paediatric Endocrine Group: APEG Handbook on Childhood and Adolescent Diabetes. Sydney, Australasian Paediatric Endocrine Group, 1996 74. Ambler G, Barron V, May C, Ambler E, Cameron F: Caring for Diabetes in Children and Adolescents. A parent's manual. Sydney, Combined Children's Diabetes Services of NSW, 2001	
ISPAD 2006/2007 [Kordonouri et al. 2007]	Recommendations <ul style="list-style-type: none">Monitoring of growth and physical development and the use of growth charts is an essential element in the continuous care of children and adolescents with T1DM.Screening of thyroid function by analysing circulating TSH and antibodies is recommended at the diagnosis of diabetes and, thereafter, every second year in asymptomatic individuals without goitre or in the absence of thyroid autoantibodies. More frequent assessment is indicated otherwise.Screening for coeliac disease should be carried out at the time of diagnosis and every second year thereafter. More frequent assessment is indicated if the clinical situation suggests the possibility of coeliac disease or the child has a first-degree relative with coeliac disease.Children with T1DM detected to have coeliac disease on routine screening should be referred to a paediatric gastroenterologist and on confirmation of the diagnosis should receive support from a paediatric dietician with experience of gluten-free diets.Routine clinical examination should be undertaken for skin and joint changes. Regular screening by laboratory or radiological methods is not recommended. There is no established therapeutic intervention for lipodystrophy, necrobiosis lipoidica or LJM.	E E E E	Bei den Empfehlungen keine Literatur angegeben, ggf. im Hintergrundtext einsehen.	Leitlinie ist methodisch als nicht formal konsensbasiert, nicht systematisch evidenzbasiert zu bewerten.

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2005 [Hill et al. 2005 EK III]	Who to test: <ul style="list-style-type: none">It is recommended to that CD (coeliac disease) be an early diagnosis in the differential diagnosis of children with persistent diarrhea, particularly in diarrhea with failure to thrive (FTT).It is recommended that CD be considered in the differential diagnosis of children with other gastrointestinal symptoms.Testing is recommended for children with nongastrointestinal symptoms of CD.Testing is also recommended for asymptomatic children who have conditions associated with CD (type 1 diabetes mellitus...). It is recommended that testing...begin around 3 years of age provided they have had an adequate gluten-containing diet for at least one year before testing.	n. a.	Bei den Empfehlungen wurde keine Literatur zitiert, nur im Hintergrundtext.	Leitlinie ist methodisch systematisch evidenzbasiert zu bewerten, allerdings sind keine Evidenz- und Empfehlungsgraduierung erfolgt.
	How to test: <ul style="list-style-type: none">Based on the current evidence and practical considerations (...), measurement of IgA-Antibody to TTG is recommended for initial testing.The use of AGA IGA and AGA IgG is no longer recommended for detecting CD.In individuals with known IgA deficiency and symptoms suggestive of CD, testing with TTG IgG is recommendedEven when serological cases are negative, in children with chronic diarrhea or FTT and in those belonging to a group of risk (...) who have symptoms...an intestinal biopsy can be helpful ...It is recommended that confirmation of the diagnosis of CD require an intestinal biopsy in all cases.	n. a.		
	Who to treat: <ul style="list-style-type: none">Treatment with GFD is recommended for all symptomatic children with intestinal histopathologic abnormalities that are characteristic of CD.Treatment with a GFD is also recommended for asymptomatic children who have a condition associated with CD and characteristic histological findings on...biopsy.In patients with type 1 diabetes who otherwise have no symptoms associated with CD, there is little evidence to demonstrate that GFD improves their diabetes in short term. The intermediate and longterm benefits to diabetes care of treating such patients are not known.	n. a.		
	How to treat? <ul style="list-style-type: none">A GFD for life remains the only scientifically proven treatment available for symptomatic individuals with CD.It is recommended that treatment be strated only after diagnosis has been confirmed by intestinal biopsy...The Guideline Committee endorses the recently published American Dietetic Association Guidelines for the treatment of CD.	n. a.		
	How to monitor? <ul style="list-style-type: none">It is recommended that children with CD be monitored with periodic visits for assessment of symptoms, growth, physical examination and adherence to GFD.There is little evidence on the most effective means of monitoring...Measurement of TTG is recommended after 6 months of treatment.Measurement of TTG is also recommended in individuals with persistent or recurrent symptoms at any time...In asymptomatic patients, measurement of TTG at intervals of 1 year or longer may serve as a monitor of adherence.	n. a.		

13.9 Andere Diabetesformen

13.9.1 Typ-2-Diabetes

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

in Update-Recherche keine systematischen Reviews

zusätzlich zitierte Literatur:

- Kempf K, Rathmann W, Herder C. Impaired glucose regulation and type 2 diabetes in children and adolescents. Diabetes Metab Res Rev 2008; 24:427-437 (Systematischer Review) EK III siehe 12.2 [Kempf et al. 2008 EK IIb-III]

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patientenmerkmale	Intervention/ Vergleichsintervention	Nachverfolgung	gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
Zu Adipositas										
Kurth BM, 2007 [Kurth et al. 2007 EK III]	Querschnittsstudie, Bundesgesundheitsurvey KIGGS	n = 17641	Kinder und Jugendliche von 0–17 J. aus 167 Städten der BRD 49 % Mädchen 15,9 % Kinder von 0–3 J. Erhebungszeitraum: 5/03–5/06	Keine Intervention/ Vergleichsintervention, sondern Vergleich der erhobenen Daten mit aktuellen Referenzdaten (von Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kinder- und Jugendalter) zur Klassifizierung von Übergewicht und Adipositas und mit historischen Vergleichsdaten von 1985–99	–	1. Körpergewicht, Größe, jeweils standardisiert gemessen, BMI Anteil Unter- (<3. %ile), Normal- oder Übergewicht (>90. –97. %ile) bzw. Adipositas (>97 %ile) stratifiziert nach Alter 2. Vergleich der BMIs mit Daten aus Surveys 1985–99	1. Anteil übergewichtige Kinder/Jugendliche in % <i>Gesamt.:</i> Männl.: 8,8 (8,0–9,7) Weibl.: 8,5 (7,9–9,2) <i>3–6 J.</i> Männl.: 6,4 (5,2–7,9) Weibl.: 6,0 (5,1–7,1) <i>7–10 J.</i> Männl.: 8,9 (7,6–10,4) Weibl.: 9,0 (7,6–10,7) <i>11–13 J.</i> Männl.: 11,3 (9,7–13,1) Weibl.: 11,6 (9,8–13,7) <i>14–17 J.</i> Männl.: 9,0 (7,8–10,4) Weibl.: 8,1 (6,7–9,7) 2. Anteil adipöse Kinder/Jugendliche in % <i>Gesamt:</i> Männl.: 6,3 (5,6–7,0) Weibl.: 6,4 (5,8–7,1) <i>3–6 J.</i> Männl.: 2,5 (1,8–3,3) Weibl.: 3,3 (2,4–4,5) <i>7–10 J.</i> Männl.: 7,0 (5,8–8,3) Weibl.: 5,7 (4,7–6,9) <i>11–13 J.</i> Männl.: 7,0 (5,6–8,7) Weibl.: 7,3 (5,9–9,0) <i>14–17 J.</i> Männl.: 8,2 (7,0–9,5) Weibl.: 8,9 (7,5–10,4) 3. Vergleich BMI mit früheren Surveys Erhöhung v. a. im oberen Perzentilenbereich, (100. %ile jetzt im Alter von 18 bei BMI 32 kg/m², früher bei ca. 27 kg/m²) aber auch 50. %ile höher.	Bundesweiter Survey, detaillierte Darstellung der Ist-Situation, kein detaillierter Vergleich mit historischen Daten.	3	III
Reinehr T, 2007 [Reinehr et al. 2007 EK III]	Kohortenstudie/ Fallserie		Übergewichtige Kinder und Jugendliche Alter zwischen 6–16 J.	Messung des SDS-BMI (standard deviation score BMI) Vierteljährlich im 1. Jahr und einmal im Jahr über drei J. bei Kindern die an einjähriger ambulanter Intervention teilnahmen (Sport, Schulung zur Ernährung, Verhaltenstherapie in den drei ersten Monaten; individuelle psychologische Betreuung in Monat 4–9).	3 J.	<ul style="list-style-type: none">Reduktion ÜbergewichtSDS-BMI	Reduktion Übergewicht n = 131 (77 %) mit Gewichtsreduktion zum Ende der Intervention n = 122 (66 %) mit Gewichtsreduktion zum Ende des Follow Up SDS-BMI <ul style="list-style-type: none">mittl. Reduktion im Vergleich zur baseline war:a) am Ende der Intervention: 0,41 [95 % CI 0,37–0,46]b) nach 1 J.: 0,40 [95 % CI 0,34–0,46]c) nach 2 und 3 J.: 0,41 [95 % CI 0,33–0,48]sign. Reduktion des SDS-BMI in den ersten drei Monaten , p < 0,001sign. Korrelation zw. Reduktion des SDS-BMI in den ersten drei Monaten und Reduktion nach 3 J., p < 0,001keine sign. Korrelation zw. Gewichtsreduktion und Geschlecht, Alter, elterlichem Alter und BMIje größer der SDS-BMI zu Beginn der Intervention, desto größer die Reduktion nach 3 J.	Schlussfolgerung der Autoren: Die Teilnahme an der Intervention „Obeldicks“ über ein Jahr führte zu einer auch drei J. nach Beendigung der Intervention noch bestehenden Reduktion des Übergewichts. Motivation der Probanden war grundlegend für den Erfolg der Intervention.	2–3	IIb–III

b) Einzelstudien

Zusätzlich zitierte Literatur:

- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359:1577-89, EK Ib [Holman et al. 2008 EK Ib]
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346:393-403, EK Ib [Knowler et al. 2002 EK Ib]
- Kurth BM, Schaffrath RA. Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007; 50:736-43, EK III [Kurth et al. 2007 EK III]
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso

- M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344:1343-50, EK Ib [Tuomilehto et al. 2001 EK Ib]
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352:837-53, EK Ib [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998b EK Ib]
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352:854-65, EK Ib [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998a EK Ib]

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten-merkmale	Intervention/ Vergleichs-intervention	Nachver-folgung	gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
Reinehr T, 2007 [Reinehr et al. 2007 EK III]	Kohorten-studie	n = 142 (Drop-outs: 28 mit starkem Übergewicht)	Übergewichtige Kinder Alter: 6–15 J.	3 Gruppen 1. Einmalige Schulung (n = 66) 2. Schulungsprogramm über 1 J. lang (n = 81) 3. keine Intervention (n = 100)	2 J.	BMI	BMI <ul style="list-style-type: none">Kein sign. Unterschied nach follow up in Gruppe 1. und 3.sign. Abnahme des BMI in Gruppe 2. p < 0,001	Schlussfolgerung der Autoren: Ein längerfristiges Training, durchgeführt von Spezialisten ist notwendig, um eine Gewichtsreduktion zu erzielen.	2+	Ila
Studien zu Diabetes: 1. RCTs										
Gottschalk M, 2007 [Gottschalk et al. 2007 EK Ib]	RCT	n = 285 randomisiert, n = 263 Auswertbar für efficacy = intention to treat-Population n = 132 Glimperid n = 131 Metformin n = 210 beendeten die Studie (103 Glimperid, 107 Metformin)	Ju. Typ-2-Diabetespatienten mit inadäquater Diabeteskontrolle trotz Diät und/oder Sport und oraler Monotherapie <i>mittl. Alter:</i> 13,8 ± 2,3 J. <i>mittl. BMI:</i> 31,6 kg/m² <i>mittl. HbA_{1c}:</i> 8,53 % 2/3 der Patienten in beiden Gruppen waren weiblich	Randomisierung in 2 Gruppen: Glimperid (1–8 mg einmal täglich) Metformin (500–1000 mg 2 x täglich) für 24 Wochen	26 Wo.	<ul style="list-style-type: none">HbA_{1c}BlutzuckerLDLHDLTriglycerideBMIKörpergewichtKlinisch relevante Hypoglykämie: Glukose < 70 mg/dl (3,9 mmol/l)Schwere Hypoglykämie: Glukose ≤ 36 mg/dl (≤ 2,0 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none">sign. Senkung des HbA_{1c} in beiden Gruppen nach 12 und 24 Wochen: Glimperid nach 12 Wochen: HbA_{1c} -0,69 % p < 0,05 Glimperid nach 24 Wochen: HbA_{1c} -0,70 % p < 0,05 Metformin nach 12 Wochen: HbA_{1c} -0,76 % p < 0,05 Metformin nach 24 Wochen: HbA_{1c} -0,85 % p < 0,05HbA_{1c} < 7,0 %: bei 42,4 % der Glimperidgruppe; bei 48,1 % der Metformingruppe n.s.keine sign. Unterschiede beim Nüchternblutzucker in beiden Gruppen zu Beginn und am Ende der Studiekeine sign. Unterschiede beim Lipidprofil in beiden Gruppen zu Beginn und am Ende der Studie BMI: Glimperid 0,26 kg/m² Metformin - 0,33 kg/m² (p = 0,003) Körpergewicht: Glimperid +1,97 kg Metformin +0,55 kg (p = 0,005) Hypoglykämie: Glimperid 4,9 % der Teilnehmer Metformin 4,2 % der Teilnehmer eine schwere Hypoglykämie in jeder Gruppe	Schlussfolgerung der Autoren: Glimperid reduziert wie Metformin den HbA _{1c} , jedoch unter größerer Zunahme des Gewichts, bei vergleichbarer Sicherheit in den 24 Behandlungswochen.	1+	Ib
Holman RR, 2008 [Holman et al. 2008 EK Ib]	Post-Trial Monitoring von RCT	n = 3277 (n = 1525 bis Ende des follow up)	Patienten mit Typ-2-Diabetes Alter zw. 25 und 65 J.	<ul style="list-style-type: none">RCT: Konventionelle vs. intensivierete InsulintherapiePost-Trial-Monitoring: Untersuchung der Langzeitwirkung von intensiver Insulintherapie auf metabolische Kontrolle, mikro- und makrovaskuläre Komplikationen 1. n = 1010, mit Insulin/ Sulfonylharnstoff 2. n = 379, konventionelle Therapie, mit Diät 3. n = 136, intensive Therapie mit Metformin	10 J.	<ul style="list-style-type: none">Diabetesbezogene KomplikationenHbA_{1c}	HbA_{1c} Unterschiede zwischen den Gruppen verloren sich nach 1 J. Follow up Risikoreduktion diabetesbezogener Komplikationen (Gruppe 1.) <ul style="list-style-type: none">persistierende Risikoreduktion nach 10 J. Follow up für alle diabetesbezogenen Komplikationen, p = 0,04persistierende Risikoreduktion nach 10 J. Follow up für MI, p = 0,01persistierende Risikoreduktion nach 10 J. Follow up für Tod jeder Ursache, p = 0,007 Risikoreduktion diabetes-bezogener Komplikationen (Gruppe 3.) <ul style="list-style-type: none">persistierende Risikoreduktion nach 10 J. Follow up für alle diabetesbezogenen Komplikationen, p = 0,01persistierende Risikoreduktion nach 10 J. Follow up für MI, p = 0,005persistierende Risikoreduktion nach 10 J. Follow up für Tod jeder Ursache, p = 0,002	Schlussfolgerung der Autoren: Trotz des frühen Verlustes der Unterschiede in der metabolische Kontrolle, blieb eine Reduktion von mikrovaskulären Risiken und Notfallrisiken bestehen. Ein anhaltender Effekt von Metformin bei übergewichtigen Patienten konnte beobachtet werden.	1+	Ib

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten- merkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nachver- folgung	gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)
Lindström J, 2006 [Lindstrom et al. 2006 EK Ib]	RCT	172 Män- ner, 350 Frauen	übergewichtig, Glukoseintoleranz	intensive Lebensstil- intervention	7 J. (3 J. post intervention follow up)	Inzidenz Diabetes, Körpergewicht, körperliche Aktivität, Aufnahme mit der Nahrung von: <ul style="list-style-type: none">• Fett• gesättigten Fetten• Ballaststoffen	Interventionsgruppe: Inzidenz Diabetes: 4–3 pro 100 Personenjahre mittl. Körpergewicht: 83,1kg körperlich Aktive: 86 % Aufnahme mit der Nahrung von: <ul style="list-style-type: none">• Fett: 31 %• gesättigten Fetten: 12 %• Ballaststoffen: 13,6g/1 000kcal Kontrollgruppe: Inzidenz Diabetes: 7–4 pro 100 Personenjahre mittl. Körpergewicht: 84,0kg körperliche Aktive: 71 % Aufnahme mit der Nahrung von: <ul style="list-style-type: none">• Fett: 33 %• gesättigten Fetten: 14 %• Ballaststoffen: 12,6 g/1 000 kcal	Lebensstilinterventi- on bei hohem Risiko für Typ-2-Diabetes ergab nachhaltige Lebensstiländerun- gen und Verringerung der Diabetesinzidenz auch nachdem indi- viduelle Lebensstil- beratung beendet war.	1+	Ib
2. Kohortenstudien/Fall-Kontrollstudien, Fallserien										
Schober E, 2005 [Schober et al. 2005 EK III]	Längsschnitt- studie	n = 25 706	Kinder und Jugendli- che mit Diabetes Alter: < 20 J.	Datenauswertung zur Beurteilung der Präva- lenz von Typ-2-Diabetes bei Pat. < 20 J.	1991–2005	• Typ-2-Diabetes	Typ-2-Diabetes <ul style="list-style-type: none">• n = 227 (1 %) mit Typ-2-Diabetes• sign. älter und öfter weibliche Pat. als bei Typ-1-Diabetes, p < 0,01• höhere Prävalenz Dyslipidämie, 43 % vs. 24 %, p < 0,01)• höhere Prävalenz Hypertension, 28 % vs. 10 %, p < 0,01)• > 25 % insulinbehandelt• Anstieg der Typ 2 DM Diagnosen v.a. in Altersgruppe > 10 J.,<ul style="list-style-type: none">• 1996: 0,8 %,• 2003: 3,3 %; p < 0,001	Schlussfolgerung der Autoren: Kinderärzten muss bewusst sein, dass Typ-1-Diabetes nicht die einzige Diabetes- form im Kindesalter ist. Bei übergewich- tigen Kindern mit positiver Familien- anamnese für Typ- 2-Diabetes und Mädchen, sollte dies besonders berück- sichtigt werden.	3	III
Eppens M, 2006 [Eppens et al. 2006 IIb]	Querschnitts- studie, Fallserie	n = 331 aus 56 Zentren Australi- ens und verschie- denen Ländern Asiens (West- Pazifik- Region)	Alle Patienten mit Typ-2-Diabetes mind. 12 Mo. und < 18 J. <i>mittl. Alter:</i> 14,9 J. (13,2–16,4 J.) <i>mittl. Diab.-Dauer:</i> 2,3 J. (1,4–3,6 J.) <i>mittl. Alter bei Diabetesbeginn:</i> 12,0 J. (10,7–13,5 J.) <i>mittl. HbA_{1c}:</i> 7 % (5,9–9,9 %) HbA _{1c} > 7,5 % in 40 % der Patienten 41 % übergewichtig 32 % adipös 38 % mit Acanthosis nigricans	Erhebung und Aus- wertung der metabo- lischen Kontrolle, der Komplikationsrate und des Diabetesmanage- ments bei jugendlichen Patienten mit Typ-2- Diabetes	–	• HbA _{1c} • Blutzucker • Blutdruck • Mikroalbuminurie • Bluthochdruck	<ul style="list-style-type: none">• Höhere Insulindosis war mit höherem HbA_{1c} assoziiert (p < 0,0001)• Regelmäßige häusliche Blutzuckermessung war mit niedrigerem HbA_{1c} assoziiert (p = 0,005)• Blutzuckermessung wurde von 65 % der Patienten durchgeführt (Bereich von 33–96 % zwischen den Ländern)• 25 % der Patienten hielten Diät oder hatten gar keine Therapie (Bereich von 0–53 % zwischen den Ländern)• 49 % nahmen orale Antidiabetika.• 11 % nahmen Insulin.• 15 % nahmen orale Antidiabetika und Insulin.• Screening auf Mikroalbumin bei 80 % der Pat. (hohe Variabilität zwischen den Ländern), 8 % der Patienten hatten eine Mikroalbuminurie• 24 % hatten Bluthochdruck• 4 % der Patienten erhielten eine antihypertensive Therapie• Das Risiko für Bluthochdruck stieg mit dem BMI (p < 0,0001)	Schlussfolgerung der Autoren: Das Management von Kindern und Jugendlichen mit Typ- 2-Diabetes variiert erheblich in der west- pazifischen Region. Hypertension und Mikroalbuminurie werden regelmäÙig, aber nicht grund- sätzlich diagnostiziert und behandelt. Wei- tere Untersuchungen über den natürlichen Verlauf und Risikofak- toren für Komplika- tionen bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes sind unterstützend nötig um evidenzbasierte Leitlinien zur Behand- lung zu entwickeln.	3	III

