



Deutsche Diabetes Gesellschaft

S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes

2. Auflage

AWMF-Registernummer: 057-013

Impressum

Die Erstellung der evidenzbasierten Leitlinie erfolgte im Auftrag der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG)

Präsident DDG: Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland (2017–2019)

Vom Vorstand der DDG benannte Expertengruppe:

- Prof. Dr. Thomas Haak, Bad Mergentheim (Koordinator)
- Dr. Stefan Götz, Esslingen
- Prof. Dr. Andreas Fritsche, Tübingen
- PD Dr. Martin Füchtenbusch, München
- Dr. Thorsten Siegmund, München

Vertreter weiterer Organisationen, die die Empfehlungen abgestimmt haben und die Leitlinie inhaltlich kommentierten:

- Elisabeth Schnellbacher; Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschlands
- Prof. Dr. Harald H. Klein, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
- Prof. Dr. Claudia Spies, Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
- Dr. Til Uebel, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin
- Diana Droßel, Deutsche Diabetes Hilfe - Menschen mit Diabetes
- PD Dr. med. Susanna Wiegand, Deutsche Adipositas Gesellschaft

Methodische Bearbeitung (Literaturrecherche/Evidenzaufarbeitung/Methodenreport/ Konsensuskonferenz/Moderation), Redaktion und Organisation:

Fakultät für Gesundheit, Department für Humanmedizin, Universität Witten/Herdecke)

- Dr. Dawid Pieper
- Stefanie Bühn, MPH

Arbeitsgemeinschaft Medizinisch Wissenschaftlicher Fachgesellschaften (AWMF)

- Dr. Monika Nothacker, MPH
- Prof. Dr. Ina B. Kopp, Marburg

Andrea Haring, Berlin

Kapitelautoren

- Schulung und psychosoziale Betreuung: Prof. Dr.phil. Bernhard Kulzer, Bad Mergentheim
- Weitere Therapieformen: PD Dr. med. Barbara Ludwig, Dresden; PD Dr. med. Peter Schenker, Bochum

Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie:

Alle Dokumente zur Leitlinie sind auf den Seiten der AWMF unter der Registernummer 057/013 verfügbar: www.awmf.org/leitlinien/detail/II/057-013.html

Copyright © Deutsche Diabetes Gesellschaft, vertreten durch den jeweiligen Präsidenten

Inhaltsverzeichnis

Impressum	2
1 Hintergrund und Methoden	5
1.1 Adressaten der Leitlinie	5
1.2 Ziele	5
1.3 Grundlagen der Methodik	5
1.3.1 Quellen, systematische Recherchen	5
1.3.2 Empfehlungsgraduierung	7
1.4 Redaktionelle Unabhängigkeit/Interessenkonflikte	8
1.5 Gültigkeit der Leitlinie, Zuständigkeit für die Aktualisierung	8
2 Definition und Klassifikation des Typ-1-Diabetes	9
2.1 Definition	9
2.2 Klassifikation	10
2.2.1 Typ-1-Diabetes (immunologisch vermittelt, Autoimmunerkrankung)	10
2.2.2 Idiopathischer Typ-1-Diabetes	11
3 Therapieziele	12
4 Therapie des Typ-1-Diabetes	19
4.1 Insulintherapie	19
4.1.1 Individueller Insulinbedarf	19
4.1.2 Intraindividuelle Variation der Insulinwirkung	21
4.1.3 Strategien der Insulintherapie	21
4.1.4 Insulinarten	23
4.1.5 Insulinapplikation	28
4.2 CSII/rtCGM	33
4.2.1 CSII	33
4.2.2 Blutglukoseselbstmessung	37
4.2.3 rtCGM und iscCGM (FGM)	38
4.3 Ernährung	42
4.4 Schulung/strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme	44
4.4.1 Formen der Diabetesschulung	44
4.5 Psychosoziale Betreuung	47
5 Therapie in Sondersituationen	48
5.1 Krankenhausaufenthalte	48
5.2 Operationen	50
5.3 Orale Antidiabetika bei Typ-1-Diabetes	53
5.3.1 Adipositas und Insulinresistenz	53
5.3.2 Metformin, GLP-1-Analoga und SGLT-2-Inhibitoren	54
5.4 Therapie bei Reisen	56
6 Betazellersatztherapie	57
6.1 Hintergrund	57

6.2	Vergleich von Pankreas- und Inseltransplantation	57
6.2.1	Nierentransplantation allein und Insulintherapie	57
6.2.2	Insel- oder Pankreastransplantation allein.....	58
6.2.3	Simultane Insel- oder Pankreas-Nierentransplantation.....	58
6.2.4	Insel- oder Pankreastransplantation nach Nierentransplantation.....	59
6.2.5	Vor- und Nachteile der verschiedenen Betazell-Ersatzverfahren.....	60
7	Therapie diabetesassoziierter Folgekomplikationen	62
8	Akutkomplikationen	63
8.1	Hypoglykämie.....	63
8.1.1	Definition/Schweregrade	63
8.1.2	Ursachen und Symptome.....	63
8.1.3	Häufigkeit und Risikofaktoren.....	64
8.1.4	Morbidität/Mortalität.....	65
8.1.5	Behandlung der Hypoglykämie	66
8.2	Diabetische Ketoazidose	67
8.2.1	Ursachen der diabetischen Ketoazidose	68
8.2.2	Biochemische Definition und Verdachtsdiagnose	68
8.2.3	Symptome.....	68
8.2.4	Laborchemische Diagnostik	69
8.2.5	Schweregrade der diabetischen Ketoazidose.....	69
8.2.6	Studienergebnisse zur Therapie der diabetischen Ketoazidose	73
8.2.7	Hirnödem bei diabetischer Ketoazidose	73
8.2.8	Früherkennung.....	73
8.2.9	Klinische Zeichen des Hirnödems	73
8.2.10	Bildgebende Diagnostik	74
8.2.11	Therapie des Hirnödems.....	74
8.3	Hyperosmolares Hyperglykämisches Syndrom.....	74
9	Kontrollen in der Behandlung.....	75
9.1	Kontrolle der Stoffwechseleinstellung	75
9.2	Kontrolle auf diabetesassoziierte Folgeerkrankungen und begleitende Risikofaktoren.....	78
10	Leitlinien-Empfehlungen im Überblick.....	80
	Abkürzungsverzeichnis	87
	Tabellenverzeichnis	89
	Literatur	90