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten-merkmale	Intervention/ Vergleichs-intervention	Nachver-folgung	gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
Nadeau K, 2005 [Nadeau et al. 2005 EK IIb-III]	Retrospektive Fallserie/ Fall-Kontrollstudie	n = 115 (konseku-tiv)	Typ-2-Diabetes mittl. Alter: 15,4 ± 0,4 J. 76 Weibliche 39 Männliche mittl. BMI: 33 ± 2kg/m² mittl. HbA _{1c} : 8,8 % ± 0,5 % mittl. totales Cholesterin: 202 ± 6 mg/dl mittl. LDL: 117 ± 8 mg/dl mittl. HDL: 36 ± 3 mg/dl mittl. Triglyceride: 225 ± 65 mg/dl	<ul style="list-style-type: none">Retrospektive Erhebung der Leberwerte aus Patienten-akten zur Schätzung der Prävalenz von Fettleber bei Typ-2-DiabetesKorrelation mit ande-ren Parametern zur UrsachenforschungUnterteilung in 2 Gruppen, um Ein-fluss der Therapie auf die Werte zu prüfen: Gruppe 1: Aminotransferase gemessen zum Zeit-punkt der Diab.-diag. Gruppe 2: Amino-transferasemessung > 2 Mo. nach Diab.-diag.	–	<ul style="list-style-type: none">ALATASAT<ul style="list-style-type: none">korreliert nach Gruppe 1 und 2HbA_{1c}Chol.HDL, LDL, Trigly.	1. Prävalenz erhöhte ALAT: <ul style="list-style-type: none">48 % (gesamt) Bei 39 % der Patienten (von den 48 %) waren Leberwerte 1–2fach erhöht. Bei 35 % der Patienten (von den 48 %) waren die Werte bis zu dreifach erhöht. 2. Korrelation zu anderen Parametern: <ul style="list-style-type: none">Kein Zusammenhang zwischen Erhöhung der ALAT und anderen Variablenkeine Unterschiede der Leberwerte oder sonstiger Parameter zwischen Gruppe 1 und 2! 3. Weitere Ergebnisse (n = 6): Senkung der ALAT-Erhöhung nach der Einnahme von Metformin oder Sulfonylharn-stoff bei 83 % (5/6).	Schlussfolgerung der Autoren: Bei Kindern mit Typ-2-Diabetes kommen erhöhte ALAT-Werte häufig vor; unabhän-gig von Alter, BMI, Blutzuckerkontrolle, Blutfetten oder dia-betischer Therapie. Die Bedeutung die-ser Auffälligkeit und der Zusammenhang mit der nichtalkoholi-schen Fettleber muss weiter erforscht werden.	2–3	IIb–III
Shimazaki T, 2007 [Shimazaki et al. 2007 EK II]	Kohorten-studie	n = 20 332	Jugendl. mit Typ-2-Diabetes Alter: ≥ 15 J. keine antidiabetische Medikation in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn n = 513 (Risikogruppe, mittelalt, Grenzwerte bzw. hohe Werte HbA _{1c})	Aufteilung der Pati-enten in 4 Gruppen abhängig von der Hö-he des HbA _{1c} in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn 1. Gruppe: HbA _{1c} hoch (≥ 6,5 %) 2. Gruppe: Grenzbereich (5,6–6,4 %) 3. Gruppe: normal (≤ 5,5 %) 4. Gruppe: keine HbA _{1c} -Messda-ten vorhanden	3 J.	<ul style="list-style-type: none">HbA_{1c}Anteil antidiabe-tischer TherapieKorrelation HbA_{1c} und Zeitpunkt des Beginns antidiabetischer Therapie	Die Zahl der Patienten mit normalen HbA _{1c} -Werten bzw. fehlenden Messdaten, die eine antidiabetische Therapie begannen, war gleich. Patienten mit hohen HbA _{1c} -Werten hatten ein höheres Risiko eine antidiabetische Therapie zu beginnen als Patienten mit Werten im Grenzbereich (innerhalb der 3 J.).	Schlussfolgerung der Autoren: HbA _{1c} - Messwerte können den späteren Einsatz einer anti-diabetischen Therapie voraussagen.	2–3	IIb–III

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten- merkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nachver- folgung	gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)
Taha D, 2006 [Taha et al. 2006 EK IIb]	Fall-Kontroll- Studie	n = 57	3 Gruppen, alle Afroamerikaner I. <i>n</i> = 20 mit Typ-2-Diabetes ; BMI 33,8 ± 1,4 kg/m ² ; <i>mittl. Diab.-Dauer:</i> 17,8 ± 3,8 Monate, ICA-neg: 15 mit Insu- lin, 5 mit Diät II. <i>n</i> = 25 mit Adipositas (BMI 34,3 ± 1,0 kg/m ²) III. <i>n</i> = 12 Normalgewichtige als Kontrolle (BMI 22,6 ± 0,6 kg/m ²) Alle Afroamerikaner <i>mittl. Alter:</i> 13,9 ± 2,1 J., alle Gruppen bezügl. Ge- schlecht und Tanner gleichverteilt.	oGTT sowie Messen diabetesspezifischer Parameter ,um <i>Beta- Zell-Funktion</i> zu unter- suchen oGTT bei allen nach 10 h Fasten morgens nü., Typ-2-Diabetes ohne Basalinsulin keine Vergleichsinter- vention	2 Stunden	<ul style="list-style-type: none">• Nü.-BZ• Nü.-Insulin• Nü.-C-Peptid• HbA_{1c}• ICA (Inselzell- antikörper)• Nü.-Lipidprofil• BZ, Insulin, C- Peptid nach 30, 60, 90, 120 Min.:• BZ-AUC• Insulin AUCΔCP• PH1 = first phase insulin secretion	(Nü.-BZ am höchsten bei Typ 2 DM, Nü.-Insulin, Nü.-C-Peptid nicht sign. unterschiedlich) Alle ICA neg. Triglyceride (mmol/l) DM2 1,4 ± 0,1 ADI – Kontr. 0,9 ± 0,1 p = 0,02 <i>HDL</i> am niedrigsten bei DM2, n. sign. <i>LDL+Chol.</i> n. sign., Nü.-Werte am höchsten bei DM2, 35 % der DM2 mit Werten über der Norm! BZ AUC DM2 1660 ± 130 ADI 717 ± 17 Kontr. 647 ± 14 mmol/l/min; p < 0,0001 Korrl. mit BMI! p = 0,02 ΔCP DM2 761 ± 132 ADI 1721 ± 1651 Kontr. 1225 ± 165 pmol/l; p < 0,001 Insulin <i>AUC</i> DM2 888 ± 206 ADI 1606 ± 166 Kontr. 852 ± 222 pmol/l/h; p < 0,01 PH1 DM2 929,6 ± 44 ADI 2614 ± 248 Kontr. 1946 ± 301 pmol/l; p = 0,001 Insulin AUC, C-Peptid-Response und PH1 sign. höher bei Typ-2-Diabetes Dauer < 1 J. <i>HOMA-IR</i> (homeostasis asessment model of insulin resistance) war bei Typ-2- Diabetes dreimal höher als bei Adipösen mit dem gleichen BMI und 5-mal höher als bei der normalgewichtigen Kontrollgruppe (14,3 ± 1,2 vs 5,4 ± 0,8 vs 2,9 ± 0,4; p = 0,0002)	Schlussfolgerung der Autoren: Jugendliche mit Typ- 2-Diabetes haben eine Dyslipidämie, einen bedeutenden kardiovaskulären Risikofaktor. Eine verminderte Beta- Zellfunktion ist charakteristisch für Jugendliche mit Typ-2-Diabetes mit schwerwiegender Insulinresistenz. Bei Therapie muss das bedacht werden.	2 (-) (Fallzahl)	III

c) Leitlinien

Zusätzlich zitierte Literatur:

- Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the international diabetes federation consensus workshop. Diabetes Care 2004; 27:1798-811, EK IV [Alberti et al. 2004 EK IV]

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
Alberti G, 2004 [Alberti et al. 2004 EK IV] siehe 3.2				
NMHRC 2005 [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005]	Aus: 1. Definition, Epidemiology and Classification (s. a. 34/35) The possibility of type 2 diabetes should be considered in children and adolescents with diabetes who are obese, have a strong family history of type 2 diabetes, come from an ethnic background at high risk for diabetes, produce little or no ketonuria and show evidence of insulin resistance (acanthosis nigricans or polycystic ovary syndrome).	T,C	1. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification. WHO/NCD/NCS/99.2. 1999. Geneva, World Health Organization. 6. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J: Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. <i>Diabetes Care</i> 23: 1516–1526, 2000	Leitlinie ist als methodisch hochwertig zu bewerten.
	The oGTT may be used in the evaluation of possible glucose intolerance in a child or adolescent suspected of having the metabolic syndrome e.g. an obese adolescent with acanthosis nigricans, a girl with the polycystic ovary syndrome, an obese child with a family history of type 2 diabetes or an obese child from a high risk ethnic background for type 2 diabetes.	C,T	6. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J: Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. <i>Diabetes Care</i> 23: 1516–1526, 2000 8. Craig ME, Howard NJ, Silink M, Chan A: The rising incidence of childhood type 1 diabetes in New South Wales, Australia. <i>Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism</i> 13:363–372, 2000	
ISPAD 2007 [Craig et al. 2006]	Aus: Definition, epidemiology and classification Measurement of fasting insulin or C-peptide is useful in the diagnosis of T2DM in children. Fasting insulin and C-peptide levels are usually normal or elevated, although not as elevated as might be expected for the degree of hyperglycaemia.	E	49. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. <i>Pediatrics</i> 2000; 105: 671–680.	Leitlinie ist als methodisch hochwertig zu bewerten.

13.9.2 Monogenetischer Diabetes (MODY)

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

- keine

b) Einzelstudien

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patientenmerkmale	Intervention/ Vergleichsintervention	Nachverfolgung	gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
Shepherd M, 2004 [Shepherd et al. 2004]	Qualitative Befragung, Fallserie	n = 8	Pat. mit HNF-1- α -Mutation (MODY 3) <i>mittl. Alter:</i> 34 J. (17–48 J.) <i>mittl. Diagnosealter:</i> 14 J. (8–17 J.) <i>mittl. Dauer Insulintherapie:</i> 20 J. (4–35 J.)	(Keine Vergleichsintervention) Absetzen der Insulintherapie nach genetischer Testung, Umstellung auf orale Antidiabetika Tiefeninterviews zur Auswirkung auf Lebensqualität / Ängste/Lebensstil	Keine Angabe wie lange nach Umstellen auf orale Antidiabetika Interviews erfolgten	<ul style="list-style-type: none">Angaben zu Lebensqualität, Ängste, Reflektionen zu Insulin,LebensstiländerungHbA_{1c}	1. Ängste: 44 der Patienten hatten zunächst Angst, bis hin zu Panik, Insulin abzusetzen, 4 nicht. Es dauert Monate, bis manche Patienten glauben konnten, dass auch eine Therapie mit einer Tablette ausreichte. Die Tatsache, dass es funktionierte, führte in der Folge zu starken positiven Gefühlen und Aufregung. 2. Reflektionen zu Insulin 2 Pat. ärgerten sich über die unnötige Insulintherapie, die anderen ordneten es mehr als Chance ein, aufgrund neuer Erkenntnisse nicht mehr Insulin nehmen zu müssen. 3. Lebensstiländerung: Patienten fühlten eine große Erleichterung ohne s.c. Injektionen, obwohl sie gut adaptiert daran waren. Die Einnahme von nur 1 Tbl. täglich erlaubte ihnen, den Diabetes weitgehend zu vergessen.	Schlussfolgerung der Autoren: Stoppen der Insulintherapie ist eine tiefgreifende Entscheidung, die starke Gefühle hervorruft und u.U. Monate braucht, bis wieder eine emotionale Ausgeglichenheit erreicht ist. Hier benötigen die Patienten Unterstützung.	3	III

c) Leitlinien

- Zusätzlich zitierte Literatur:
- Badenhoop K, Kordonouri O, Machicao F: Empfehlungen zur molekulargenetischen Diagnostik bei Verdacht auf MODY, DDG, (2008) EK IV [Badenhoop et al. 2008 EK IV] (siehe Tabelle)

● Ellard S, Bellanne-Chantelot C, Hattersley AT: Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. Diabetologia 2008; 51:546-53, EK III [Ellard et al. 2008 EK III] (siehe Tabelle)

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
Badenhoop K, 2008 [Badenhoop et al. 2008 EK IV]	Empfehlungen zur molekulargenetischen Diagnostik bei Verdacht auf MODY. Die seltenen Formen des MODY Diabetes werden häufig übersehen. Um die nötigen differentialdiagnostischen und -therapeutischen Konsequenzen für die Betroffenen ziehen zu können, empfiehlt die AG Molekularbiologie und Genetik des Diabetes folgende Kriterien, um sinnvoll und wirtschaftlich die Untersuchungen auf Zielgruppen einzugrenzen: Diabetes mellitus des Kinder- und Jugendalters und: <ul style="list-style-type: none">● fehlendem Nachweis von Antikörpern gegen GAD, IA-2 und/oder Inselzellen und● geringem Insulinbedarf nach 2 Jahren Diabetesdauer (<0,5 E/kg KG/Tag) oder● Diabetes bei mehreren Generationen in der Familie (drei Generationen) oder● Diabetes ohne Übergewicht	n. a.	n. a.	Leitlinie ist nicht als formal konsensbasiert und evidenzbasiert zu bewerten.
Ellard S, 2008 [Ellard et al. 2008 EK III]	Maturity-onset diabetes of the young (MODY) describes the dominantly inherited disorder of non-insulin-dependent diabetes typically diagnosed before 25 years that was first recognised by Tattersall. MODY is the most common form of monogenic diabetes, accounting for an estimated 1–2 % of diabetes in Europe but is often misdiagnosed as type 1 or type 2 diabetes.	n. a.	1. Tattersall RB (1974) Mild familial diabetes with dominant inheritance. <i>Q J Med</i> 43:339–357 2. Tattersall RB, Fajans SS (1975) A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. <i>Diabetes</i> 24:44–53 3. Frayling TM, Evans JC, Bulman MP et al. (2001) Beta-cell genes and diabetes: molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. <i>Diabetes</i> 50 (Suppl 1):S94–S100 4. Lenderman H (1995) Is maturity-onset diabetes at young age (MODY) more common in Europe than previously assumed? <i>Lancet</i> 345:648	Leitlinie ist nicht als formal konsensbasiert und evidenzbasiert zu bewerten.
	Mutations in the GCK and HNF-1-α genes are the most frequent cause of MODY in all populations studied. They account for approximately 70 % of cases. The ratio of GCK to HNF-1-α mutations varies between countries because of different recruitment strategies for genetic testing; blood glucose screening in young, asymptomatic individuals will identify a higher proportion of GCK mutations.	n. a.	n. a.	
	The clinical characteristics of patients with HNF-1-α mutations include: 1. Young-onset diabetes (typically before 25 years old in at least one family member). 2. Non-insulin-dependent outside the normal honeymoon period (3 years), e.g. not developing ketoacidosis in the absence of insulin, good glycaemic control on less than the usual replacement dose of insulin, or detectable C-peptide measured when on insulin with glucose > 8 mmol/l. 3. Family history of diabetes (at least two generations). This may be insulin treated and considered to be ‘type 1’ diabetes or ‘type 2’ diabetes. At least two individuals within the family would typically be diagnosed in their 20s or 30s. There may also be an affected grandparent, although often these are diagnosed after 45 years. OGTTs in early stages tend to show a very large glucose increment, usually > 5 mmol/l. Some individuals may have a normal fasting level but a value within the diabetic range at 2 h. 4. The absence of pancreatic islet autoantibodies. 5. Glycosuria at blood glucose levels < 10 mmol/l is often seen, as these patients have a low renal threshold. 6. Marked sensitivity to sulfonylureas resulting in hypoglycaemia despite poor glycaemic control before starting sulfonylureas. 7. Several features suggesting monogenic diabetes rather than a diagnosis of young-onset type 2 diabetes should be considered: no marked obesity or evidence of insulin resistance in diabetic family members, absence of acanthosis nigricans and whether the family is from an ethnic background with a low prevalence of type 2 diabetes (e.g. of European descent).		27. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T et al. (2002) The genetic abnormality in the beta-cell determines the response to an oral glucose load. <i>Diabetologia</i> 45:427–435 9. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT (2003) Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. <i>Lancet</i> 362:1275–1281 30. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, Corral RJ, Hattersley AT (2000) Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. <i>Diabet Med</i> 17:543–545	

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
	<p>Clinical criteria for testing. The following features suggest a diagnosis of a GCK mutation:</p> <ol style="list-style-type: none">1. The fasting hyperglycaemia is ≥ 5.5 mmol/l (98% patients), persistent (at least three separate occasions) and stable over a period of months or years.2. HbA_{1c} is typically just above the upper limit of normal and rarely exceeds 7.5%.3. In an oGTT the increment [(2 h glucose) – (fasting glucose)] is small (71% of patients in the large European study reported by Stride et al. had an increment < 3 mmol/l). An increment of 4.6 mmol/l is often used to prioritise testing and corresponds to the 90th centile (S.Ellard and A. T. Hattersley, unpublished data).4. Parents may have ‘type 2 diabetes’ with no complications or may not be diabetic. On testing, one parent will usually have a mildly raised fasting blood glucose (range of 5.5–8 mmol/l) unless the mutation has arisen de novo. Testing of apparently unaffected parents’ fasting glucose is important when considering a diagnosis of a glucokinase mutation.		27	
ISPAD 2006 ‘Monogenetic diabetes’ [Hattersley et al. 2006] siehe 12.9.3 c)				

13.9.3 Neonataler Diabetes

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

zusätzlich zitierte Literatur:

- Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. Diabetes 2005; 54:2503-13, EK IV, formal kein systematischer Review [Hattersley et al. 2005 EK IV]
- Temple IK, Shield JP. Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting. J Med Genet 2002; 39:872-5, EK IV, formal kein systematischer Review [Temple et al. 2002 EK IV]

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Literaturbelege	Evidenz-niveau (SIGN)	Evidenz-niveau (DDG)
Fallberichte/ st. Review	Baumeister FA, 2005 [Baumeister et al. 2005 EK III]	1. Fallbericht, 2. syst. Recherche in Medline und OMIM	PND durch Pankreas-Agenesie	<p>Schlussfolgerung der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pankreas-Agenesie klinische Entität (mit schwerer intrauteriner Wachstumsretardierung, früher Manifestation eines persistierenden Diabetes mellitus ohne Ketoazidose, Gedeihstörung infolge exokriner Pankreasinsuffizienz und assoziierter Fehlbildungen, vorwiegend Gallengangssystem oder Herz)• wg. hoher neonataler Mortalität, bei o. g. Symptomen, differentialdiagnostisch Pankreas-Agenesie in Betracht ziehen• Frühdiagnose wichtig für optimale Behandlung des Diabetes mellitus, der exokrinen Pankreasinsuffizienz und der assoziierten Fehlbildungen	12 Studien mit Fallberichten	3	III

b) Einzelstudien

zusätzlich zitierte Literatur:

- Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. Diabetes 2000; 49:1359-66, EK III [Temple et al. 2000 EK III]
- Wagner VM, Kremke B, Hiort O, Flanagan SE, Pearson ER. Transition from insulin to sulfonylurea in a child with diabetes due to a mutation in KCNJ11 encoding Kir6.2–initial and long-term response to sulfonylurea therapy. Eur J Pediatr 2009; 168:359-61, EK III [Wagner et al. 2009]

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patientenmerkmale	Intervention/Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
Babenko AP, 2006 [Babenko et al. 2006 EK III]	Fallserie	n = 73	Pat. mit PNDM (n = 16) / TNDM (n = 18)	Genanalyse von ABCC8 zur Untersuchung des ATP-abh. K-Kanals bei PNDM/ TNDM	-	Mutationen	Mutationen <ul style="list-style-type: none">• 7 Mutationen bei n = 9 (12 %)<ul style="list-style-type: none">• bei TNDM: C435R, L582V, H1023Y, R1182Q, R1379C• bei PNDM: L213R, I1424V• 4 Mutationen vererbt – vertikale Transmission des TNDM und adult onset DM• die mutierten Kanäle zeigten ein höheres Potenzial als der Wildtyp und die Behandlung der Pat. mit Sulfonylharnstoffen resultierte in Euglykämie	Schlussfolgerung der Autoren: Aktivierende Mutationen des ABCC8 Gens treten bei 12 % der Fälle von ND in der Studiengruppe auf. Ein neuer dem Diabetes zugrunde liegender Mechanismus wurde entdeckt: Die Sur 1 UE und die KIR- Pore sind überaktiv und reagieren sensitiv auf Sulfonylharnstoffe.	3	III
Bonfanti R. et al. 2009 [Bonfanti et al. 2009]	Kohortenstudie	n = 326	Pat. mit Typ-1-Diabetes Negatives Testergebnis für Typ-1-Diabetes-Autoantikörper	Untersuchung des Insulingens bei Pat. mit Diagnose Typ-1-Diabetes aber neg. Testergebnis für Typ-1-Diabetes-Autoantikörper	-	Prävalenz und Identifikation von Mutationen	Es wurden zwei Mutationen identifiziert: <ul style="list-style-type: none">• GB8S<ul style="list-style-type: none">• niedriges Geburtsgewicht• Diabetesdiagnose mit 2 J. und 10 Monaten• schlank• HbA_{1c} 8,7 % mit Insulintherapie• neue Mutation im Preproinsulin Signalpeptid ASignal 23S<ul style="list-style-type: none">• normales Geburtsgewicht• Diabetesdiagnose mit 6 J. und 8 Monaten• schlank• HbA_{1c} 6,4 % mit Insulintherapie insg. 2/326 mit Insulingenmutation	Schlussfolgerung der Autoren: Mutationen des Insulingens sind selten bei Patienten mit diagnostiziertem Typ-1-Diabetes, können aber bei negativem Screening auf Typ-1-Diabetes Autoantikörper identifiziert werden.	3	III
Colombo C, 2008 [Colombo et al. 2008 EK III]	Fallserie	10	nicht verwandte Patienten mit PNDM	Screening	-	Insulingenmutationen	<ul style="list-style-type: none">• 7 heterozygote Mutationen gefunden• bei 8 Personen war Insulinsekretion anfänglich nachweisbar, aber schnell im Laufe der Zeit gesunken• wenn mutante Variation des Proinsulins in HEK293 Zellen, dann Defekte in der Insulinproteinfalte und -absonderung zu beobachten• mutante Variation des Proinsulins assoziiert mit erhöhter Expressierung des Proteins Grp78 und XBP1 mRNA- Verbindungen, 2 Markern für „Stress“ des Endoplasmatischen Retikulums und mit erhöhter Apoptose• ähnlich transfizierende INS-1E-Insulinomazellen hatten verminderte Entwicklungsfähigkeit verglichen mit denen, die Proinsulin exprimieren	Mutationen im Insulingen, die Fehler bei der Faltung der Proinsulin-Proteine (misfolding) fördern, können PNDM verursachen.	3	III

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten-merkmale	Intervention/ Vergleichs-intervention	Nach-verfolgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
Edghill EL, 2008 [Edghill et al. 2008 EK III]	Querschnitts-studie	1 044	Diabetes, Erstdiagnose in ersten 2 Lebensjahren (n = 285), MODY (n = 296), frühzeitig aufgetretener Typ-2-Diabetes (nicht übergewichtig, < 45 J.) (n = 463)	Screening	-	INS mutations	<i>heterozygote INS-Veränderungen:</i> <ul style="list-style-type: none">• bei 33 von 141 Personen (Erstdiagnose < 6 Monate)• bei 2 von 86 Personen (Erstdiagnose 6 bis 12 Monate)• bei 0 von 58 Personen (Erstdiagnose 12 bis 24 Monate)• drei bekannte Mutationen (A24D, FD48C, R89C) klären 46 % der Fälle <i>sechs neue Mutationen: UH29D, L35P, G84R, C96S, S101C, Y103C</i> <ul style="list-style-type: none">• alle Träger der INS-Mutation werden seit der Diagnose mit Insulin behandelt• später als ATP-sensitive K⁺-Kanalmutationsträger identifiziert <i>279 PND-Fälle:</i> <ul style="list-style-type: none">• 31 % KCNJ11 Mutationen• 10 % ABCC8 Mutationen• 12 % INS Mutationen• heterozygote R6C Mutation, die in MODY Familie mit Diabetes isoliert wurde ist wahrscheinlich pathogen• gefundene L68M Substitution bei einem Pat. mit frühem Typ-2-Diabetes könnte seltene funktionsfreie Variante sein	<ul style="list-style-type: none">• INS-Mutationen zweithäufigste Ursache von PND• seltene Ursache von MODY• Screening für alle Diabetes-Patienten mit Erstdiagnose im 1. Lebensjahr empfohlen	3	III
Flanagan SE, 2006 [Flanagan et al. 2006 EK IIb-III]	Retrospektive Kohortenstudie-Querschnitts-studie	n = 239	Pat., die als Kinder < 2 J. die Diagnose ‚permanent diabetes‘ gestellt bekommen hatten, aus 21 Ländern (Europa, Amerika, Australien) 46 % weibl.	KCNJ11- Genanalyse <ul style="list-style-type: none">• Untersuchung durch Kinderarzt und Neurologen	-	<ul style="list-style-type: none">• Genprofil• Alter bei Diagnosestellung bei positiver Mutation• Geburtsgewicht• Art der Therapie• neurologische Defizite: Entwicklungsverzögerung, Muskelschwäche, Epilepsie• Korrelation Genotype – Phänotyp	KCNJ11-Mutation bei 31/239 = 12,97 % 14 verschiedene ‚missense‘ Mutationen (7 davon neu: -H46Y, R50Q, G53D, L164P, C166Y, K170T, Y330S). 11 x R201H; 4 x R201C; 5 x V49M Pat. jeweils mit Eltern ohne Diabetes! <ul style="list-style-type: none">• 22 Elternpaare genetisch überprüft, ohne Mutation;• aber Weitergabe in 4 Familien an die nächste Generation• med. Alter bei Genprofiltestung: 10 J. (0,02–56 J.) medianes Alter bei Diagnosestellung: 5 Wochen (0–26) <ul style="list-style-type: none">• Diagnosestellung < 6 Monate bei allen Kinder mit Mutation; 24 v. 31 in den ersten 3 Monaten,• Detektionsrate 26 % Med. Perzentile Geburtsgewicht: 3. 67 % auch als ‚small for date‘ klassifiziert Art der Therapie bei allen: Insulin 35 % (11/31) mit neurologischen Defiziten <ul style="list-style-type: none">• 5 Pat. mit DEND-Syndrom = Entwicklungsretardierung und Epilepsie (versch. Mutationen)• 2 Pat. mit Entwicklungsverzögerung (beide R201C),• 4 Pat. mit Entwicklungsverzögerung und Muskelschwäche (alle V59M) – I-DEND Korrelation Geno-Phänotyp <ul style="list-style-type: none">• 14+R201H nur mit Diabetes• 4v.5 V59M mit Diabetes und neurologischer Symptomatik (I-DEND) p < 0,001	Schlussfolgerung der Autoren: Populationsbezogene Studien wünschenswert zur Bestätigung der Befunde. Studie bestätigt die Wichtigkeit eines genetischen Screenings bei neonatalem Diabetes bis zu 6 Monaten, jedoch nicht darüber hinaus.	3* (eher Fallserie als populationsbasierte Kohorte	IIb–III
Flanagan SE, 2007 [Flanagan et al. 2007 EK IIb-III]	Kohortenstudie	n = 97	Pat. mit TNDM Diabetesdiagnose ≤ 6. Lebensmonat	Untersuchung des 6q24 Status bei Pat. mit TNDM	-	<ul style="list-style-type: none">• 6q24-Mutation• KCNJ11-Mutation• ABCC8-Mutation	<ul style="list-style-type: none">• 6q24-Mutation n = 69/97 (97 %) mit Abnormalität n = 27/69 (39 %) mit Isodisomie väterl. n = 27/69 (39 %) mit Duplikation des väterl. Allels n = 15 (22 %) mit Methylationsdefekt• KCNJ11-Mutation (n = 12), ABCC8-Mutation (n = 13) n = 25/28 (ohne 6q24 aberration) mit KATP-Kanalmutation (heterozygot)<ul style="list-style-type: none">• Phänotyp sign. verschieden von Pat. mit 6q24-Mutation (p < 0,001)• Pat. mit 6q24-Mutation werden sign. früher diagnostiziert (p < 0,001)• 29 % aller TNDM-Fälle mit KCNJ11- bzw. ABCC8-Mutation	Schlussfolgerung der Autoren: Eine genetische Diagnose des TNDM ist für 97 % der Pat. möglich. Mutationen des KATPKanals, ABCC8 und KCNJ11 sind die häufigsten Veränderungen bei nicht 6q24 TNDM. Dies bestätigt die Wichtigkeit des Screenings aller Pat. mit nicht 6q24 TNDM auf ABCC8- und KCNJ11-Mutationen.	3	IIb–III

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten- merkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nach- verfolgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)
Gloyn AL, 2004 [Gloyn et al. 2004 EK III]	Kohortenstudie	n = 29	Pat. mit PNDM	Genetische Untersu- chung, ob Mutatio- nen der Gene für die KIR2.6 Untereinheit des KATPKanals (KCNJ11) neonatalen Diabetes verursachen	-	<ul style="list-style-type: none">• Mutationen• Klinische Cha- rakteristika:<ul style="list-style-type: none">• Diabetes• Geburtsge- wicht• neurologische Auffälligkeiten	Mutationen <ul style="list-style-type: none">• 6 neue Mutationen im für KIR6.2 codierenden Gen bei 10/29 Probanden mit PNDM• n = 4 mit R201H• n = 2 mit V59M• Untersuchung von Familienangehörigen: Diabetes nur bei denen mit KIR6.2-Mutation Klinische Charakteristika 2 Patientensubgruppen: a) Diabetes b) Diabetes + neurolog. Auffälligkeiten	Schlussfolgerung der Autoren: Die Identifikation der gene- tischen Ursache kann den Einsatz von Sulfonylharn- stoffen zur Behandlung des PNDM fördern.	3	III
Gloyn AL, 2006 [Gloyn et al. 2006 EK III]	Kohortenstudie	n = 10	Pat. mit PNDM <ul style="list-style-type: none">• Keine 6q24 Chr.- Aberration• Keine Glucokinase- Mutation• Keine Pankreas- agenesie	Genetische Untersu- chung der Pat. und Familien auf KCNJ11- Mutation	-	<ul style="list-style-type: none">• KCNJ11-Muta- tion• Klinische Cha- rakteristika	KCNJ11-Mutation n = 4/10 (C166F, V59M, R201H) Klinische Charakteristika n = 1 mit C166F-Mutation <ul style="list-style-type: none">• intrauterine Wachstumsverzögerung• niedriges Geburtsgewicht• leichte Dysmorphien, hypotone Muskulatur, schwache Reflexe,• verzögerte Entwicklung• Diabetesdiagnose im 3. Lebensmonat (insulinbedürftig)• wiederholte Krampfanfälle• Tod aufgrund von Aspirationspneumonie mit 6 Lebensmonaten n = 1 mit R201H-Mutation <ul style="list-style-type: none">• niedriges Geburtsgewicht• Ketoazidose mit 4 Wochen und Diabetesdiagnose• Krampfanfälle 3 Tage später mit Hirnödem als wahrsch. Ursache Entwick- lungsverzögerungen• milde Gesichtsdysmorphien n = 1 mit V59M-Mutation <ul style="list-style-type: none">• niedriges Geburtsgewicht• Polyurie und -dyspie, Erbrechen, Ketoazidose im Alter von 6 Wochen• Diabetesdiagnose, Insulintherapie• leichte Entwicklungsverzögerung	Schlussfolgerung der Autoren: Bei Patienten mit KCNJ11- Mutationen sind neurologi- sche Auffälligkeiten durch den Effekt des mutierten KIR2.6Proteins in Muskeln, Nerven und Gehirn begrün- det. Neurologische Auffäl- ligkeiten können auch aku- te oder chronische Folgen des DM sein.	3	III
Goksen D, 2006 [Goksen et al. 2006]	Fallbericht	n = 1	Siehe Ergebnisse	-	6 J.	-	Mädchen, Frühgeburt (36 Wo.), intrauterine Wachstumsretardierung, <i>Diagnosen:</i> <ul style="list-style-type: none">• Arthrogryposis multiplex congenita Therapie durch Operation• Diabetes ab 3. Lebenstag (negative Familienanamnese), Autoantikörper negativ, HbA_{1c} 9,3 % mit 6 J. dann CSII, daraufhin HbA_{1c} 6,9 %, Therapie mit Insulin• neurogene Blase mit 2 J. bei wiederholten Harnwegsinfekte und Pyelone- phritiden; Therapie mit intermittierender Katheterisierung• Immunglobulindefizienz mit 6 Mo., bestätigt mit 2,5 J. Therapie mit Immun- globulinen	Schlussfolgerung der Autoren: Es ist fraglich, ob es sich bei diesem Mädchen um ein neues Syndrom han- delt.	3	III

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten- merkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nach- verfolgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)
Klupa T; 2008 [Klupa et al. 2008 EK III]	Kohortenstudie	n = 22	Kinder mit DM Diabetesdiagnose < 6. Lebensmonat n = 16 KIR 2,6 neg. n = 14 mit PNDM n = 2 mit TNDM Re- zidiv	Untersuchung des Anteils von ABCC8- Mutationen bei TNDM, Untersuchung des Phänotyps und Be- gutachtung potenziel- ler modifizierender Faktoren	-	<ul style="list-style-type: none">ABCC8 Gen- Mutationklinisches BildInselzellspez. AK	n = 2 mit PNDM (F132V- und N23H- und R826W-Mutation) n = 2 mit TNDM Rezidiv (R826W- und V86A-Mutation) n = 1 mit Adult Onset Diabetes (R826W-Mutation) Klinisches Bild Sehr unterschiedlich: <ul style="list-style-type: none">N23H und R286W mit Diät behandelbar (HbA_{1c} 7,3 %)F132V mit Insulin behandelt (aber HbA_{1c} 11,7 %)variierende C-Peptid-LevelInsulinresistenz zwischen den einzelnen Mutationen (moderat bei R286W bis schwer bei F132V)n = 2 von Insulin auf Sulfonylharnstoffe umgestellt Inselzellspez. AK Bei n = 1: V86A-Mutation, aber ohne Einfluss auf das klinische Bild	Schlussfolgerung der Autoren: Mutationen sind bei 15 % der KIR 2,6 neg. PNDM zugrundeliegend. Das klinische Bild der SUR 1-Mutation ist variabel und geht mit Unterschieden in der Insulinsensitivität einher.	3	III
Malecki MT, 2007 [Malecki et al. 2007]	Fallserie	n = 4	Erwachsene Pat. mit insulintherapiertem Diabetes und KCNJ11 aktivierender Mutation 3 x R210H 1 x K170N mittl. Alter: 31,5 J. (20–50 J.) 3 Frauen	Therapieumstellung von Insulin auf Glipi- zid bzw. Glibenclamid	6 Mo.	<ul style="list-style-type: none">Erfolg und Zeit- dauer der Um- stellungoral erforderliche DosisNebenwirkun- genmetabolische Kontrolle	Erfolg der Umstellung: <ul style="list-style-type: none">1 männl. Patient wechselte aus ‚sozioökonomischen Gründen‘ nach 2 Mo- naten wieder zu Insulin.3 Frauen wurden erfolgreich umgestellt. Zeitdauer der Umstellung: <ul style="list-style-type: none">2 x 14 Tage (stationär) 1 x 4 Monate (zunächst kombinierte Therapie, nach Umstellen von Glipizid auf Glibenclamid, Ausschleichen des Insulins) 1 x k.A. oral initial erforderliche Dosis: 2 x 50 mg Glipizid 1 x 60 mg Glibenclamid 1 x 45 mg Glipizid Nebenwirkungen: Bei allen Schwindel in den ersten Tagen, sonst keine NW. metabolische Kontrolle <ul style="list-style-type: none">HbA_{1c} verbesserte sich bei den 3 Frauen um 2–3 %C-Peptidlevel normalisierten sichInsulinsensitivität verbesserte sichalle verloren Gewicht, med. 7,8 kg (3,7–12,9 kg)2 x verbesserte sich eine nichtproliferative Retinopathiekeine ‚major hypoglycemic episode‘	Schlussfolgerung der Autoren: Umstellen von Insulin auf Sulfonylharnstoff ist mach- bar, sollte nicht vom Alter abhängig gemacht werden, braucht ggf. längere Zeit. Weitere Studien sind erfor- derlich.	3	III
Pearson ER, 2006 [Pearson et al. 2006 EK III]	Fallserie Kohortenstudie	n = 49	Jeweils konsekutive Patienten aus Exter, UK (n = 34), Paris (n = 5) und Bergen, Norwe- gen (n = 10) Med. Alter bei Diagnosestellung: 1,5 Mo.	Umstellen von Insulin auf Sulfonylharnstoff (88 % Glibenclamid, sowie 4 weitere der 2. Generation)	bis zu 1 J.	<ul style="list-style-type: none">Anteil erfolgrei- che Umstellungorale DosisHbA_{1c} (n = 36)Nebenwirkun- genHypoglykämieC-Peptid (n = 19)i. v. GTT (n = 16)Weitere Outco- mes nur mit we- nigen Patienten, deshalb nicht berichtet	erfolgreiche Umstellung: <ul style="list-style-type: none">89,79 % (44/49) Alter 3 Mo. –36 J.nicht erfolgreich bei 5 Pat. 4 v. 5 (80 %) mit neurologischen Komplikationen, in 2 Fällen waren die Mütter nicht zu einer Umstellung in der Lage. mediante intiale orale Dosis: <ul style="list-style-type: none">0,45 mg/kg/Tag (0,05–1,5 mg) HbA_{1c} nach 12 Wo. (n = 36): <ul style="list-style-type: none">Abs. Reduktion um 1,7 %mittl. Wert von 8,1 % auf 6,4 % (CI überschneiden sich nicht) p < 0,0001 Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none">5 x vorübergehend Durchfall, 2 x mit Bauchschmerzen, sonst keine NW. unter oraler Therapie keine Grad 3 Hypoglykämie C-Peptid: <ul style="list-style-type: none">medianer Anstieg um 75 mmol/l p = 0,0001 i. v. GTT: <ul style="list-style-type: none">Insulinausschüttung nach i. v. Glukosegabe erhöhte sich 18,3 mmol/l (p = 0,04)	Schlussfolgerung der Autoren: Trotz hoher Dosen von Sulfonylharnstoffen er- scheint die Therapie sicher. Die HbA _{1c} -Werte sind sehr günstig, besonders, da diese Werte ohne ei- ne Hypoglykämie Grad 3 erreicht wurden. Da nicht alle Mutationen (FOXP3, IPF1) auf eine orale Therapie ansprechen, sollte vor dieser Therapie- umstellung eine genaue genetische Testung durch- geführt werden.	2–3	IIb

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten-merkmale	Intervention/ Vergleichs-intervention	Nach-verfolgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)												
Polak, et al. 2008 [Polak et al. 2008 EK III]	Kohortenstudie	38 + 1	diagnostizierter PND, ein Kind mit nichtautoimmunem frühkindlichem Diabetes (alle ohne Mutationen der Gene GCK, KCNJ11 und ABCC8)	ausführliche klinische Phänotypisierung	-	Diabeteseigenschaften bei INS-Mutation	<ul style="list-style-type: none">3 „missense-Mutationen“ im INS-Gen bei 4 Probanden2 von 4 Mutationen dominant vererbt und Familienbeschreibung belegte merkliche Variabilität im Alter bei Erstdiagnose und KrankheitsverlaufINS-Mutationen stellen etwa 10 % aller PNDM-Fälle darDiabetes zeigt sich späterkeine assoziierten Symptome verglichen mit Fällen mit KATP-Kanalmutationen	Heterozygote INS-Genmutationen können vereinzelt PNDM verursachen <ul style="list-style-type: none">sollten bei Diabetes (wie Typ 1 ohne Nachweis von Autoimmunmarkern) bei Neugeborenen sowie in früher Kindheit untersucht werdenneue pharmakogenetische Strategien können anwendbar sein, da restliche Betazellfunktionen bei einigen Patienten noch vorhanden sind	3	III												
Sagen JV, 2004 [Sagen et al. 2004 EK III]	Fallserie	n = 11 aus 9 Familien Von n = 16 gescree-ten Pat. mit PND	Pat. aus 5 Ländern mit PND (Europa und USA) Alter: 1–26 J. mit denMutationen	<ul style="list-style-type: none">AnamneseGentestungUmstellung von Insulin auf Sulfonylharnstoff (n = 3)	max. 6 Mo.	<ul style="list-style-type: none">GenmutationAlter bei DiagnosestellungGeburtsgewichtNeurologische DefiziteErfolg bei Umstellung auf Sulfonylharnstoff (n = 3)	1. KCNJ11-Mutation: 63,6 % (7/11) <ul style="list-style-type: none">7 x ‚missense mutation‘3 x V59M2 x R201H Neu: <ul style="list-style-type: none">2 x Y330CF333IF35V sowie 2 Mutationen bei Eltern, alle Autoantikörper negativ. 2. Med. Alter bei Diagnosestellung: 6 Wochen (1–24 Wo.) 3. Geburtsgewicht: <ul style="list-style-type: none">alle < 50. %ile, 6 x small for age 4. Neurologische Defizite <ul style="list-style-type: none">3 x V59M mit retardierter motorischer und mentaler Entwicklung, 1 x zusätzlich Muskelschwäche, 1 x zusätzl. path. EEG 5. Erfolgreiche Umstellung auf Glibenclamid bei n = 3 , HbA _{1c} bei 2 gebessert (1,9 % und 1 %), 1 x verschlechtert (0,7 %)	Schlussfolgerung der Autoren: Studie zeigt, dass bei KCNJ11-Mutation Insulin durch Sulfonylharnstoff ersetzt werden kann.	3	III												
Stanik J, 2007 [Stanik et al. 2007]	Retrospektive Registererhebung	n=2812, davon n = 8	n = 2812 aus Slowakischem Kinder Diabetes Register 1981–2004	<ul style="list-style-type: none">GentestungSU (orales Glibenclamid) versus Insulin bei 3 KCNJ 11 Trägern	1 Monat	<ul style="list-style-type: none">PNDM (Diabetes innerhalb 6 Lebensmonate)Nachweis KCJ11- oder ABCC8-MutationBZHbA_{1c}C-Peptid	1. Inzidenz PNDM = 8, 1: 215417 Lebend-Geburten, davon 87 % monogen 2. Mutationsträger: n = 4 KCNJ11 n = 1 ABCC8 n = 1 Wolcott-Rallison n = 1 intermediärer DEND (n = 1 unbekannte Ätiologie) 3. Therapieeffekte n = 3 <table><tr><td></td><td>Insulin</td><td>Glibenclamid</td></tr><tr><td>BZ > 10 mmol/l pro BZ-Messung</td><td>65 %</td><td>33,7 %</td></tr><tr><td>HbA_{1c}</td><td>10,1 %</td><td>6,7 %</td></tr><tr><td>C-Peptid (jeweils Mittelwerte)</td><td>< 0,11</td><td>0,73</td></tr></table>		Insulin	Glibenclamid	BZ > 10 mmol/l pro BZ-Messung	65 %	33,7 %	HbA_{1c}	10,1 %	6,7 %	C-Peptid (jeweils Mittelwerte)	< 0,11	0,73	Schlussfolgerung der Autoren: Inzidenz von mutationsbed. Diabetes viel höher als in anderen Studien (dort 1: 800000), diese waren aber nicht populationsbezogen Benefit bei KCJN11 bei Umstellung auf Glibenclamid	2–3*	IIb
	Insulin	Glibenclamid																				
BZ > 10 mmol/l pro BZ-Messung	65 %	33,7 %																				
HbA_{1c}	10,1 %	6,7 %																				
C-Peptid (jeweils Mittelwerte)	< 0,11	0,73																				

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten-merkmale	Intervention/ Vergleichs-intervention	Nach-verfolgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
Stoy J, 2007 [Stoy et al. 2007 EK III]	Fallserie	16	NDM	Screening	-	• Insulingen-mutationen	<ul style="list-style-type: none">• 10 heterozygote Mutationen im menschlichen Insulingen bei 16 Personen mit NDM• Kombination von Ketten- und Bewerbergenen sind in einer Familie mit vier zucker-kranken Mitgliedern gezeigt• führte zur Identifikation der Anfangs-INS-Genmutation• Mutationen werden auto-somal dominant vererbt• in jener und zwei anderen kleinen Familien• bei 13 weiteren Patienten de novo• Erstdiagnose im mittl. Alter von 9 Wochen• im Allgemeinen mit DKA oder deutlicher Hyperglykämie• nicht assoziiert mit Betazellen-Autoantikörpern• seit Diagnose mit Insulin behandelt• Mutationen in kritischen Bereichen des Preproinsulin Moleküls• verhindern reguläres „folding“ und „progression“ von Proinsulin auf dem Insulin-ausschüttungspfad• unnormal gefaltetes Proinsulin kann ungefaltete Proteinantwort verursachen• macht Abbau von endoplasmatischem Retikulum durch• führt zu schwerem Stress am endoplasmatischen Retikulum und möglichem Betazelltod durch Apoptose• Prozess in Akita-und München-Mausmodellen beschrieben mit dominierend fungierenden missense-mutations im Gen Ins2• führten zu Verlust der Betazellenfunktion und Masse	<ul style="list-style-type: none">• menschliche Mu-tationen identisch mit der in der Akita-Maus• Identifikation der Insulinmutationen als Ursache des NDM erleichtert die Diagnose und in Zukunft viel-leicht die Behand-lung	3	III
Wagner V, 2009 [Wagner et al. 2009]	Fallserie	n = 1	9 J. alter Junge mit R201H-Mutation	Wechsel von Insulin-therapie zu Behand-lung mit Sulfonyl-harnstoffen	36 Mo.	• metabolische Kontrolle	<ul style="list-style-type: none">• Umstellung von Insulin auf orale Sulfonylharnstoffe: spätere Dosisreduktion erforderlich, um Hypoglykämien zu verhindern, eine gute metabolische Kontrolle war mit einer niedrigen Dosis Sulfonylharnstoffe 2 x täglich möglich.	Schlussfolgerung der Autoren: Sulfonylharnstoffe sind eine sichere Therapiemöglichkeit bei Patienten mit KCNJ11-Mutation.	3	III
Zung AI, 2004 [Zung et al. 2004 EK III]	Fallbericht	n=1	Junge, Diabetesdiagnose mit 2 Mo. CSII mit HbA _{1c} bei ca. 10 % Gentestung mit 9,5 Mo.: R201H	Umstellung auf Glibenclamid	Bis 5 Tage nach Um-stellung	<ul style="list-style-type: none">• C-Peptid• 24h BZ-Profil, dar-aus durchschnittl. BZ und postprand. BZ-Anstieg• Hypoglykämie unter Glibencla-mid (4,4 Tage-Messung)	C-Peptid unter Glibenclamid 2 x höher als unter CSII Durchschnittl. BZ sank von 296 ± 96 mg/dl unter CSII auf 117 ± 34 mg/dl unter Glibenclamid (p < 0,001) Postprand. BZ-Anstieg sank von 132 ± 72 mg/dl unter CSII auf 56 ± 26 mg/dl unter Glibenclamid (p < 0,001) Keine Hypoglykämie unter Glibenclamid		3	III

* Für diese Studien passen Evidenzklassen im eigentlichen Sinne nicht, da sie keinen kausalen Zusammenhang einer Intervention analysieren.

c) Leitlinien

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
ISPAD 2007 [Hattersley et al. 2006]	„Recommendations“ aus dem Kapitel ‘Monogenetic Diabetes’ Advances in molecular genetics have led to the identification of the genes associated with many clinically identified subgroups of diabetes. The identification of genes has explained clinical heterogeneity in conditions defined on the basis of when they were diagnosed, e.g., neonatal diabetes and MODY. Now molecular genetics is being used as a diagnostic test which can help define the diagnosis and treatment of children with diabetes. As these tests are expensive, genetic testing should be limited to those who on clinical grounds are likely to be positive.	E	k. A.	Leitlinie ist methodisch als nicht formal konsensbasiert, nicht systematisch evi-denzbasiert zu bewerten.
NHMRC 2005 [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005]	„Recommendations“ aus dem Kapitel ‚Definition, Diagnosis and Epidemiology‘: The possibility of other types of diabetes should be considered in children and adolescents who have any of the following: an autosomal dominant family history of diabetes, have associated conditions such as deafness, optic atrophy or syndromic features, have marked insulin resistance or require little or no insulin outside the partial remission phase or have been exposed to drugs known to be toxic to beta cells or cause insulin resistance.	T, C	1. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classifica-tion. WHO/NCD/NCS/99. 2. 1999. Geneva, World Health Organization. Ref Type: Report 57. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: ISPAD Consensus Guide-lines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Zeist, Netherlands, Medforum, 2000	Leitlinie ist als methodisch hochwertig zu bewerten.

13.9.4 Diabetes bei cystischer Fibrose (CFRD)

Keine Studien aus Update Recherche. Ergänzende systematische Recherche nach a) mikro- bzw. makrovaskulären Komplikationen, b) CFRD und Lungenfunktion siehe Methodenbericht.

a) aggregierte Evidenz (Systematischer Review, Metaanalyse, HTA)

- keine

b) Einzelstudien

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patientenmerkmale	Intervention/ Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
Koch C, 2001 [Koch et al. 2001 EK III]	Querschnittsstudie aus dem ERCF (europäisches Register für cystische Fibrose)	n = 7 566 (52,2 %) von n = 14 482 ges.	Pat. mit cystischer Fibrose aus dem ERCF	Keine Intervention, sondern Auswertung der Korrelation von Lungenfunktion und Diabetes	-	<ul style="list-style-type: none">FEV1FVC stratifiziert nach Alter (6 Altersgruppen) und Vorliegen von CFRDBMI	1. FEV1 und FVC stratifiziert nach Alter und Diabetes: <ul style="list-style-type: none">In allen Altersgruppen < FEV1 bei Diabetikern (zwischen 7,5 % und 13,2 %, keine Signifikanz angegeben)Ergebnisse zu Infektionen und Diabetes nicht dargestellt. 2. BMI Keine Unterschiede bis 14 J., danach Patienten mit CFRD mit leicht geringerem BMI, größter Unterschied 15–19 J., keine Sign. angegeben.		3	III
Lanng S, 1992 [Lanng et al. 1992 EK III]	Retrospektive Fall-Kontroll-Studie	n = 38	n = 38 Pat. mit CFRD (alle aus einer Region in Dänemark) n = 38 Pat. ohne CFRD Gematcht nach Alter, Geschlecht, Vorliegen einer chron. Pseudomonasinfektion und best. Mutationen	Keine Intervention, sondern Analyse von Lungenfunktion, pulmonalen Infektionen, Wachstum, exokriner Pankreasfunktion, klinischem Gesamtstatus	6 J. vor Diabetesdiagnose (retrospektiv)	<ol style="list-style-type: none">FEV1, FCV,pos. SputumkulturBMIEinnahme von Pankreas-KapselnGesamtstatus	1. Wachstumsparameter 6 J. vor Diagnosestellung des CFRD keine Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen in Bezug auf BMI und Größe. Wachstum und Wachstumsgeschwindigkeit zeigten während der 6 J. Analyse bis zur Diagnose keine sign. Unterschiede zwischen den Gruppen. Sign. Unterschiede zeigten sich in der Zunahme des BMI nach 6 J. CFRD Pat. hatten einen um -0,87 niedr. BMI (p < 0,00001) bzw. -0,66 niedr. Gewicht (p < 0,0005). 2. Lungenfunktion Die Lungenfunktion war 6 J. vor Diagnosestellung bei beiden Gruppen gleich, während der Studienperiode zeigten spätere CFRD Patienten eine sign. Abweichung von FEV1 und FVC von -7,0 (p < 0,0001) und -0,84 (p < 0,00001) 3. Exokrine Pankreasfunktion 6 J. vor Diagnose waren beide Gruppen gleich. Bei Diagnose nahmen CFRD Patienten 130 % der Dosis, die Pat. ohne Diabetes einnahmen. Dies war, ebenso wie der während der Zeit abweichende Verlauf, stat. sign. 4. Pulmonale Infektionen keine sign. Unterschiede 5. Gesamtstatus: BMI nahm gegenüber Kontrollen um jährlich ca. 0,7 % ab, FEV1 um 0,7 %, FVC um 1,1 %.		3	III

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten-merkmale	Intervention/ Vergleichs-intervention	Nach-verfolgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	Evidenz-Niveau (DDG)
Lanng S, 1994 [Lanng et al. 1994 EK IIb-III]	Querschnitts-studie	n = 311	Alle in Dänemark zum Erhebungszeitpunkt (12/1991) registrierten Pat. mit CF	Keine Vergleichsinter- vention oGTT Screening auf Retino- Nephro-Neuropathie Erheben der Lungen- funktion	-	<ul style="list-style-type: none">Anteil Pat. mit CFRD, IGToGTT o.B. stratifi- ziert nach AlterHbA_{1c}Anteil auff. Augenuntersu- chung,Anteil auff. Kreatinin- clearance, AlbuminurieAnteil verminder- ter Reflexe, ver- mind. Vibrations- empfinden,Lungenfunktion (FEV1, FVC jew. % der Nor- malfunktion)	Drop out: n = 33 (10,6%, davon 6,8% < 2 J., 3,8% andere Gründe) 1. <i>Patienten mit CFRD:</i> n = 41 (14,7 %) < 10 J.: n = 2 10–20 J.: n = 16 20–30 J.: n = 21 > 30 J.: n = 1 n = 13 diagnostiziert aufgrund klinischer Symptome (31,7 %) 2. <i>Patienten mit Glukoseintoleranz:</i> n = 79 (28,4 %) 3. <i>Patienten mit gestörter Glukosetoleranz:</i> n = 38 (13,7 %) 4. <i>Anzeichen von Langzeitkomplikationen:</i> n = 4 (9,75 %) n = 2 mit Retinopathie, beide < 10 J. Diabetes n = 2 mit peripherer Neuropathie bei verminderten Reflexen n = 2 mit Borderline autonomer Neuropathie n = 2 mit Albuminurie bei unauffälliger Kreatininclearance 5. <i>Lungenfunktion (Vergleich als matched pairs!):</i> <ul style="list-style-type: none">Patienten mit CFRD wiesen ein sign. schlechteres forciertes expiratorisches Volumen (FEV1) auf (48 % versus 73 % bei Pat. mit normaler Glukosetoleranz, p < 0,001).Auch die formierte Vitalkapazität (FVC) war geringer, jedoch n.s. (78 vs. 90)	Autoren plädieren aufgrund der hohen Prävalenz von Diabetes bei CF für jährliches Screening (oGTT). Bei Vorliegen eines Diabetes sollte nach Ihrer Auffassung jährlich nach Komplika- tionen gescreent werden.	2–3	IIb-III
Milla CE 2000 [Milla et al. 2000 EK III]	Prospektive Fallserie	n = 158	Pat. mit CF <i>mittl. Alter:</i> 17,7 J. <i>FEV1:</i> 89,32 % <i>FVC:</i> 109,57 % <i>BMI:</i> 20,3 kg/m ²	Beobachtung von Pat. mit CF, ohne DM zur Beurteilung erhöhter Morbidität und Mortalität 1. NGT (normale Glukosetoleranz) 2. IGT (impaired Glukosetoleranz) 3. CFRD no FH (CF-related DM, no fasting hyperglycemia)	4 J.	<ul style="list-style-type: none">GlukosetoleranzLungenfunktion	Glukosetoleranz 1. n = 69 (45,4 %) 2. n = 59 (38,8 %) 3. n = 24 (15,8 %) <ul style="list-style-type: none">je älter desto eher 2. oder 3.; p = 0,06kein sign. Unterschied in der Insulin AUC zwischen den Gruppen, p > 0,1sign. Unterschied in der Glukose AUC zwischen den Gruppen, p < 0,01Insulin AUC variierte nicht abh. von Pat.-Charakteristika Lungenfunktion <ul style="list-style-type: none">Verschlechterung von FEV1 und FVC in allen Gruppen Vor allem Gruppe 2. und 3. Verschlechterung im Vergleich mit Gruppe 1. sign. p = 0,0001 Unterschied zwischen Gruppe 2. und 3. auch sign. p = 0,03	Schlussfolgerung der Autoren: Der Grad der Glukoseintoleranz spielt eine entschei- dende Rolle bei der späteren Abnahme der Lungenfunktion bei Pat. mit CF.	2–3	III
Mikrovaskuläre/Makrovaskuläre Komplikationen										
Andersen HU 2006 [Andersen et al. 2006 EK III]	Fall-Kontroll-studie	n = 38 (n = 38 Kontrolle)	Pat. mit CF-assoz. DM Alter zw. 18–55 J. mittl. Diabetesdauer: 20 J. Großteil der Pat. häufig behandelt mit Amino- glykosiden und Cyc- losporin	Screening auf diabetesbezogene Komplikationen in Zusammenhang mit CF-assoz. Diabetes	-	Retinopathie Nephropathie	Retinopathie <i>Lungentransplantation</i> ohne Einfluss auf Entwicklung einer Retinopathie <ul style="list-style-type: none">n = 9/25 (27 %) entwickelten Retinopathie nach mind. 10 J. Diab.-Dauer <i>n = 9 Lungentransplantierte Patienten.</i> <ul style="list-style-type: none">n = 7 mit erhöhtem Kreatininhäufig stark eingeschränkte GFR n = 8/9 mit Hypertension <i>n = 29 nicht transplantierte Patienten.</i> <ul style="list-style-type: none">n = 9 mit Hypertensionn = 3 mit Mikroalbuminurien = 1 mit erhöhtem Kreatinin (Pat. war mit Cyclosporin behandelt)	Schlussfolgerung der Autoren: Das Auftreten diab. Retinopathie bei mit Insulin behandelten Pat. mit CF-assoz. DM ist häufig. Ein reguläres Screening wie bei Typ-1-Diabetes ist notwendig. Eine stark einge- schränkte Nierenfkt. war bei Lungen- transpl. häufig, wahrscheinlich als NW der Cyclospo- ringabe.	3b	II(

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl	Patienten- merkmale	Intervention/ Vergleichs- intervention	Nach- verfolgung	Gemessene Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)	Evidenz- Niveau (DDG)
Schwarzenberg SJ, 2007 [Schwarzen- berg et al. 2007 EK III]	Retrospektive Fallserie	n = 775	Pat. mit CF Alter ≥ 6 J.	Datenauswertung zur Beurteilung 1. Inzidenz CFRD 2. Prävalenz mikro- vask. Komplika- tionen	1990–2005	<ul style="list-style-type: none">CFRDNephropathieRetinopathie	CFRD n = 284, davon 192 noch am Leben zum Ende des follow up <ul style="list-style-type: none">64 % mit CFRD FH Nephropathie <ul style="list-style-type: none">kein Pat. mit CFRD no FH hatte eine Nephropathie14 % der Pat. mit CFRD und FH sowie Diab.-Dauer ≥ 10 J. hatten Nephropathie Retinopathie <ul style="list-style-type: none">kein Pat. mit CFRD no FH hatte Retinopathie16 % der Pat. mit CFRD und FH sowie Diab.-Dauer ≥ 10 J. Die meisten Pat. mit CFRD no FH entwickelten im Laufe der Zeit eine CFRD FH.	Schlussfolgerung der Autoren: Die Prävalenz von Retino- und Nephro- pathie scheint nied- riger als bei anderen Diabetesformen zu sein. Ein regelmä- ßiges Screening bei bekannter Diab.- Dauer > 5 J. wird bei Pat. mit CFRD no FH empfohlen.	2b	III
Van den Bergh, 2008 [van den Berg et al. 2008 EK III]	Fall-Kontroll- studie	n = 158	n = 79 mit CFRD n = 79 mit Typ-1-Dia- betes <i>mittl. Alter:</i> 30 J.	Beurteilung mikro- vaskulärer Komplika- tionen und ihrer Risikofaktoren bei 1. Pat. mit CFRD vs. 2. Pat. mit Typ-1-Dia- betes	-	Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none">RauchenBMIHbA_{1c}CholesterinBlutdruck Mikrovaskuläre Komplikationen	Risikofaktoren <ul style="list-style-type: none"><i>Rauchen:</i> sign. weniger Raucher in CFRD Gruppe, p < 0,0001<i>BMI:</i> CFRD- Pat. mit sign. niedrigerem BMI, p < 0,0001<i>HbA_{1c}:</i> n.s.<i>Cholesterin:</i> sign. niedriger in CFRD-Gruppe, p < 0,0001<i>Blutdruck:</i> n.s. Mikrovaskuläre Komplikationen <ul style="list-style-type: none">n = 19 mit 23 mikrovask. Komplikationen in beiden Gruppenkein sign. Unterschied bei Neuro- und NephropathieRetinopathie sign. häufiger in Typ-1-Diabetes-Gruppe, p = 0,044Mikroalbuminurie sign. häufiger (p = 0,002) und Albumin/Kreatinin Ratio sign. höher (p < 0,0001) in CFRD-Gruppe	Schlussfolgerung der Autoren: Die mikrovaskulären Komplikationen bei Pat. mit CFRD ent- sprechen denen bei Pat. mit Typ-1-Diabe- tes. Retinopathien treten seltener auf, Mikroalbuminurien häufiger.	2	III

c) Leitlinien

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
ISPAD 2007 [O’Riordan et al. 2008] NHMRC 2005 [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005]	Testing for CFRD It is important to identify patients before the onset of symptoms as CFRD often has an insidious onset. The following methods of testing for CFRD have been considered: hemoglobin A1c (HbA _{1c}), oGTT, random or fasting glucose levels, and continuous glucose monitoring (CGM).			Leitlinie ist methodisch als nicht formal konsensbasiert, nicht systematisch evidenzbasiert zu bewerten.
	HbA_{1c} as a diagnostic tool HbA _{1c} has been shown to be unreliable in the diagnosis of CFRD. HbA _{1c} is often normal, regardless of the degree of hyperglycemia, with only 16 % of CF patients having elevated HbA _{1c} values at the time of diabetes diagnosis.	B	5. Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. <i>BMJ</i> 1995: 311: 655–659. 19. De Schepper J, Dab I, Derde MP, Loeb H. Oral glucose tolerance testing in cystic fibrosis: correlations with clinical parameters and glycosylated haemoglobin determinations. <i>Eur J Pediatr</i> 1991: 150: 403–406. 32. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. <i>J Pediatr</i> 1988: 112: 373–377. 45. De Luca F, Arrigo T, Conti Nibali S et al. Insulin secretion, glycosylated haemoglobin and islet cell antibodies in cystic fibrosis children and adolescents with different degrees of glucose tolerance. <i>Horm Metab Res</i> 1991: 23: 495–498.	
	Oral glucose tolerance testing The oGTT is the standard test for CFRD in many centers. Diabetes without fasting hyperglycemia can only be detected by oGTT. Measuring insulin concentrations every half hour during the oGTT may be clinically useful to assess the degree of insulin deficiency.	A,E	5. Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. <i>BMJ</i> 1995: 311: 655–659. 46. Littlewood J BN, Hodson M et al. Management of Cystic Fibrosis Related Diabetes Mellitus – Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Diabetes Working Group. Bromley Kent, UK: Cystic Fibrosis Trust, 2004.	
	Random and fasting glucose levels for CFRD diagnosis While hyperglycemia is diagnostic for diabetes, normal fasting or random glucose levels do not exclude a diagnosis of diabetes in CF.	A	k.A.	
	Continuous glucose monitoring In the research setting, CGM can detect abnormal glucose tolerance earlier than the oGTT, but the clinical significance is still under investigation. CGM has been validated for use in children and adolescents with CF. CGM may aid the diagnosis of CFRD when considered in conjunction with the oGTT result and the clinical scenario.	C	16. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. <i>Diabet Med</i> 2004: 21: 691–696. 47. Jefferies C, Solomon M, Perlman K, Sweezey N, Daneman D. Continuous glucose monitoring in adolescents with cystic fibrosis. <i>J Pediatr</i> 2005: 147: 396–398. 48. O’Riordan S, Hoey H, George S, Costigan C. Can continuous glucose monitoring enhance the detection of CFRD in 167 cystic fibrosis children. <i>Diabetes</i> 2006: 55: 224. 49. O’Riordan S, Roche E, George S, Hoey H, Costigan C. Continuous glucose monitoring enhances the detection of cystic fibrosis related diabetes in children with cystic fibrosis. <i>Diabetologia</i> 2007: 50 (Suppl. 1): OP 32, 0190:S1–S538. 50. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Validation of interstitial fluid continuous glucose monitoring in cystic fibrosis. <i>Diabetes Care</i> 2003: 26: 1940–1941.	

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
	Clinical suspicion of CFRD If the oGTT result is normal or borderline abnormal and diabetes is suspected based on clinical symptoms, a period of home glucose monitoring (preprandial and 2-h postprandial and in the middle of an overnight tube feeding) or CGM may provide additional useful information.	E	k.A.	
	Treatment of CFRD Medical nutritional therapy A high-calorie, high-fat diet is important in CF. Caloric restriction is thus contraindicated (Table 3 compares the CFRD with the standard diabetes diets). <i>CFRD – intake:</i> <ul style="list-style-type: none">• Calories: Usually require 120–150 % (or more) of normal caloric intake for age and gender to prevent underweight• Fat: 40 % of total energy• Refined sugars: Up to 10% of total energy No restriction• Carbohydrate: 45–50% of total energy• Dietary fiber: Encouraged in the well nourished, but in poorly nourished patients, it may compromise energy intake• Protein: 200 % of reference nutrient intake• Salt: unrestricted intake	A	51. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> 2002; 35: 246–259.	
	Insulin therapy Insulin is the only recommended medical therapy for CFRD. Insulin therapy may help stabilize lung function and improves nutritional status in patients with CFRD. There are no definitive data to date on the benefits of insulin therapy for CF children and adolescents with milder forms of abnormal glucose tolerance, although a small case series has demonstrated similar benefit (16, 53) (C).	E C C	2. Morana A, Hardin D, Rodman D et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> 1999; 45: 61–73. 16. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. <i>Diabet Med</i> 2004; 21: 691–696. 34. Lannig S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. <i>Eur J Pediatr</i> 1992; 151: 684–687 36. Nousia-Arvanitakis S, Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M. Insulin improves clinical status of patients with cystic-fibrosis-related diabetes mellitus. <i>Acta Paediatr</i> 2001; 90: 515–519. 37. Rolon MA, Benali K, Munck A et al. Cystic fibrosisrelated diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. <i>Acta Paediatr</i> 2001; 90: 860 52. Reisman J, Corey M, Canny G, Levison H. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis: effect on survival. <i>Pediatrics</i> 1990; 86: 374–377.–867.687. 53. Dobson L, Hattersley AT, Tiley S, Elworthy S, Oades PJ, Sheldon CD. Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. <i>Arch Dis Child</i> 2002; 87: 430–431.	

Ca2+-Ant.	Kalziumantagonist
CCT	Craniale Computertomographie
CFRD	Cystic Fibrose Related Diabetes (Diabetes bei cystischer Fibrose)
CG	Control Group (Kontrollgruppe)
CGM	Continuous Glucose Monitoring
CI	Confidence Intervall (Konfidenzintervall)
CK	Creatine Kinase (Kreatin Kinase) = Enzym zur Messung der Muskelaktivität
C-Peptid	Connecting Peptid (Verbindendes Peptid) = Teil des Proinsulins
CSII	Continous Subcutaneous Insulin Injection (kontinuierliche subkutane Insulin Injektion) = Insulinpumpe
CT	Computertomographie
CVD	Cardiovascular Disease (kardiovaskuläre Erkrankung)

D

DAG	Deutsche Adipositas Gesellschaft
DAISY	Diabetes Autoimmunity Study of the Young (Autoimmunitäts-Studie für Jugendliche mit Diabetes)
DCC-Trial	Diabetes Control And Complications Trial (Studie zur Kontrolle und Komplikationen von Diabetes)
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DELBI	Deutsches Leitlinienbewertungsinstrument
DEND	Diabetes Epilepsy and Neurological Delay (Genetisch bedingtes Syndrom mit Diabetes, Epilepsie und neurologischer Entwicklungsstörung)
DENIS	Deutsche Nicotinamide Intervention Study (deutsche Nikotinamid Interventions-Studie)
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DiabetesDE	Diabetes Deutschland
DIPP	Diabetes Prediction and Prevention Project (Diabetes Prädiktions- und Präventions-Projekt)
DKA	Diabetische Ketoazidose
DMP	Disease Management Programm
DNSG	Diabetes And Nutrition Study Group (Studiengruppe Diabetes und Ernährung)
DPT-1	Diabetes Prevention Trial – Type 1 (Typ-1-Diabetes Präventionsstudie)
DPV	Diabetes Patientenverlaufsdokumentation (Dokumentationssystem)

E

EASD	European Association for the Study of Diabetes (europäische Vereinigung für die Erforschung des Diabetes)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ED	Erstdiagnose
EDIC-Trial	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial (Studie zur Epidemiologie von diabetesbezogenen Interventionen und Komplikationen) = Nachfolgestudie des DCC-Trials
EIF2AK3-Gen	Genort für Mutationen, die zu einem genetischen Syndrom mit Diabetes führen
EK	Evidenzklasse (Methodische Güte einer Studie nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin)
ENDIT	European Nicotinamide Intervention Trial (europäische Nicotinamid-Interventionsstudie)
ES	Educational Support (Therapeutische Unterstützung bei der Erziehung)
ESRD	End Stage Renal Disease (terminale Niereninsuffizienz)
EuroQoL	European Quality of Life Scale (Europäisches Messinstrument für Lebensqualität)

F

FES	family environment scale (Familienbewertungsskala) = Skala zur Bewertung der sozialen Charakteristika und des Umfelds von Familien
FH	fasting hyperglycemia (Nüchternhyperglykämie)
FOXP3 -Gen	Genort für Mutationen, die zu genetischen Syndromen mit Diabetes führen
FST-D	Familien-System-Therapie für Patienten mit Diabetes
ft3	Freies Trijodthyronin
ft4	Freies Thyroxin
FVC	forced vital capacity (forcierte Vitalkapazität)

G

G	Gruppe
GAD	Glutamatdecarboxylase
gamma GT	gamma Glutamyltransferase = leberspezifisches Enzym
GCK	Glukokinase
GCS	Glasgow Coma Score
GFD	glutenfreie Diät

H

HbA _{1c}	Glykosyliertes Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte)
HG	Hypoglykämie

HHS	Hyperglykämisches Hyperosmolares Syndrom
HLA	Human Leukocyte Antigene
HNF	Hepatozyten-Nukleärer Faktor
HRQOL	health related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
HTA	Health Technology Assessment (Medizintechnik-Folgenabschätzung) = systematische Bewertung medizinischer Technologien, Prozeduren und Hilfsmittel, aber auch Organisationsstrukturen, in denen medizinische Leistungen erbracht werden

I

IA2	Thyrosinphosphatase IA2 Antikörper
IAA	Insulinautoantikörper
ICA	Inselzellantikörper
ICT	Intensified Conventional Therapy (intensivierte konventionelle Insulintherapie)
IDDM	Immune Deficiency Diabetes Mellitus (Diabetes mellitus durch Immundefizienz)
IGT	Impaired Glucose Tolerance (gestörte Glukosetoleranz)
IMT	Intima media thickness (Dicke der Intima media)
INS	Insulin(gen)
IPEX-Syndrom	Immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome (X-chromosomal vererbtes Syndrom mit Enteropathie, Polyendokrinopathie und Immundysregulation)
IPF-1-Gen	Insulin Promotor Faktor-1-TGen = Genort für Mutationen, die zu MODY 4 Diabetes führen
IRMA	Intraretinale Mikrovaskuläre Anomalie
ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (internationale Gesellschaft für Diabetes im Kindes- und Jugendalter)

J

Ju.	Jugendliche(n)
-----	----------------

K

K	diabetische Ketoazidose
KCNJ11	einwärts gerichteter Kaliumkanal, Subfamilie J, Nummer 11
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
Ki.	Kinder(n)
KiGa	Kindergarten
Kir6.2	Genlokalisierung für KCNJ11
KJHG	Kinder- und Jugendhilfegesetz

L

LDL	Low Density Lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte)
LL	Leitlinie
LQ	Lebensqualität
LT4	Levothyroxin

M

Makro	Makroalbuminurie
MDI	Multiple Daily Injections (multiple tägliche (Insulin-)Injektionen) = intensivierte Insulintherapie
med.	median
med.	medizinisch(e)
Metf.	Metformin
Mikro	Mikroalbuminurie
Mo.	Monat(e)
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young (Erwachsenendiabetes bei Jugendlichen)
mOsm	Milliosmol
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert

N

n	Number (Anzahl)
n.a.	nicht angegeben
n.s.	nicht signifikant
NDM	Neonataler Diabetes Mellitus
NGC	National Guidelines Clearinghouse
NHANES/USA	National Health AND Nutrition Survey/United States of America (nationale Gesundheits- und Ernährungs- erhebung in den vereinigten Staaten von Amerika)
NHMRC	National Health and medical Research Council (Nationalrat für Gesundheit und medizinische Forschung) = australische nationale Institution zur Förderung der Gesundheit und medizinischer Forschung
NICE	National Institut of Clinical Excellence
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NPH-Insulin	Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin
NR	Nichtraucher
Nü	nüchtern
NW	Nebenwirkung(en)
NYHA	New York Heart Association = Klassifikationssystem der New York Heart Association für den Schweregrad einer Herzinsuffizienz

O

o.B.	ohne pathologischen Befund
oGTT	oraler Glukosetoleranztest

P

p	p-Wert = Überschreitungswahrscheinlichkeit, statistische Angabe
PAL-Wert	Physical Activity Level (Wert zur Messung des körperlichen Leistungsumsatzes)
pCO ₂	Partial Carbodioxide Pressure (Kohlendioxid-Partialdruck)
pct	Percentile (Perzentile)
PDM	Permanenter Neonataler Diabetes Mellitus
PEDSQL	Pediatric Quality of Life Scale (pädiatrische Skala zur Lebensqualität) = generischer und diabetes- spezifischer Lebensqualitätsfragebogen/-skala für Kinder und Jugendliche
pg	picogramm
postpr.	postprandial
PSS	Parental Stress Scale (Stress-Skala für Eltern)
Psych. Impl.	psychische Implikationen
py	patient year(s) (Patientenjahre)

R

RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
-----	--

S

s.c.	subcutan
SC	Standard Care (Standardbehandlung)
SCTD	subclinical thyreoid disease (subklinische Schilddrüsenerkrankung)
SD-Volumen	Schilddrüsen-Volumen
SEARCH	Search for diabetes in the youth study (Studien zur Identifizierung von Diabetes bei Kindern und Jugendlichen)
SES	socioeconomic status (sozioökonomischer Status)
SG	sensor group (Gruppe mit Sensoren für kontinuierliche Blutzuckermessung)
SHYPO	subclinical Hypothyreosis (subklinische Hypothyreose)
SIGN	Scottish Intercollegue Guidelines Network
SMBG	Self Monitoring Blood Glucose (Blutzucker-Selbstmessung)
SU	Sulfonylharnstoff
SUR 1	Sulphonyl-Urea-Receptor 1 (Sufonlyharnstoffrezeptor 1)

T

T1DM	Typ-1-Diabetes
Tg	Thyreoglobulin
TNDM	Transienter Neonataler Diabetes Mellitus
TPO-AK	Thyroid Peroxidase Antikörper
TRIGR	Trial to Reduce IDDM in the Genetically at the Risk (Studie zur Reduktion von Diabetes mellitus durch Immundefizienz bei genetischem Risiko)

V

VDR	Verband Deutscher Rentenversicherungsträger
vpH	venöser pH

W

Wo.....	Woche(n)
---------	----------

Z

zScore	spezielle Transformationsregel für das Maß der Standardabweichung eines Parameters
--------------	--

Literatur

1. Ahern JA, Ramchandani N, Cooper J, Himmel A, Silver D, Tamborlane WV. Using a primary nurse manager to implement DCCT recommendations in a large pediatric program. *Diabetes Educ* 2000; 26:990-4, EK III
2. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Si-link M. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the international diabetes federation consensus workshop. *Diabetes Care* 2004; 27:1798-811, EK IV
3. Alves C, Souza M, Chaves C. Metformin as an adjunctive therapy to insulin in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Rev Brasileira Medicina* 2006; 63:539-43, EK Ia
4. American Diabetes Association (ADA). Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2194-7, EK IV
5. American Diabetes Association (ADA). Diabetes care in the school and day care setting. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 1:S66-S73, EK IV
6. American Diabetes Association (ADA). Diabetes care in the school and day care setting. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 1:S68-S72
7. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 1: S13-S61, EK IV
8. Amin R, Murphy N, Edge J, Ahmed ML, Acerini CL, Dunger DB. A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care* 2002; 25:1117-22, EK III
9. Andersen HU, Lanng S, Pressler T, Laugesen CS, Mathiesen ER. Cystic fibrosis-related diabetes: the presence of microvascular diabetes complications. *Diabetes Care* 2006; 29:2660-3, EK III
10. Anderson B, Ho J, Brackett J, Finkelstein D, Laffel L. Parental involvement in diabetes management tasks: relationships to blood glucose monitoring adherence and metabolic control in young adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1997; 130:257-65, EK III
11. Anderson BJ, Brackett J, Ho J, Laffel LM. An office-based intervention to maintain parent-adolescent teamwork in diabetes management. Impact on parent involvement, family conflict, and subsequent glycemic control. *Diabetes Care* 1999; 22:713-21, EK IIb
12. Anderson RM, Funnell MM, Butler PM, Arnold MS, Fitzgerald JT, Feste CC. Patient empowerment. Results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 1995; 18:943-9, EK Ib
13. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Ob- arzanek E, Elmer PJ, Stevens VJ, Vollmer WM, Lin PH, Svetkey LP, Stedman SW, Young DR. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003; 289:2083-93, EK Ib
14. Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA): Leitlinien. Verabschiedet auf der Konsensus-Konferenz der AGA am 06.10.2008, Deutsche Adipositas-Gesellschaft, (2008a)
15. Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA): Therapie der Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Evidenzbasierte Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Berufsverbände und weiterer Organisationen, AGA, Ulm (2008b)
16. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie. Untersuchungen auf diabetische Folgeerkrankungen an Augen, Nieren und Nerven bei pädiatrischen Diabetespatienten. *Diabet Inform* 1998; 20:124-7
17. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie: Stellungnahme zur Notwendigkeit eines Kinderpsychologen in der Langzeitbetreuung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus, 20. ed., AGPD, (1999)
18. Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD): Kosten der ambulanten Langzeitbetreuung, (1999) EK IV
19. Aslander-van VE, Smart C, Waldron S. Nutritional management in childhood and adolescent diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:323-39
20. Astrup A, Ryan L, Grunwald GK, Storgaard M, Saris W, Melanson E, Hill JO. The role of dietary fat in body fatness: evidence from a preliminary meta-analysis of ad libitum low-fat dietary intervention studies. *Br J Nutr* 2000; 83 Suppl 1: S25-S32, EK Ia
21. Australasian Paediatric Endocrine Group, Department of Health and Ageing, National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical practice guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents, 2005

22. Babenko AP, Polak M, Cave H, Busiah K, Czernichow P, Scharfmann R, Bryan J, Aguilar-Bryan L, Vaxillaire M, Froguel P. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006; 355:456-66, EK III
23. Badenhop K, Kordonouri O, Machicao F: Empfehlungen zur molekulargenetischen Diagnostik bei Verdacht auf MODY, DDG, (2008)
24. Bangstad HJ, Danne T, Deeb LC, Jarosz-Chobot P, Urakami T, Hanas R. Insulin treatment. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:88-102
25. Banks CJ, Furyk JS. Review article: hypertonic saline use in the emergency department. *Emerg Med Australas* 2008; 20:294-305, EK III
26. Battelino T. Risk and benefits of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) treatment in school children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2006; 7 Suppl 4:20-4
27. Baumeister FA, Engelsberger I, Schulze A. Pancreatic agenesis as cause for neonatal diabetes mellitus. *Klin Padiatr* 2005; 217:76-81, EK III
28. Betts P, Brink SJ, Swift PG, Silink M, Wolfsdorf J, Hanas R. Management of children with diabetes requiring surgery. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:242-7
29. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29:76-131, EK Ib-IV
30. Blankfield AJ, Holahan B. Family support, coping strategies and depressive symptoms among mothers of children with diabetes. *J Fam Psychol* 1996; 10:173-9, EK III
31. Blanz BJ, Rensch-Riemann BS, Fritz-Sigmund DI, Schmidt MH. IDDM is a risk factor for adolescent psychiatric disorders. *Diabetes Care* 1993; 16:1579-87, EK III
32. Bloomgarden ZT, Karmally W, Metzger MJ, Brothers M, Nechemias C, Bookman J, Faierman D, Ginsberg-Fellner F, Rayfield E, Brown WV. Randomized, controlled trial of diabetic patient education: improved knowledge without improved metabolic status. *Diabetes Care* 1987; 10:263-72, EK Ib
33. Bonfanti R, Colombo C, Nocerino V, Massa O, Lampasona V, Iafusco D, Viscardi M, Chiumello G, Meschi F, Barbetti F. Insulin gene mutations as cause of diabetes in children negative for five type 1 diabetes autoantibodies. *Diabetes Care* 2009; 32:123-5
34. Bornet F, Haardt MJ, Costagliola D, Blayo A, Slama G. Sucrose or honey at breakfast have no additional acute hyperglycaemic effect over an isoglucidic amount of bread in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1985; 28:213-7, EK Ib
35. Brackenridge A, Wallbank H, Lawrenson RA, Russell-Jones D. Emergency management of diabetes and hypoglycaemia. *Emerg Med J* 2006; 23:183-5, EK III
36. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2003; 26:2261-7, EK Ia
37. Brink S, Laffel L, Likitmaskul S, Liu L, Maguire AM, Olsen B, Silink M, Hanas R. Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:401-7
38. Brown M, Ahmed ML, Clayton KL, Dunger DB. Growth during childhood and final height in type 1 diabetes. *Diabet Med* 1994; 11:182-7, EK III
39. Bryden KS, Neil A, Mayou RA, Peveler RC, Fairburn CG, Dunger DB. Eating habits, body weight, and insulin misuse. A longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1956-60, EK III
40. Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR). Gemeinsames Rahmenkonzept der Gesetzlichen Krankenkassen und der Gesetzlichen Rentenversicherung für die Durchführung stationärer medizinischer Leistungen der Vorsorge und Rehabilitation für Kinder und Jugendliche. http://www.bar-frankfurt.de/upload/Rahmenkonzept.72dpi_435.pdf, 2008
41. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien. Methoden-Report 3. Auflage. http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/pdf/nvl_methode_3.auf1.pdf, 2008
42. Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, Bredberg AC, Lindberg BA, Sjöberg KG, Ivarsson SA. Prevalence of IgA-antiendomysium and IgA-antigliadin autoantibodies at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in Swedish children and adolescents. *Pediatrics* 1999; 103:1248-52, EK III
43. Ceriello A, Giugliano D, Quattraro A, Lefebvre PJ. Antioxidants show an anti-hypertensive effect in diabetic and hypertensive subjects. *Clin Sci (Lond)* 1991; 81:739-42, EK Ib
44. Chan NN, Brain HP, Feher MD. Metformin-associated lactic acidosis: a rare or very rare clinical entity? *Diabet Med* 1999; 16:273-81, EK IIa
45. Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber

intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342:1392-8, EK Ib

46. Channon SJ, Huws-Thomas MV, Rollnick S, Hood K, Cannings-John RL, Rogers C, Gregory JW. A multicenter randomized controlled trial of motivational interviewing in teenagers with diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1390-5, EK Ib

47. Chetty VT, Almula A, Oduyungbo A, Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HBA1c) levels in Type I diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81:79-87, EK Ia

48. Cheung N, Rogers SL, Donaghue KC, Jenkins AJ, Tikellis G, Wong TY. Retinal arteriolar dilation predicts retinopathy in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:1842-6, EK IIB

49. Christiansen E, Schnider S, Palmvig B, Tauber-Lassen E, Pedersen O. Intake of a diet high in trans monounsaturated fatty acids or saturated fatty acids. Effects on postprandial insulinemia and glycemia in obese patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20:881-7, EK Ib

50. Clar C, Waugh N, Thomas S. Routine hospital admission versus out-patient or home care in children at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD004099, EK Ila-III

51. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:165-74

52. Cochran JB, Walters S, Losek JD. Pediatric hyperglycemic hyperosmolar syndrome: diagnostic difficulties and high mortality rate. *Am J Emerg Med* 2006; 24:297-301, EK III

53. Colombo C, Porzio O, Liu M, Massa O, Vasta M, Salardi S, Beccaria L, Monciotti C, Toni S, Pedersen O, Hansen T, Federici L, Pesavento R, Cadario F, Federici G, Ghirri P, Arvan P, Iafusco D, Barbetti F. Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy-onset diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2008; 118:2148-56, EK III

54. Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med* 2003; 20:863-6, EK Ia

55. Colton P, Olmsted M, Daneman D, Rydall A, Rodin G. Disturbed eating behavior and eating disorders in preteen and early teenage girls with type 1 diabetes: a case-controlled study. *Diabetes Care* 2004; 27:1654-9, EK III

56. Copeland PM, Anderson B. Diabetes mellitus and eating disorders. *Harv Rev Psychiatry* 1995; 3:36-40, EK IV

57. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess* 2000; 4:i-93, EK Ia

58. Couper J, Donaghue K. Phases of diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:44-7

59. Court JM, Cameron FJ, Berg-Kelly K, Swift PG. Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:255-62

60. Craig ME, Hattersley A, Donaghue K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Definition, epidemiology and classification. *Pediatr Diabetes* 2006; 7:343-51

61. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1994; 344:283-7, EK III

62. Dalla Pozza R, Bechtold S, Bonfig W, Putzker S, Kozlik-Feldmann R, Netz H, Schwarz HP. Age of onset of type 1 diabetes in children and carotid intima medial thickness. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2053-7, EK IIB

63. Daneman D, Olmsted M, Rydall A, Maharaj S, Rodin G. Eating disorders in young women with type 1 diabetes. Prevalence, problems and prevention. *Horm Res* 1998; 50 Suppl 1:79-86, EK III

64. Danne T, Aman J, Schober E, Deiss D, Jacobsen JL, Friberg HH, Jensen LH. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2359-64, EK Ib

65. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, Kordonouri O, Pankowska E, Ludvigsson J, Schober E, Kaprio E, Saukkonen T, Nicolino M, Tubiana-Rufi N, Klinkert C, Haberland H, Vazeou A, Madacsy L, Zangen D, Cherubini V, Rabbone I, Toni S, de Beaufort BC, Bakker-van WW, van den Berg BN, Volkov I, Barrio R, Hanas R, Zumsteg U, Kuhlmann B, Aebi C, Schumacher U, Gschwend S, Hindmarsh P, Torres M, Shehadeh N, Phillip M. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia* 2008; 51:1594-601, EK III

66. Danne T, Becker RH, Heise T, Bittner C, Frick AD, Rave K. Pharmacokinetics, prandial glucose control, and safety of insulin glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:2100-5, EK Ib

67. Danne T, Datz N, Endahl L, Haahr H, Nestoris C, Westergaard L, Fjording MS, Kordonouri O. Insulin detemir is characterized by a more reproducible pharmacokinetic profile than insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes: results from a randomized, double-blind, controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:554-60, EK Ib
68. Danne T, Kordonouri O, Enders I, Weber B. Factors influencing height and weight development in children with diabetes. Results of the Berlin Retinopathy Study. *Diabetes Care* 1997; 20:281-5, EK III
69. Danne T, Kordonouri O, Hovener G, Weber B. Diabetic angiopathy in children. *Diabet Med* 1997; 14:1012-25
70. Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, Lynggaard H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, Daneman D, Dorchy H, Garandeau P, Greene SA, Hoey H, Holl RW, Kaprio EA, Kocova M, Martul P, Matsuura N, Robertson KJ, Schoenle EJ, Sovik O, Swift PG, Tsou RM, Vanelli M, Aman J. Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidovre Study Group. *Diabetes Care* 2001; 24:1342-7, EK III
71. Danne T, Rastam J, Odendahl R, Nake A, Schimmel U, Szczepanski R, Moeller J, Deiss D. Parental preference of prandial insulin aspart compared with preprandial human insulin in a basal-bolus scheme with NPH insulin in a 12-wk crossover study of preschool children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:278-85, EK IIa
72. Danne T, Weber B, Hartmann R, Enders I, Burger W, Hovener G. Long-term glycemic control has a nonlinear association to the frequency of background retinopathy in adolescents with diabetes. Follow-up of the Berlin Retinopathy Study. *Diabetes Care* 1994; 17:1390-6, EK III
73. Datz N, von Schütz W, Nestoris C, Glinda S, Kordonouri O, Danne T. Increase of insulin requirements after changing from U40 to U100 insulin in children and adolescents with type 1 diabetes without effect on the metabolic status. Poster Abstract. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:58, EK III
74. Davis CL, Delamater AM, Shaw KH, La Greca AM, Eidson MS, Perez-Rodriguez JE, Nemery R. Parenting styles, regimen adherence, and glycemic control in 4- to 10-year-old children with diabetes. *J Pediatr Psychol* 2001; 26:123-9, EK III
75. de Man SA, Andre JL, Bachmann H, Grobbee DE, Ibsen KK, Laaser U, Lippert P, Hofman A. Blood pressure in childhood: pooled findings of six European studies. *J Hypertens* 1991; 9:109-14, EK IIb
76. de Weerd I, Visser AP, Kok GJ, de Weerd O, van der Veen EA. Randomized controlled multicentre evaluation of an education programme for insulin-treated diabetic patients: effects on metabolic control, quality of life, and costs of therapy. *Diabet Med* 1991; 8:338-45, EK Ib
77. de Wit M, Delemarre-van de Waal HA, Bokma JA, Haasnoot K, Houdijk MC, Gemke RJ, Snoek FJ. Monitoring and discussing health-related quality of life in adolescents with type 1 diabetes improve psychosocial well-being: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2008; 31:1521-6, EK Ib
78. de Wit M, Pouwer F, Gemke RJ, Delemarre-van de Waal HA, Snoek FJ. Validation of the WHO-5 Well-Being Index in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:2003-6, EK III
79. Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R, Zalani S, Brink S, Jenner M, Kitson H, Perlman K, Spencer M. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics* 2001; 108:1175-9, EK Ib
80. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Phillip M. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006; 29:2730-2, EK Ib
81. Delamater AM. Psychological care of children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:340-8
82. Delamater AM, Bubbs J, Davis SG, Smith JA, Schmidt L, White NH, Santiago JV. Randomized prospective study of self-management training with newly diagnosed diabetic children. *Diabetes Care* 1990; 13:492-8, EK Ib
83. Delamater AM, Jacobson AM, Anderson B, Cox D, Fisher L, Lustman P, Rubin R, Wysocki T. Psychosocial therapies in diabetes: report of the Psychosocial Therapies Working Group. *Diabetes Care* 2001; 24:1286-92, EK Ia
84. Delamater AM, Shaw KH, Applegate EB, Pratt IA, Eidson M, Lancelotta GX, Gonzalez-Mendoza L, Richton S. Risk for metabolic control problems in minority youth with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:700-5, EK III
85. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, Neuer Umschau Buchverl., Neustadt/Weinstraße (2008) EK IV
86. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Rehabilitation und Prävention. Leitlinie Rehabilitation Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/070-003.htm>, (2007)

87. Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertoniegesellschaft: Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie, DHL, Heidelberg (2008)
88. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Am J Med* 1991; 90:450-9, EK III
89. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125:177-88, EK Ib
90. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA_{1c}) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; 44:968-83, EK Ib
91. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996; 45:1289-98
92. Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 346:1685-91, EK Ib
93. Dobson L, Hattersley AT, Tiley S, Elworthy S, Oades PJ, Sheldon CD. Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. *Arch Dis Child* 2002; 87:430-1
94. Dodson PM, Beevers M, Hallworth R, Webberley MJ, Fletcher RF, Taylor KG. Sodium restriction and blood pressure in hypertensive type II diabetics: randomised blind controlled and crossover studies of moderate sodium restriction and sodium supplementation. *BMJ* 1989; 298:227-30, EK Ib
95. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. Microvascular and macrovascular complications. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:163-70
96. Donaghue KC, Craig ME, Chan AK, Fairchild JM, Cusumano JM, Verge CF, Crock PA, Hing SJ, Howard NJ, Silink M. Prevalence of diabetes complications 6 years after diagnosis in an incident cohort of childhood diabetes. *Diabet Med* 2005; 22:711-8, EK Iib-III
97. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, Glaser NS, Hanas R, Hintz RL, Levitsky LL, Savage MO, Tasker RC, Wolfsdorf JL. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004; 89:188-94, EK IV
98. Eckardt K, Eckel J. Insulin analogues: action profiles beyond glycaemic control. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114:45-53, K04
99. Edge JA, Jakes RW, Roy Y, Hawkins M, Winter D, Ford-Adams ME, Murphy NP, Bergomi A, Widmer B, Dunger DB. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* 2006; 49:2002-9, EK II
100. Edghill E, Flanagan SE, Patch AM, Boustred C, Parrish A, Shields B, Shepherd MH, Hussain K, Kapoor RR, Malecki M, MacDonald MJ, Stoy J, Steiner DF, Philipson LH, Bell GI, Hattersley AT, Ellard S. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes* 2008; 57:1034-42, EK III
101. Eehalt S, Blumenstock G, Willasch AM, Hub R, Ranke MB, Neu A. Continuous rise in incidence of childhood Type 1 diabetes in Germany. *Diabet Med* 2008; 25:755-7, EK III
102. Ellard S, Bellanne-Chantelot C, Hattersley AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2008; 51:546-53, EK III
103. Ellard S, Flanagan SE, Girard CA, Patch AM, Harries LW, Parrish A, Edghill EL, Mackay DJ, Proks P, Shimomura K, Haberland H, Carson DJ, Shield JP, Hattersley AT, Ashcroft FM. Permanent neonatal diabetes caused by dominant, recessive, or compound heterozygous SUR1 mutations with opposite functional effects. *Am J Hum Genet* 2007; 81:375-82
104. Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, Hing S, Chan AK, Howard NJ, Silink M, Donaghue KC. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1300-6, Iib
105. Eppens MC, Craig ME, Jones TW, Silink M, Ong S, Ping YJ. Type 2 diabetes in youth from the Western Pacific region: glycaemic control, diabetes care and complications. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:1013-20, EK III
106. Erhart M, Holling H, Bettge S, Ravens-Sieberger U, Schlack R. Der Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS): Risiken und Ressourcen für die psychische Entwicklung von Kindern und Jugendlichen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50:800-9, EK III
107. Fagot-Campagna A, Narayan KM, Imperatore G. Type 2 diabetes in children. *BMJ* 2001; 322:377-8, EK III
108. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Jensen T, Lauritzen T, Deckert T. Effect of improved metabolic control on loss of kid-

ney function in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: an update of the Steno studies. *Diabetologia* 1991; 34:164-70

109. Ficociello LH, Perkins BA, Silva KH, Finkelstein DM, Ignatowska-Switalska H, Gaciong Z, Cupples LA, Aschengrau A, Warram JH, Krolewski AS. Determinants of progression from microalbuminuria to proteinuria in patients who have type 1 diabetes and are treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:461-9, EK IIb

110. Fiordalisi I, Novotny WE, Holbert D, Finberg L, Harris GD. An 18-yr prospective study of pediatric diabetic ketoacidosis: an approach to minimizing the risk of brain herniation during treatment. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:142-9, EK III

111. Flanagan SE, Edghill EL, Gloyn AL, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in KCNJ11, which encodes Kir6.2, are a common cause of diabetes diagnosed in the first 6 months of life, with the phenotype determined by genotype. *Diabetologia* 2006; 49:1190-7, EK IIb-III

112. Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, Edghill EL, Gloyn AL, Robinson D, Shield JP, Temple K, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in ATP-sensitive K⁺ channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes* 2007; 56:1930-7, EK IIb-III

113. Forsander G, Persson B, Sundelin J, Berglund E, Snellman K, Hellstrom R. Metabolic control in children with insulin-dependent diabetes mellitus 5 y after diagnosis. Early detection of patients at risk for poor metabolic control. *Acta Paediatr* 1998; 87:857-64, EK III

114. Forsander GA, Sundelin J, Persson B. Influence of the initial management regimen and family social situation on glycaemic control and medical care in children with type I diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2000; 89:1462-8, EK IIa

115. Franklin B, Liu J, Ginsberg-Fellner F. Cerebral edema and ophthalmoplegia reversed by mannitol in a new case of insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatrics* 1982; 69:87-90, EK III

116. Fröhlich C, Hermann T, Koch S, Regling B, Schiel R, Stachow R, Holl R. Indikationen für eine stationäre Rehabilitation von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes - eine bundesweite „DPV-Wiss“-Analyse. *Diabet Stoffw* 2008;93, EK III

117. Fröhlich-Reiterer EE, Hofer S, Kaspers S, Herbst A, Kordonouri O, Schwarz HP, Schober E, Grabert M, Holl RW. Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus-data from a German/Austrian multicentre survey. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:546-53, EK III

118. Funnell MM, Anderson RM. AADE Position Statement: individualization of diabetes self-management education. *Diabet Educ* 2007; 33:45-9, EK IV

119. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hosey GM, Jensen B, Maryniuk M, Peyrot M, Piette JD, Reader D, Simenrio LM, Weinger K, Weiss MA. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 1:S87-S94, EK IV

120. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353:617-22

121. Galatzer A, Amir S, Gil R, Karp M, Laron Z. Crisis intervention program in newly diagnosed diabetic children. *Diabetes Care* 1982; 5:414-9, EK IIa

122. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 2004; 363:925-31, EK Ib

123. Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia* 2001; 44:3-15, EK IIb

124. Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:577S-82S, EK Ia

125. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160-7

126. Gerstl EM, Rabl W, Rosenbauer J, Grobe H, Hofer SE, Krause U, Holl RW. Metabolic control as reflected by HbA_{1c} in children, adolescents and young adults with type-1 diabetes mellitus: combined longitudinal analysis including 27,035 patients from 207 centers in Germany and Austria during the last decade. *Eur J Pediatr* 2008; 167:447-53, EK IIb-III

127. Giacco R, Parillo M, Rivelles AA, Lasorella G, Giacco A, D'Episcopo L, Riccardi G. Long-term dietary treatment with increased amounts of fiber-rich low-glycemic index natural foods improves blood glucose control and reduces the number of hypoglycemic events in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23:1461-6, EK Ib

128. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, Kaufman F, Quayle K, Roback M, Malley R, Kuppermann N. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *The Pediatric Emergency Medicine Col-*

laborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001; 344:264-9, EK III

129. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, Marcin JP, Rewers A, Strain J, DiCarlo J, Neely EK, Barnes P, Kuppermann N. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2006; 7:75-80, EK III

130. Glasgow RE, Fisher EB, Anderson BJ, LaGreca A, Marrero D, Johnson SB, Rubin RR, Cox DJ. Behavioral science in diabetes. Contributions and opportunities. *Diabetes Care* 1999; 22:832-43, EK Ia

131. Gloyn AL, Diatloff-Zito C, Edghill EL, Bellanne-Chantelot C, Nivot S, Coutant R, Ellard S, Hattersley AT, Robert JJ. KCNJ11 activating mutations are associated with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome and other neurological features. *Eur J Hum Genet* 2006; 14:824-30, EKIII

132. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, Howard N, Srinivasan S, Silva JM, Molnes J, Edghill EL, Frayling TM, Temple IK, Mackay D, Shield JP, Sumnik Z, van Rhijn A, Wales JK, Clark P, Gorman S, Aisenberg J, Ellard S, Njolstad PR, Ashcroft FM, Hattersley AT. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350:1838-49, EK III

133. Goksen D, Darcan S, Coker M, Aksu G, Yildiz B, Kara S, Kultursay N. Permanent neonatal diabetes with arthrogryposis multiplex congenita and neurogenic bladder - a new syndrome? *Pediatr Diabetes* 2006; 7:279-83

134. Golicki DT, Golicka D, Groele L, Pankowska E. Continuous Glucose Monitoring System in children with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008; 51:233-40, EK Ia

135. Gottschalk M, Danne T, Vlajnic A, Cara JF. Glimepiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized, single-blind comparative study. *Diabetes Care* 2007; 30:790-4, EK Ib

136. Grabert M, Schweiggert F, Holl RW. A framework for diabetes documentation and quality management in Germany: 10 years of experience with DPV. *Comput Methods Programs Biomed* 2002; 69:115-21, EK III

137. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, Gurwitz JH, Chan KA, Goodman MJ, Platt R. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292:2585-90, EK III

138. Green SM, Rothrock SG, Ho JD, Gallant RD, Borger R, Thomas TL, Zimmerman GJ. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med* 1998; 31:41-8

139. Grey M, Boland EA, Davidson M, Li J, Tamborlane WV. Coping skills training for youth with diabetes mellitus has long-lasting effects on metabolic control and quality of life. *J Pediatr* 2000; 137:107-13, EK Ib

140. Grey M, Cameron ME, Lipman TH, Thurber FW. Psychosocial status of children with diabetes in the first 2 years after diagnosis. *Diabetes Care* 1995; 18:1330-6, EK III

141. Hale PJ, Crase J, Natrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289:1035-8, EK IIa

142. Hampson SE, Skinner TC, Hart J, Storey L, Gage H, Foxcroft D, Kimber A, Craddock S, McEvilly EA. Behavioral interventions for adolescents with type 1 diabetes: how effective are they? *Diabetes Care* 2000; 23:1416-22, EK Ia

143. Hampson SE, Skinner TC, Hart J, Storey L, Gage H, Foxcroft D, Kimber A, Shaw K, Walker J. Effects of educational and psychosocial interventions for adolescents with diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess* 2001; 5:1-79, EK Ia

144. Hanas R, Adolfsson P. Insulin pumps in pediatric routine care improve long-term metabolic control without increasing the risk of hypoglycemia. *Pediatr Diabetes* 2006; 7:25-31, EK III

145. Hanas R, Donaghue K, Klingensmith G, Swift PG. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. *Pediatr Diabetes* 2006; 7:341-2

146. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. Diabetic ketoacidosis and cerebral oedema in Sweden--a 2-year paediatric population study. *Diabet Med* 2007; 24:1080-5, EK III

147. Hansen D, Brock-Jacobsen B, Lund E, Bjorn C, Hansen LP, Nielsen C, Fenger C, Lillevang ST, Husby S. Clinical benefit of a gluten-free diet in type 1 diabetic children with screening-detected celiac disease: a population-based screening study with 2 years' follow-up. *Diabetes Care* 2006; 29:2452-6, EK IIa

148. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatr Diabetes* 2006; 7:352-60

149. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatr Diabetes* 2006; 7:352-60, EK IV

150. Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes* 2005; 54:2503-13, EK IV
151. Hecker W, Bartus B: Trias-Ratgeber: Kinder mit Diabetes, (2002)
152. Hecker W, Bartus B, Heinze E, Holl RW. Stoffwechselein-
stellung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugend-
lichen deutscher und ausländischer Herkunft. *Diabet Stoffw*
1998; 5:177-80, EK III
153. Hecker W, Grabert M, Holl RW. Quality of paediatric
IDDM care in Germany: a multicentre analysis. German Pae-
diatric Diabetology Group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;
12:31-8, EK III
154. Helgeson VS, Snyder PR, Escobar O, Siminerio L, Becker D.
Comparison of adolescents with and without diabetes on indices
of psychosocial functioning for three years. *J Pediatr Psychol*
2007; 32:794-806, EK IIa
155. Helgeson VS, Viccaro L, Becker D, Escobar O, Siminerio L.
Diet of adolescents with and without diabetes: Trading candy
for potato chips? *Diabetes Care* 2006; 29:982-7, EK III
156. Hellems MA, Clarke WL. Safe at school: a Virginia expe-
rience. *Diabetes Care* 2007; 30:1396-8, EK III
157. Herpertz S, Petrak F, Albus C, Hirsch A, Kruse J, Kulzer B.
Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG: Psychosoziale Inter-
ventionen bei Patienten mit Diabetes mellitus. *Diabet Stoffw*
2003; 12:35-58, EK IV
158. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Gu-
andalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M,
Seidman EG. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac
disease in children: recommendations of the North American
Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutri-
tion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:1-19, EK III
159. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR,
Mastrototaro J, Parkin CG, Wolpert HA, Buckingham BA.
Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first
randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther* 2008;
10:377-83, EK Ib
160. Holder M, Ludwig-Seibold C, Lilienthal E, Ziegler R,
Heidtmann B, Holl RW. Trends in der Insulinpumpentherapie
bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Typ-
1-Diabetes von 1995-2006: Daten der DPV-Initiative. *Diabe-
tologie* 2007;-169, EK III
161. Holl R, Grabert M: Kinder und Jugendliche: Entwick-
lungen in der Versorgung der letzten 13 Jahre, In: Deutscher
Gesundheitsbericht Diabetes 2009, DDU, München, (2008),
S. 105-13, EK III
162. Holl RW, Bohm B, Loos U, Grabert M, Heinze E,
Homoki J. Thyroid autoimmunity in children and adolescents
with type 1 diabetes mellitus. Effect of age, gender and HLA
type. *Horm Res* 1999; 52:113-8
163. Holl RW, Grabert M, Heinze E, Sorgo W, Debatin KM. Age
at onset and long-term metabolic control affect height in type-1
diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1998a; 157:972-7, EK III
164. Holl RW, Heinze E. Dawn- oder Somogyi-Phänomen?
Hohe morgendliche Nüchternblutzuckerwerte bei jugendlichen
Typ-1-Diabetikern. *Dtsch Med Wochenschr* 1992; 117:1503-
7, EK III
165. Holl RW, Lang GE, Grabert M, Heinze E, Lang GK, Deba-
tin KM. Diabetic retinopathy in pediatric patients with type-1
diabetes: effect of diabetes duration, prepubertal and puber-
tal onset of diabetes, and metabolic control. *J Pediatr* 1998b;
132:790-4, EK III
166. Holl RW, Pavlovic M, Heinze E, Thon A. Circadian blood
pressure during the early course of type 1 diabetes. Analysis of
1,011 ambulatory blood pressure recordings in 354 adolescents
and young adults. *Diabetes Care* 1999; 22:1151-7, EK III
167. Holl RW, Wolf A, Heinze E, Teller WM. Nicht-immuno-
logisch bedingte Formen des Diabetes mellitus bei Kindern
und Jugendlichen. *Monatsschr Kinderheilkd* 1997; 145:159-
76, EK III
168. Hölling H, Erhart M, Ravens-Sieberger U, Schlack R. Verhal-
tensauffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen. Erste Ergeb-
nisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS).
*Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheits-
schutz* 2007a; 50:784-93, EK III
169. Hölling H, Schlack R. Essstörungen im Kindes- und Ju-
gendalter. Erste Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesund-
heitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsfor-
schung Gesundheitsschutz* 2007b; 50:794-9, EK III
170. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR,
Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type
2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577-89, EK Ib
171. Holmes CS, Chen R, Streisand R, Marschall DE, Souter S,
Swift EE, Peterson CC. Predictors of youth diabetes care be-
haviors and metabolic control: a structural equation modeling
approach. *J Pediatr Psychol* 2006; 31:770-84, EK III

172. Holterhus PM, Odendahl R, Oesingmann S, Leppler R, Wagner V, Hiort O, Holl R. Classification of distinct baseline insulin infusion patterns in children and adolescents with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Diabetes Care* 2007; 30:568-73, EK IIB-III
173. Hood KK, Huestis S, Maher A, Butler D, Volkening L, Laffel LM. Depressive symptoms in children and adolescents with type 1 diabetes: association with diabetes-specific characteristics. *Diabetes Care* 2006; 29:1389-91, EK III
174. Howell WH, McNamara DJ, Tosca MA, Smith BT, Gaines JA. Plasma lipid and lipoprotein responses to dietary fat and cholesterol: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:1747-64, EK Ia
175. Hu FB, Cho E, Rexrode KM, Albert CM, Manson JE. Fish and long-chain omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. *Circulation* 2003; 107:1852-7, EK III
176. Hürter A, Otten A: Familien mit diabetischen Kindern und Jugendlichen: Psychische und soziale Probleme und der Wunsch nach psychologischer Hilfe im Vergleich mit anderen chronischen Erkrankungen, In: Roth R, Borkenstein M, editors.: Psychosoziale Aspekte in der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes, Karger, Basel, (1991), S. 150-9, EK III
177. Hürter P, Bürger W, Schober E, Holl R, Klinghammer A. Qualitätssicherung in der Pädiatrischen Diabetologie. *Monatsschr Kinderheilkd* 1995; 143:1146-9, EK IV
178. Hürter P, Jastram HU, Regling B, Toeller M, Lange K, Weber B, Burger W, Haller R: Diabetes bei Kindern: ein Behandlungs- und Schulungsprogramm, 3. Aufl. ed., Kirchheim, Main (2005)
179. Hürter P, Kordonouri O, Lange K: Kompendium pädiatrische Diabetologie, Springer, Berlin (2007)
180. Hürter P, Lange K: Kinder und Jugendliche mit Diabetes. Medizinischer und psychologischer Ratgeber für Eltern, 2. Aufl. ed., Springer, Berlin (2004)
181. Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, O'Keefe C, Khunti K, Baker R, Booth A. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy-a systematic review. *Diabet Med* 2000; 17:495-506, EK IIa
182. Icks A, Rosenbauer J, Holl RW, Giani G. Increased hospitalization with longer distance from treatment centre in diabetic paediatric patients in Germany. *Diabetologia* 2001; 44: 1068-9, EK IIB-III
183. Icks A, Rosenbauer J, Strassburger K, Grabert M, Giani G, Holl RW. Persistent social disparities in the risk of hospital admission of paediatric diabetic patients in Germany-prospective data from 1277 diabetic children and adolescents. *Diabet Med* 2007; 24:440-2, EK III
184. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag A05-02. Version 1.0. Stand: 30.03.2007, IQWiG, Köln (2007)
185. Jacobson AM, Hauser ST, Lavori P, Willett JB, Cole CF, Wolfsdorf JI, Dumont RH, Wertlieb D. Family environment and glycemic control: a four-year prospective study of children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Psychosom Med* 1994; 56:401-9, EK III
186. Jacobson AM, Hauser ST, Wertlieb D, Wolfsdorf JI, Orleans J, Vieyra M. Psychological adjustment of children with recently diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1986; 9:323-9, EK III
187. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, Burwood A, Weinger K, Bayless M, Dahms W, Harth J. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007; 356:1842-52, EK Ib
188. Janner M, Knill SE, Diem P, Zuppinger KA, Mullis PE. Persistent microalbuminuria in adolescents with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus is associated to early rather than late puberty. Results of a prospective longitudinal study. *Eur J Pediatr* 1994; 153:403-8, EK IIB
189. Jefferson IG, Swift PG, Skinner TC, Hood GK. Diabetes services in the UK: third national survey confirms continuing deficiencies. *Arch Dis Child* 2003; 88:53-6, EK III
190. Jones CA, Leese GP, Kerr S, Bestwick K, Isherwood DI, Vora JP, Hughes DA, Smith C. Development and progression of microalbuminuria in a clinic sample of patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1998; 78:518-23, EK III
191. Jones JM, Lawson ML, Daneman D, Olmsted MP, Rodin G. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross sectional study. *BMJ* 2000; 320:1563-6, EK III
192. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002; 25:89-94, EK Ib

193. Kalk WJ, Osler C, Constable J, Kruger M, Panz V. Influence of dietary protein on glomerular filtration and urinary albumin excretion in insulin-dependent diabetes. *Am J Clin Nutr* 1992; 56:169-73, EK III
194. Karges B, Muche R, Knerr I, Ertelt W, Wiesel T, Hub R, Neu A, Klinghammer A, Aufschild J, Rapp A, Schirbel A, Boehm BO, Debatin KM, Heinze E, Karges W. Levothyroxine in euthyroid autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1647-52, EK Ib
195. Katan MB, Zock PL, Mensink RP. Dietary oils, serum lipoproteins, and coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1995; 61:1368S-73S, EK Ia
196. Kempf K, Rathmann W, Herder C. Impaired glucose regulation and type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24:427-37, EK IIb-III
197. Kiess W, Bottner A, Raile K, Kapellen T, Muller G, Galler A, Paschke R, Wabitsch M. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a review from a European perspective. *Horm Res* 2003; 59 Suppl 1:77-84, EK III
198. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1486-90, EK IIa
199. Klupa T, Kowalska I, Wyka K, Skupien J, Patch AM, Flanagan SE, Noczynska A, Arciszewska M, Ellard S, Hattersley AT, Sieradzki J, Mlynarski W, Malecki MT. Mutations in the ABCC8 gene are associated with a variable clinical phenotype. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; EK III
200. Knerr I, Dost A, Lepler R, Raile K, Schober E, Rascher W, Holl RW. Tracking and prediction of arterial blood pressure from childhood to young adulthood in 868 patients with type 1 diabetes: a multicenter longitudinal survey in Germany and Austria. *Diabetes Care* 2008; 31:726-7, EK IIb-III
201. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403, EK Ib
202. Koch C, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, Mastella G, McKenzie SG, Navarro J, Strandvik B. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32:343-50, EK III
203. Koletzko B, Broekaert I, Kreuder J, Cremer P, Schwab O: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen, APS, (2007)
204. Kordonouri O, Deiss D, Danne T, Dorow A, Bassir C, Gruters-Kieslich A. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002a; 19:518-21, EK III
205. Kordonouri O, Hartmann R, Lauterborn R, Barnekow C, Hoeffe J, Deiss D. Age-specific advantages of continuous subcutaneous insulin infusion as compared with multiple daily injections in pediatric patients: one-year follow-up comparison by matched-pair analysis. *Diabetes Care* 2006; 29:133-4, EK IIa
206. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Gruters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care* 2002b; 25:1346-50, EK III
207. Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, Schober E, Lorini R, Holl RW, Donaghue KC. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Other complications and associated conditions. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:171-6
208. Korhonen T, Huttunen JK, Aro A, Hentinen M, Ihalainen O, Majander H, Siitonen O, Uusitupa M, Pyorala K. A controlled trial on the effects of patient education in the treatment of insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1983; 6:256-61, EK Ib
209. Kovacs M, Feinberg TL, Paulauskas S, Finkelstein R, Pollock M, Crouse-Novak M. Initial coping responses and psychosocial characteristics of children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1985; 106:827-34, EK III
210. Kovacs M, Goldston D, Obrosky DS, Bonar LK. Psychiatric disorders in youths with IDDM: rates and risk factors. *Diabetes Care* 1997; 20:36-44, EK III
211. Kovacs M, Ho V, Pollock MH. Criterion and predictive validity of the diagnosis of adjustment disorder: a prospective study of youths with new-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 1995; 152:523-8, EK III
212. Kovacs M, Iyengar S, Goldston D, Obrosky DS, Stewart J, Marsh J. Psychological functioning among mothers of children with insulin-dependent diabetes mellitus: a longitudinal study. *J Consult Clin Psychol* 1990; 58:189-95, EK III
213. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen HU, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J. Perzentile für den Body-Mass-Index

für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149:807-18, EK III

214. Kurth BM, Schaffrath RA. Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50:736-43, EK III

215. l'Allemand D, Wiegand S, Reinehr T, Müller J, Wabitsch M, Widhalm K, Holl R. Cardiovascular risk in 26,008 European overweight children as established by a multicenter database. *Obesity* (Silver Spring) 2008; 16:1672-9, EK IIb-III

216. Laffel LM, Vangsness L, Connell A, Goebel-Fabbri A, Butler D, Anderson BJ. Impact of ambulatory, family-focused teamwork intervention on glycemic control in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2003; 142:409-16, EK IIb

217. Laffel LM, Wentzell K, Loughlin C, Tovar A, Moltz K, Brink S. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2006; 23:278-84, EK Ib

218. Lampeter EF, Klinghammer A, Scherbaum WA, Heinze E, Haastert B, Giani G, Kolb H. The Deutsche Nicotinamide Intervention Study: an attempt to prevent type 1 diabetes. *DENIS Group. Diabetes* 1998; 47:980-4, EK Ib

219. Landolt MA, Ribi K, Laimbacher J, Vollrath M, Gnehm HE, Sennhauser FH. Posttraumatic stress disorder in parents of children with newly diagnosed type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol* 2002; 27:647-52, EK III

220. Lange K, Danne T, Kordonouri O, Berndt V, Müller B, Schwarz HP, Hesse V, Busse-Widmann P. Diabetesmanifestation im Kindesalter: Alltagsbelastungen und berufliche Entwicklung der Eltern. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129:1130-4, EK III

221. Lange K, Hildebrandt S, Danne T. Diabetesversorgung in der Pädiatrie - Leitlinien und Realität. Ergebnisse zweier bundesweiter Umfragen von 1998 und 2003. *Dtsch Arztebl* 2007; 104:A-2121-26, EK III

222. Lange K, Hürter P. Effekte einer strukturierten Diabetes-schulung für Jugendliche auf Stoffwechsel, Wissen, Wohlbefinden und Selbständigkeit - Ergebnisse einer multizentrischen Studie. *Diabet Stoffw* 1998; 7:62, EK IIb

223. Lange K, Kinderling S, Hürter P. Eine multizentrische Studie zur Prozess- und Ergebnisqualität eines strukturierten Schulungsprogramms. *Diabet Stoffw* 2001; 10:59-65, EK III

224. Lange K, Kleine T, Danne T. Development and evaluation of an educational program for parents of newly diagnosed children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006; 7:42, EK IIb

225. Lange K, Sassmann H, von SW, Kordonouri O, Danne T. Prerequisites for age-appropriate education in type 1 diabetes: a model programme for paediatric diabetes education in Germany. *Pediatr Diabetes* 2007; 8 Suppl 6:63-71, EK IV

226. Lange K, Stachow U, Kurzinsky R, Holl R, Hürter P. Pädiatrische Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes. Eine bundesweite Umfrage der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie in der Deutschen Diabetes-Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. *Diabet Stoffw* 2002; 11:14-22, EK III

227. Lanng S, Thorsteinsson B, Lund-Andersen C, Nerup J, Schiøtz PO, Koch C. Diabetes mellitus in Danish cystic fibrosis patients: prevalence and late diabetic complications. *Acta Paediatr* 1994; 83:72-7, EK IIb-III

228. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1992; 151:684-7, EK III

229. Laron Z, Galatzer A, Amir S, Gil R, Karp M, Mimouni M. A multidisciplinary, comprehensive, ambulatory treatment scheme for diabetes mellitus in children. *Diabetes Care* 1979; 2:342-8, EK III

230. Lawrence JM, Standiford DA, Loots B, Klingensmith GJ, Williams DE, Ruggiero A, Liese AD, Bell RA, Waitzfelder BE, McKeown RE. Prevalence and correlates of depressed mood among youth with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatrics* 2006; 117:1348-58, EK IV

231. Levene LS, McNally PG, Fraser RC, Lowy AGJ. What characteristics are associated with screening positive for microalbuminuria in patients with diabetes in the community? *Pract Diabet Int* 2004; 21:287-92, EK III

232. Levin DL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:320-9, EK III

233. Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia* 2001; 44 Suppl 3:B75-B80, EK III

234. Lewis HM, Renaula TL, Garioch JJ, Leonard JN, Fry JS, Collin P, Evans D, Fry L. Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996; 135:363-7, EK IIa

235. Lewis NR, Logan RF, Hubbard RB, West J. No increase in risk of fracture, malignancy or mortality in dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:1140-7
236. Del Rojo Liberatore R, Jr., Barbosa SFL, das Gracias Alkimi M, Bellinati-Pires R, Florido MP, Isaac L, Kirschfink M, Sevciovic Grumach A. Is immunity in diabetic patients influencing the susceptibility to infections? Immunoglobulins, complement and phagocytic function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005; 6:206-12, EK III
237. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio K, Hamalainen H, Harkonen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368:1673-9, EK Ib
238. Liss DS, Waller DA, Kennard BD, McIntire D, Capra P, Stephens J. Psychiatric illness and family support in children and adolescents with diabetic ketoacidosis: a controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37:536-44, EK III
239. Lorini R, Scotta MS, Cortona L, Avanzini MA, Vitali L, De Giacomo C, Scaramuzza A, Severi F. Celiac disease and type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood: follow-up study. *J Diabetes Complications* 1996; 10:154-9, EK III
240. Lovell HG. Angiotensin converting enzyme inhibitors in normotensive diabetic patients with microalbuminuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD002183, EK Ia
241. Ludvigsson J, Bolli GB. Intensive insulin treatment in diabetic children. *Diabetes Nutr Metab* 2001; 14:292-304, EK IIb
242. Malecki MT, Skupien J, Klupa T, Wanic K, Mlynarski W, Gach A, Solecka I, Sieradzki J. Transfer to sulphonylurea therapy in adult subjects with permanent neonatal diabetes due to KCNJ11-activating [corrected] mutations: evidence for improvement in insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2007; 30:147-9
243. Mann J, de Leeuw I, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese A, Rizkalla A, Slama G, Toeller M, Uusitupa M, Vessby B. Evidenz-basierte Ernährungsempfehlungen zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus. *Diabet Stoffw* 2005; 14:75-94, EK Ia-IV
244. Margeirsdottir HD, Larsen JR, Brunborg C, Overby NC, Dahl-Jorgensen K. High prevalence of cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetologia* 2008; 51:554-61, IIb-III
245. Mathiesen ER, Saurbrey N, Hommel E, Parving HH. Prevalence of microalbuminuria in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1986; 29:640-3, EK III
246. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, Kellner C, Kloos T, Kunt T, Nauck M, Schernthaner G, Siegel E, Thienel F. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Scherbaum, W.A.; Haak, T., (2008)
247. Meltzer LJ, Johnson SB, Prine JM, Banks RA, Desrosiers PM, Silverstein JH. Disordered eating, body mass, and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:678-82, EK III
248. Mensing C, Boucher J, Cypress M, Weinger K, Mulcahy K, Barta P, Hosey G, Kopher W, Lasichak A, Lamb B, Mangan M, Norman J, Tanja J, Yauk L, Wisdom K, Adams C. National standards for diabetes self-management education. Task Force to Review and Revise the National Standards for Diabetes Self-Management Education Programs. *Diabetes Care* 2000; 23:682-9, EK IV
249. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:1146-55, EK Ia
250. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:891-5, EK III
251. Miller-Johnson S, Emery RE, Marvin RS, Clarke W, Lovinger R, Martin M. Parent-child relationships and the management of insulin-dependent diabetes mellitus. *J Consult Clin Psychol* 1994; 62:603-10, EK III
252. Monetini L, Cavallo MG, Stefanini L, Ferrazzoli F, Bizzarri C, Marietti G, Curro V, Cervoni M, Pozzilli P. Bovine beta-casein antibodies in breast- and bottle-fed infants: their relevance in Type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17:51-4, EK III
253. Moore WV, Donaldson DL, Chonko AM, Ideus P, Wiegmann TB. Ambulatory blood pressure in type I diabetes mellitus. Comparison to presence of incipient nephropathy in adolescents and young adults. *Diabetes* 1992; 41:1035-41, EK IIb
254. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986; 105:836-40

255. Mortensen HB, Hougaard P, Ibsen KK, Parving HH. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion rate in young Danish type 1 diabetic patients: comparison to non-diabetic children. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *Diabet Med* 1994; 11:155-61, EK Ia
256. Mortensen HB, Lindholm A, Olsen BS, Hylleberg B. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr* 2000; 159:483-8, EK Ib
257. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, Danne T, Holl RW, Hougaard P, Atchison JA, Chiarelli F, Daneman D, Dinesen B, Dorchy H, Garandeau P, Greene S, Hoey H, Kaprio EA, Kocova M, Martul P, Matsuura N, Schoenle EJ, Sovik O, Swift PG, Tsou RM, Vanelli M, Aman J. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med* 1998; 15:752-9, EK III
258. Muir AB, Quisling RG, Yang MC, Rosenbloom AL. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care* 2004; 27:1541-6, EK IIB-III
259. Muis MJ, Bots ML, Grobbee DE, Stolk RP. Insulin treatment and cardiovascular disease; friend or foe? A point of view. *Diabet Med* 2005; 22:118-26
260. Murphy HR, Rayman G, Skinner TC. Psycho-educational interventions for children and young people with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23:935-43, EK Ia
261. Musen G, Jacobson AM, Ryan CM, Cleary PA, Waberski BH, Weinger K, Dahms W, Bayless M, Silvers N, Harth J, White N. Impact of diabetes and its treatment on cognitive function among adolescents who participated in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2008; 31:1933-8, EK Ib
262. Naar-King S, Idalski A, Ellis D, Frey M, Templin T, Cunningham PB, Cakan N. Gender differences in adherence and metabolic control in urban youth with poorly controlled type 1 diabetes: the mediating role of mental health symptoms. *J Pediatr Psychol* 2006; 31:793-802, EK III
263. Nabhan ZM, Rardin L, Meier J, Eugster EA, Dimeglio LA. Predictors of glycemic control on insulin pump therapy in children and adolescents with type I diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 74:217-21
264. Nadeau KJ, Klingensmith G, Zeitler P. Type 2 diabetes in children is frequently associated with elevated alanine aminotransferase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41:94-8, EK IIB-III
265. Nahata L. Insulin therapy in pediatric patients with type I diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *Clin Pediatr (Phila)* 2006; 45:503-8, EK Ia
266. Nakhla M, Daneman D, Frank M, Guttman A. Translating transition: a critical review of the diabetes literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21:507-16, EK III
267. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643-53, EK Ib
268. Neu A, Ehehalt S, Feldhahn LM, Kehrner M, Willasch AM, Hub R, Ranke MB. Diabeteshäufigkeit bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland - 20 Jahre Diabetes-Inzidenzregister Baden-Württemberg. *Diabetologie* 2008; 309-13
269. Neu A, Ehehalt S, Willasch A, Kehrner M, Hub R, Ranke MB. Rising incidence of type 1 diabetes in Germany: 12-year trend analysis in children 0-14 years of age. *Diabetes Care* 2001; 24:785-6, EK Ia
270. Neu A, Feldhahn L, Ehehalt S, Hub R, Ranke MB. Prevalence of type 2 diabetes and MODY in children and adolescents. A state-wide study in Baden-Wuerttemberg (Germany). *Pediatr Diabetes* 2005; 6:27-8, EK III
271. Neu A, Willasch A, Ehehalt S, Hub R, Ranke MB. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children – frequency and clinical presentation. *Pediatr Diabetes* 2003; 4:77-81, EK III
272. Neu A, Willasch A, Ehehalt S, Kehrner M, Hub R, Schwarze CP, Ranke MB. Prävalenz und Altersverteilung des Diabetes mellitus im Kindesalter in Deutschland. *Monatsschr Kinderheilkd* 2002; 150:196-200, EK III
273. Neumark-Sztainer D, Patterson J, Mellin A, Ackard DM, Utter J, Story M, Sockalosky J. Weight control practices and disordered eating behaviors among adolescent females and males with type 1 diabetes: associations with sociodemographics, weight concerns, familial factors, and metabolic outcomes. *Diabetes Care* 2002; 25:1289-96, EK III
274. Nichols PJ, Norris SL. A systematic literature review of the effectiveness of diabetes education of school personnel. *Diabetes Educ* 2002; 28:405-14, EK III
275. Nielsen S, Emborg C, Molbak AG. Mortality in concurrent type 1 diabetes and anorexia nervosa. *Diabetes Care* 2002; 25:309-12, EK III
276. Nielsen S, Moller-Madsen S, Isager T, Jorgensen J, Pagsberg K, Theander S. Standardized mortality in eating disorders

- a quantitative summary of previously published and new evidence. *J Psychosom Res* 1998; 44:413-34, EK IIb
277. Nimri R, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, Fayman G, Phillip M. Insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes: a retrospective paired study. *Pediatrics* 2006; 117:2126-31, EK IIb-III
278. Nordfeldt S, Ludvigsson J. Adverse events in intensively treated children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 1999; 88:1184-93, EK IIb
279. Nordfeldt S, Ludvigsson J. Fear and other disturbances of severe hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18:83-91, EK III
280. Nordwall M, Hyllienmark L, Ludvigsson J. Early diabetic complications in a population of young patients with type 1 diabetes mellitus despite intensive treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19:45-54, EK III
281. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, Rewers M. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003; 290:1713-20, EK III
282. Northam EA, Matthews LK, Anderson PJ, Cameron FJ, Werther GA. Psychiatric morbidity and health outcome in Type 1 diabetes – perspectives from a prospective longitudinal study. *Diabet Med* 2005; 22:152-7, EK III
283. Northam EA, Todd S, Cameron FJ. Interventions to promote optimal health outcomes in children with Type 1 diabetes – are they effective? *Diabet Med* 2006; 23:113-21, EK Ia-III
284. Nousia-Arvanitakis S, Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M. Insulin improves clinical status of patients with cystic-fibrosis-related diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2001; 90:515-9, EK III
285. O'Hayon BE, Cummings EA, Daneman D, Ossip MG, Lawson ML, Sochett EB. Does dietary protein intake correlate with markers suggestive of early diabetic nephropathy in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus? *Diabet Med* 2000; 17:708-12, EK III
286. O'Riordan SM, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A. Management of cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:338-44
287. Okuda Y, Adroge HJ, Field JB, Nohara H, Yamashita K. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:314-20
288. Overby NC, Margeisdottir HD, Brunborg C, Anderssen SA, Andersen LE, Dahl-Jorgensen K. The influence of dietary intake and meal pattern on blood glucose control in children and adolescents using intensive insulin treatment. *Diabetologia* 2007; 50:2044-51, EK IIb
289. Overstreet S, Goins J, Chen RS, Holmes CS, Greer T, Dunlap WP, Frentz J. Family environment and the interrelation of family structure, child behavior, and metabolic control for children with diabetes. *J Pediatr Psychol* 1995; 20:435-47, EK IIa
290. Pankowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes* 2008; EK Ia
291. Pankowska E, Szypowska A, Lipka M, Skorka A. Sustained metabolic control and low rates of severe hypoglycaemic episodes in preschool diabetic children treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Acta Paediatr* 2007; 96:881-4, EK IIb-III
292. Pattison HM, Moledina S, Barrett TG. The relationship between parental perceptions of diabetes and glycaemic control. *Arch Dis Child* 2006; 91:487-90, EK III
293. Pavlovic MD, Milenkovic T, Dinic M, Misovic M, Dakovic D, Todorovic S, Dakovic Z, Zecevi RD, Doder R. The prevalence of cutaneous manifestations in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1964-7, EK III
294. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, Ashcroft FM, Klimes I, Codner E, Iotova V, Slingerland AS, Shield J, Robert JJ, Holst JJ, Clark PM, Ellard S, Sovik O, Polak M, Hattersley AT. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006; 355:467-77, EK III
295. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, Corral RJ, Hattersley AT. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet Med* 2000; 17:543-5, EK III
296. Peterson DB, Lambert J, Gerring S, Darling P, Carter RD, Jelfs R, Mann JI. Sucrose in the diet of diabetic patients – just another carbohydrate? *Diabetologia* 1986; 29:216-20, EK Ib
297. Peveler RC, Bryden KS, Neil HA, Fairburn CG, Mayou RA, Dunger DB, Turner HM. The relationship of disordered eating habits and attitudes to clinical outcomes in young adult females with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:84-8, EK III
298. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: con-

sensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1653-62

299. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, Pieber TR. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165:1337-44, EK Ia

300. Polak M, Dechaume A, Cave H, Nimri R, Crosnier H, Sulmont V, de Kerdanet M, Scharfmann R, Lebenthal Y, Froguel P, Vaxillaire M. Heterozygous missense mutations in the insulin gene are linked to permanent diabetes appearing in the neonatal period or in early infancy: a report from the French ND (Neonatal Diabetes) Study Group. *Diabetes* 2008; 57:1115-9, EK III

301. Povlsen L, Olsen B, Ladelund S. Diabetes in children and adolescents from ethnic minorities: barriers to education, treatment and good metabolic control. *J Adv Nurs* 2005; 50:576-82, EK III

302. Powers SW, Byars KC, Mitchell MJ, Patton SR, Standiford DA, Dolan LM. Parent report of mealtime behavior and parenting stress in young children with type 1 diabetes and in healthy control subjects. *Diabetes Care* 2002; 25:313-8, EK III

303. Radetti G, Paganini C, Gentili L, Bernasconi S, Betterle C, Borkenstein M, Cvijovic K, Kadrnka-Lovrencic M, Krzysnik C, Battelino T, Lorini R, Marinoni S, Rigon F, Tato L, Pinelli L, Tonini G. Frequency of Hashimoto's thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1995; 32:121-4, EK III

304. Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Busch P, Holl RW. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes Care* 2007; 30:2523-8, EK IIb-III

305. Reid GJ, Dubow EF, Carey TC, Dura JR. Contribution of coping to medical adjustment and treatment responsibility among children and adolescents with diabetes. *J Dev Behav Pediatr* 1994; 15:327-35, EK III

306. Reinehr T, Schober E, Roth CL, Wiegand S, Holl R. Type 2 diabetes in children and adolescents in a 2-year follow-up: insufficient adherence to diabetes centers. *Horm Res* 2008; 69:107-13

307. Reinehr T, Temmesfeld M, Kersting M, de Sousa G, Toschke AM. Four-year follow-up of children and adolescents

participating in an obesity intervention program. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31:1074-7, EK III

308. Renders CM, Valk GD, Griffin SJ, Wagner EH, Eijk Van JT, Assendelft WJ. Interventions to improve the management of diabetes in primary care, outpatient, and community settings: a systematic review. *Diabetes Care* 2001; 24:1821-33, EK Ia

309. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, Petitti DB, Pihoker C, Rodriguez B, Schwartz ID, Imperatore G, Williams D, Dolan LM, Dabelea D. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2008; 121:e1258-e1266, EK III

310. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:408-18

311. Riccardi G, Rivellese A, Pacioni D, Genovese S, Mastranzo P, Mancini M. Separate influence of dietary carbohydrate and fibre on the metabolic control in diabetes. *Diabetologia* 1984; 26:116-21, EK Ib

312. Richter B, Neises G. 'Human' insulin versus animal insulin in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003816, EK Ia

313. Riley MD, Dwyer T. Microalbuminuria is positively associated with usual dietary saturated fat intake and negatively associated with usual dietary protein intake in people with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:50-7, EK III

314. Rivellese A, Riccardi G, Giacco A, Pacioni D, Genovese S, Mattioli PL, Mancini M. Effect of dietary fibre on glucose control and serum lipoproteins in diabetic patients. *Lancet* 1980; 2:447-50, EK Ib

315. Roberts MD, Slover RH, Chase HP. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatr Diabetes* 2001; 2:109-14, EK III

316. Robertson K, Adolfsson P, Riddell MC, Scheiner G, Hanas R. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:65-77

317. Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24:27-34, EK Ib

318. Rolon MA, Benali K, Munck A, Navarro J, Clement A, Tubiana-Rufi N, Czernichow P, Polak M. Cystic fibrosis-related

diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr* 2001; 90:860-7, EK III

319. Ronkainen MS, Hamalainen AM, Koskela P, Akerblom HK, Knip M. Pregnancy induces nonimmunoglobulin insulin-binding activity in both maternal and cord blood serum. *Clin Exp Immunol* 2001; 124:190-6, EK Ib

320. Rosenbauer J, Herzig P, Giani G. Familial risk Type 1 diabetes mellitus in preschool age. *Diabetologia* 2003; 46:A118, EK IIa

321. Rosenbauer J, Icks A, du Prel JB, Giani G. Populations-basierte Daten zur Inzidenz des Typ-2-Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Monatsschr Kinderheilkd* 2003; 151:71, EK III

322. Rosenbauer J, Icks A, Giani G. Clinical characteristics and predictors of severe ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children in a North Rhine-Westphalian region, Germany. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002a; 15:1137-45, EK IIb

323. Rosenbauer J, Icks A, Giani G. Incidence and prevalence of childhood type 1 diabetes mellitus in Germany – model-based national estimates. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002b; 15:1497-504, EK IIb

324. Rosenbauer J, Icks A, Grabert M, Holl RW, Giani G. Hohe Prävalenz des Typ-1-Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter in Deutschland (Abstract). *Kinder- Jugendmed* 2002; 2:A84, EK III

325. Rosenbauer J, Icks A, Schmitter D, Giani G. Incidence of childhood Type I diabetes mellitus is increasing at all ages in Germany. *Diabetologia* 2002; 45:457-8, EK IIa

326. Rosenbloom AL. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1990; 13:22-33

327. Rosenbloom AL, Schatz DA, Krischer JP, Skyler JS, Becker DJ, Laporte RE, Libman I, Pietropaolo M, Dosch HM, Finberg L, Muir A, Tamborlane WV, Grey M, Silverstein JH, Malone JL. Therapeutic controversy: prevention and treatment of diabetes in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:494-522, EK IV

328. Rubin RR, Peyrot M, Saudek CD. The effect of a diabetes education program incorporating coping skills training on emotional well-being and diabetes self-efficacy. *Diabet Educ* 1993; 19:210-4, EK IIb

329. Rutledge KS, Chase HP, Klingensmith GJ, Walravens PA, Slover RH, Garg SK. Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes. *Pediatrics* 1997; 100:968-72, EK IIa

330. Rydall AC, Rodin GM, Olmsted MP, Devenyi RG, Daneman D. Disordered eating behavior and microvascular complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1997; 336:1849-54, EK III

331. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER, III, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344:3-10, EK Ib

332. Sagen JV, Raeder H, Hathout E, Shehadeh N, Gudmundsson K, Baevre H, Abuelo D, Phornphutkul C, Molnes J, Bell GL, Gloyn AL, Hattersley AT, Molven A, Sovik O, Njolstad PR. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 2004; 53:2713-8, EK III

333. Sassmann H, Danne T, Landgraf R, Lange K. Jugendliche und junge Erwachsene mit Diabetes: Lebensqualität, Stoffwechseleinstellung und Zufriedenheit mit der Langzeitbetreuung von Teilnehmern des CAMP-D. *Diabet Stoffw* 2007; 2:69, EK III

334. Satin W, La Greca AM, Zigo MA, Skyler JS. Diabetes in adolescence: effects of multifamily group intervention and parent simulation of diabetes. *J Pediatr Psychol* 1989; 14:259-75, EK III

335. Schatz DA, Bingley PJ. Update on major trials for the prevention of type 1 diabetes mellitus: the American Diabetes Prevention Trial (DPT-1) and the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14 Suppl 1:619-22, EK Ib

336. Scheiner G, Boyer BA. Characteristics of basal insulin requirements by age and gender in Type-1 diabetes patients using insulin pump therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69:14-21, EK IIb-III

337. Scherbaum W. Verlautbarung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft zur Versorgung von Kindern und Jugendlichen. *Diabet Inform* 1998; 20:23, EK IV

338. Scherbaum WA, Kerner W, (eds.), Martin S, Dreyer M, Kiess W, Lüdecke HJ, Müller UA, Schatz W: Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1, Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG), (2007)

339. Schiaffini R, Patera PI, Bizzarri C, Ciampalini P, Cappa M. Basal insulin supplementation in Type 1 diabetic children: a long-term comparative observational study between continuous subcutaneous insulin infusion and glargine insulin. *J Endocrinol Invest* 2007; 30:572-7, EK Ib

340. Schlesinger DM, Holsclaw DS, Fyfe B. Generalized Atherosclerosis in an Adult with CF and Diabetes Mellitus. Eleventh Annual North American Cystic Fibrosis Conference 1997;365, EK III
341. Schober E, Holl RW, Grabert M, Thon A, Rami B, Kapellen T, Seewi O, Reinehr T. Diabetes mellitus type 2 in childhood and adolescence in Germany and parts of Austria. *Eur J Pediatr* 2005; 164:705-7, EK III
342. Schober E, Rami B, Grabert M, Thon A, Kapellen T, Reinehr T, Holl RW. Phenotypical aspects of Maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison to Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents. Experience from a large multicenter data base. *Diabet Med* 2009; in Druck
343. Schoenle EJ, Schoenle D, Molinari L, Largo RH. Impaired intellectual development in children with Type I diabetes: association with HbA_{1c}, age at diagnosis and sex. *Diabetologia* 2002; 45:108-14, EK III
344. Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN, Carroll TA, Stratton I, Gale EA, Neil A, Dunger DB. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. Oxford Regional Prospective Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22:495-502, EK III
345. Schultz CJ, Neil HA, Dalton RN, Konopelska BT, Dunger DB. Blood pressure does not rise before the onset of microalbuminuria in children followed from diagnosis of type 1 diabetes. Oxford Regional Prospective Study Group. *Diabetes Care* 2001; 24:555-60, EK III
346. Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, Grover T, Walk D, Milla C, Moran A. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1056-61, EK III
347. Scott A, Whitcombe S, Bouchier D, Dunn P. Diabetes in children and young adults in Waikato Province, New Zealand: outcomes of care. *N Z Med J* 2004; 117:U1219, EK III
348. Scottish Study Group for the Care of the Young Diabetic. Factors influencing glycemic control in young people with type 1 diabetes in Scotland: a population-based study (DIABAUD2). *Diabetes Care* 2001; 24:239-44, EK IIa
349. Scrimgeour L, Cobry E, McFann K, Burdick P, Weimer C, Slover R, Chase HP. Improved glycemic control after long-term insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9:421-8, EK IIb-III
350. Shepherd M, Hattersley AT. 'I don't feel like a diabetic any more': the impact of stopping insulin in patients with maturity onset diabetes of the young following genetic testing. *Clin Med* 2004; 4:144-7
351. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23 Suppl 2: B21-B29
352. Shimazaki T, Kadowaki T, Ohyama Y, Ohe K, Kubota K. Hemoglobin A1c (HbA_{1c}) predicts future drug treatment for diabetes mellitus: a follow-up study using routine clinical data in a Japanese university hospital. *Transl Res* 2007; 149:196-204, EK II
353. Sideraviciute S, Gailiniene A, Visagurskiene K, Vizbaraitė D. The effect of long-term swimming program on glycemia control in 14-19-year aged healthy girls and girls with type 1 diabetes mellitus. *Medicina (Kaunas)* 2006; 42:513-8, EK IIb
354. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003287, EK Ia
355. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, Deeb L, Grey M, Anderson B, Holzmeister LA, Clark N. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28:186-212
356. Simpson D, McCormack PL, Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Insulin lispro: a review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2007; 67:407-34
357. Slama G, Haardt MJ, Jean-Joseph P, Costagliola D, Goicolea I, Bornet F, Elgrably F, Tchobrousky G. Sucrose taken during mixed meal has no additional hyperglycaemic action over isocaloric amounts of starch in well-controlled diabetics. *Lancet* 1984; 2:122-5, EK Ib
358. Sochett EB, Poon I, Balfe W, Daneman D. Ambulatory blood pressure monitoring in insulin-dependent diabetes mellitus adolescents with and without microalbuminuria. *J Diabetes Complications* 1998; 12:18-23, EK IIa
359. Soffer B, Zhang Z, Miller K, Vogt BA, Shahinfar S. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16:795-800, EK Ib
360. Stachow R, Koch S, Fröhlich C, Schiel R, Hermann T, Holl R. Effekte der stationären Rehabilitation von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 - eine multizentrische DPV-Wiss-Analyse. *Diabet Stoffw* 2008;59, EK III

361. Stachow R, Schultz A, Kurzinsky U, Petermann F, Hampel P. Anti-Streß-Training für Kinder und Jugendliche mit Diabetes während der stationären Rehabilitation. *Kindheit Entwicklung* 2001; 10:226-39, EK III
362. Stachow R, Wolf J, Kromeyer-Hauschild K, Dost A, Wa-bitsch M, Grabert M, Holl RW. Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1. Prävalenz und Einflussfaktoren. *Monatsschr Kinderheilkd* 2003; 149:209-16, EK III
363. Stanik J, Gasperikova D, Paskova M, Barak L, Javorkova J, Jancova E, Ciljakova M, Hlava P, Michalek J, Flanagan SE, Pearson E, Hattersley AT, Ellard S, Klimes I. Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonylurea therapy in KCNJ11 and ABCC8 mutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1276-82
364. Stewart SM, Rao U, Emslie GJ, Klein D, White PC. Depressive symptoms predict hospitalization for adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 115:1315-9, EK III
365. Stoy J, Edghill EL, Flanagan SE, Ye H, Paz VP, Pluzhnikov A, Below JE, Hayes MG, Cox NJ, Lipkind GM, Lipton RB, Greeley SA, Patch AM, Ellard S, Steiner DF, Hattersley AT, Philipson LH, Bell GI. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:15040-4, EK III
366. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, Barbetti F, Njolstad PR, Hansen T, Costa A, Conget I, Pedersen O, Sovik O, Lorini R, Groop L, Froguel P, Hattersley AT. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002; 45:427-35, EK Ib
367. Summers LK, Fielding BA, Bradshaw HA, Ilic V, Beysen C, Clark ML, Moore NR, Frayn KN. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia* 2002; 45:369-77, EK Ib
368. Sundelin J, Forsander G, Mattson SE. Family-oriented support at the onset of diabetes mellitus: a comparison of two group conditions during 2 years following diagnosis. *Acta Paediatr* 1996; 85:49-55, EK III
369. Svoren BM, Butler D, Levine BS, Anderson BJ, Laffel LM. Reducing acute adverse outcomes in youths with type 1 diabetes: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2003; 112: 914-22, EK Ib
370. Svoren BM, Volkening LK, Butler DA, Moreland EC, Anderson BJ, Laffel LM. Temporal trends in the treatment of pediatric type 1 diabetes and impact on acute outcomes. *J Pediatr* 2007; 150:279-85, EK Ila
371. Swift PG. Diabetes education. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006–2007; 8:103-9
372. Taha D, Umpaichitra V, Banerji MA, Castells S. Type 2 diabetes mellitus in African-American adolescents: impaired beta-cell function in the face of severe insulin resistance. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19:135-42, EK IIB
373. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, Fiallo-Scharer R, Fox LA, Gilliam LK, Hirsch IB, Huang ES, Kollman C, Kowalski AJ, Laffel L, Lawrence JM, Lee J, Mauras N, O'Grady M, Ruedy KJ, Tansey M, Tsalikian E, Weinzimer S, Wilson DM, Wolpert H, Wysocki T, Xing D. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1464-76
374. Tansey MJ, Tsalikian E, Beck RW, Mauras N, Buckingham BA, Weinzimer SA, Janz KF, Kollman C, Xing D, Ruedy KJ, Steffes MW, Borland TM, Singh RJ, Tamborlane WV. The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:20-5, EK Ib
375. Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes* 2000; 49:1359-66, EK III
376. Temple IK, Shield JP. Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting. *J Med Genet* 2002; 39:872-5, EK IV
377. Thisted H, Johnsen SP, Rungby J. An update on the long-acting insulin analogue glargine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 99:1-11, EK Ia
378. Thompson SJ, Auslander WF, White NH. Comparison of single-mother and two-parent families on metabolic control of children with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:234-8, EK Ila
379. Thomsen C, Storm H, Holst JJ, Hermansen K. Differential effects of saturated and monounsaturated fats on postprandial lipemia and glucagon-like peptide 1 responses in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:605-11, EK Ib
380. Toni S, Reali MF, Barni F, Lenzi L, Festini F. Managing insulin therapy during exercise in type 1 diabetes mellitus. *Acta Biomed* 2006; 77 Suppl 1:34-40, EK Ila-III
381. Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB, Beck RW, Fiallo-Scharer R, Fox L, Janz KF, Ruedy KJ, Wilson D, Xing D, Weinzimer SA. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care* 2006; 29:2200-4, EK Ib

382. Tubiana-Rufi N, Coutant R, Bloch J, Munz-Licha G, Delcroix C, Montaud-Raguideau N, Ducrocq R, Limal JM, Czernichow P. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: a randomized cross-over study. *Horm Res* 2004; 62:265-71, EK Ib
383. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-50, EK Ib
384. Tupola S, Komulainen J, Jaaskelainen J, Sipila I. Postprandial insulin lispro vs. human regular insulin in prepubertal children with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001; 18:654-8, EK Ib
385. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998a; 352:854-65, EK Ib
386. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998b; 352:837-53, EK Ib
387. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998c; 317:703-13, EK Ib
388. Vaarala O, Klemetti P, Juhela S, Simell O, Hyoty H, Iloinen J. Effect of coincident enterovirus infection and cows' milk exposure on immunisation to insulin in early infancy. *Diabetologia* 2002; 45:531-4, EK Ib
389. Valenzuela JM, Patino AM, McCullough J, Ring C, Sanchez J, Eidson M, Nemery R, Delamater AM. Insulin pump therapy and health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol* 2006; 31:650-60, EK Ib
390. van den Berg JM, Morton AM, Kok SW, Pijl H, Conway SP, Heijerman HG. Microvascular complications in patients with cystic fibrosis-related diabetes (CFRD). *J Cyst Fibros* 2008; 7:515-9, EK III
391. Verband Deutscher Rentenversicherungsträger (VDR). Rahmenkonzept zur medizinischen Rehabilitation von Kindern und Jugendlichen in der gesetzlichen Rentenversicherung. Empfehlungen des Verbandes Deutscher Rentenversicherungsträger. [http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/f79a8096ad98496fc12571e700442be0/3ccf1982457e68f080256bc4003b2fa3/\\$FILE/ATTS1QCV/VDR_KiJu-Reha_1998.pdf](http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/f79a8096ad98496fc12571e700442be0/3ccf1982457e68f080256bc4003b2fa3/$FILE/ATTS1QCV/VDR_KiJu-Reha_1998.pdf), 1998
392. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, Nalsen C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calvert GD, Maffettone A, Pedersen E, Gustafsson IB, Storlien LH. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia* 2001; 44:312-9, EK Ib
393. Viklund G, Orqvist E, Wikblad K. Assessment of an empowerment education programme. A randomized study in teenagers with diabetes. *Diabet Med* 2007; 24:550-6, EK Ib
394. Viner RM, Christie D, Taylor V, Hey S. Motivational/solution-focused intervention improves HbA_{1c} in adolescents with Type 1 diabetes: a pilot study. *Diabet Med* 2003; 20:739-42, EK III
395. von Sengbusch S, Muller-Godeffroy E, Hager S, Reintjes R, Hiort O, Wagner V. Mobile diabetes education and care: intervention for children and young people with Type 1 diabetes in rural areas of northern Germany. *Diabet Med* 2006; 23:122-7, EK Ib
396. Wabitsch M, Hertrampf M, Mayer H, Heinze E. Glucose-toleranz und Insulinresistenz bei Kindern und Jugendlichen mit Adipositas. *Diabet Stoffw* 2002; Suppl 10:34, EK III
397. Wagner VM, Grabert M, Holl RW. Severe hypoglycaemia, metabolic control and diabetes management in children with type 1 diabetes in the decade after the Diabetes Control and Complications Trial – a large-scale multicentre study. *Eur J Pediatr* 2005; 164:73-9, Ib-III
398. Wagner VM, Kremke B, Hiort O, Flanagan SE, Pearson ER. Transition from insulin to sulfonylurea in a child with diabetes due to a mutation in KCNJ11 encoding Kir6.2 – initial and long-term response to sulfonylurea therapy. *Eur J Pediatr* 2009; 168:359-61
399. Watts GF, Gregory L, Naoumova R, Kubal C, Shaw KM. Nutrient intake in insulin-dependent diabetic patients with incipient nephropathy. *Eur J Clin Nutr* 1988; 42:697-702, EK III
400. Weinzimer SA, Swan KL, Sikes KA, Ahern JH. Emerging evidence for the use of insulin pump therapy in infants, toddlers, and preschool-aged children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006; 7 Suppl 4:15-9, EK Ia-III
401. Weissberg-Benchell J, Glasgow AM, Tynan WD, Wirtz P, Turek J, Ward J. Adolescent diabetes management and mismanagement. *Diabet Care* 1995; 18:77-82, EK III

402. Weitzel D, Obermann B, Rogge R. Tagesklinische Ersteinstellung des kindlichen und jugendlichen IDDM. *Diabet Stoffw* 1997; 6:110, EK IV
403. Wells T, Frame V, Soffer B, Shaw W, Zhang Z, Herrera P, Shahinfar S. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:870-80, EK Ib
404. White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001; 139:804-12, EK Ib
405. White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, Hubbard LD, Lachin JM, Nathan DM. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 2008; 126:1707-15, EK Ib
406. Wiebe DJ, Berg CA, Korbel C, Palmer DL, Beveridge RM, Upchurch R, Lindsay R, Swinyard MT, Donaldson DL. Children's appraisals of maternal involvement in coping with diabetes: enhancing our understanding of adherence, metabolic control, and quality of life across adolescence. *J Pediatr Psychol* 2005; 30:167-78, EK III
407. Winkley K, Ismail K, Landau S, Eisler I. Psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006; 333:65, EK Ia
408. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee WR, Rosenbloom A, Sperling MA, Hanas R. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:28-43, EK IV
409. Wood JR, Moreland EC, Volkening LK, Svoren BM, Butler DA, Laffel LM. Durability of insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:2355-60, EK Iib-III
410. World Health Organisation (WHO): Technical Report Series 916. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation, WHO, Geneva (2003) EK IV
411. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2002; 20:1995-2007, EK Iib
412. Wysocki T, Greco P, Harris MA, Bubb J, White NH. Behavior therapy for families of adolescents with diabetes: maintenance of treatment effects. *Diabetes Care* 2001; 24:441-6, EK Ila
413. Wysocki T, Harris MA, Buckloh LM, Mertlich D, Lochrie AS, Mauras N, White NH. Randomized trial of behavioral family systems therapy for diabetes: maintenance of effects on diabetes outcomes in adolescents. *Diabetes Care* 2007; 30:555-60, EK Ib
414. Wysocki T, Harris MA, Buckloh LM, Mertlich D, Lochrie AS, Taylor A, Sadler M, Mauras N, White NH. Effects of behavioral family systems therapy for diabetes on adolescents' family relationships, treatment adherence, and metabolic control. *J Pediatr Psychol* 2006; 31:928-38, EK Ila
415. Wysocki T, Harris MA, Greco P, Bubb J, Danda CE, Harvey LM, McDonell K, Taylor A, White NH. Randomized, controlled trial of behavior therapy for families of adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Psychol* 2000; 25:23-33, EK Ib
416. Wysocki T, Taylor A, Hough BS, Linscheid TR, Yeates KO, Naglieri JA. Deviation from developmentally appropriate self-care autonomy. Association with diabetes outcomes. *Diabet Care* 1997; 19:121-5, EK Iib
417. Yokota Y, Kikuchi N, Matsuura N. Screening for diabetes by urine glucose testing at school in Japan. *Pediatr Diabetes* 2004; 5:212-8, EK III
418. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003; 290:1721-8, EK III
419. Zung A, Glaser B, Nimri R, Zadik Z. Glibenclamide treatment in permanent neonatal diabetes mellitus due to an activating mutation in Kir6.2. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5504-7, EK III