1 Hintergrund und Methoden

1.1 Adressaten der Leitlinie

Diese Leitlinie richtet sich an alle Menschen mit Typ-1-Diabetes sowie alle Berufsgruppen, die Menschen mit Typ-1-Diabetes betreuen, vor allem:

- niedergelassene Diabetologen;
- Allgemeinärzte und Internisten;
- im Krankenhaus tätige Ärzte (Diabetesspezialisten, Anästhesisten, Chirurgen, Radiologen);
- Pflegende (im OP-Bereich, auf den Stationen oder im Bereich der Diagnostik);
- ambulant oder stationär tätige DiabetesberaterInnen und weitere Berufsgruppen in der Diabetologie.

Darüber hinaus richtet sich die Leitlinie an übergeordnete Institutionen, wie Krankenkassen oder medizinische Dienste.

1.2 Ziele

Mit der Erstellung und Aktualisierung dieser Leitlinien verfolgen die Autoren die folgenden Ziele:

1. Die Rate diabetesassoziierter Komplikationen und diabetesassoziierter Folgeschäden zu senken. Hierbei wird erstmals auch die Diagnostik und Behandlung von Lipodystrophien beschrieben.
2. Die Lebensqualität von Menschen mit Typ-1-Diabetes zu verbessern.
3. Zu einer angemessenen Versorgung von Menschen mit Typ-1-Diabetes im Krankenhaus sowohl auf Normalstationen als auch auf Intensivstationen beizutragen. Insbesondere sollte die Implementierung sicherer Protokolle zum Schutz vor Hypoglykämien bei intravenöser Insulintherapie gefördert werden.
4. Eine korrekte Behandlung von Akutkomplikationen sicherzustellen und damit das Risiko von Komplikationen aufgrund der Behandlung zu senken.
5. Die adäquate Schulung von Menschen mit Typ-1-Diabetes besonders im ambulanten Bereich stärker zu verankern.

1.3 Grundlagen der Methodik

1.3.1 Quellen, systematische Recherchen

Die Grundlage für die Aktualisierung der Leitlinie bildete die bestehende Leitlinie sowie insgesamt 6 neue systematische Literaturrecherchen zu priorisierten Themen. Ausführliche Informationen zu den einzelnen Recherchen können dem Methodenreport zu dieser Leitlinie entnommen werden. Weiterhin wurden Publikationen berücksichtigt, die den Autoren und Beteiligten bekannt waren, sowie Publikationen, die in Literaturlieferanten durch Freihandsuche oder in Literaturverzeichnissen bekannter Publikationen identifiziert wurden. Sowohl die Inhalte der eingeschlossenen Leitlinien als auch die Ergebnisse der berücksichtigten Studien zu den priorisierten Themen wurden in Evidenztabelle extrahiert.

Evidenzklassifizierung

Für die Evidenzbewertung wurde das der bisherigen Leitlinie zugrundeliegende Evidenzbewertungssystem weitergeführt.

Tabelle 1: Bewertung der publizierten Literatur gemäß ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen

Evidenzklassen (EK)	
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 zugrundeliegenden 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 2).

Tabelle 2: Evidenzbewertung nach SIGN

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

Im laufenden Text wurden Zitate aus den Referenzleitlinien mit dem Evidenzbewertungssystem gemäß Tabelle 1 bewertet.

1.3.2 Empfehlungsgraduierung

Die Nomenklatur und Graduierung der Empfehlungen wurde entsprechend dem Vorgehen bei Nationalen VersorgungsLeitlinien [Bundesärztekammer 2017, EK IV] angewandt.

Tabelle 3: Empfehlungsgraduierung

Nomenklatur	Beschreibung	Empfehlungsgrad
Soll	Starke Empfehlung	A
Sollte	Empfehlung	B
Kann	offen	0

Empfehlungen sind thematisch bezogene handlungsleitende Kernsätze der Leitlinie. Die Empfehlungsgrade der Empfehlungen werden durch die Mitglieder der Leitliniengruppe im Rahmen des formalen Konsensverfahrens festgelegt (siehe hierzu den Methodenreport zu dieser Leitlinie). Die Empfehlungsgrade drücken den Grad der Sicherheit aus, dass der beobachtete Nutzen der Intervention den möglichen Schaden aufwiegt (Netto-Nutzen) und dass die beobachteten positiven Effekte ein für die Patienten relevantes Ausmaß erreichen.

Der Empfehlungsgrad einer Empfehlung wird unter Berücksichtigung des Evidenzgrads der für die Empfehlung berücksichtigten Studien festgelegt. Eine hohe Evidenzklasse (1a, 1b bzw. 1++, 1+ oder all-or-none) wird in der Regel zu einer starken Empfehlung führen. In die Vergabe der Empfehlungsgrade gehen neben der zugrundeliegenden Evidenz aber auch weitere Aspekte ein, wie die klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Effektstärken und Konsistenz der Studienergebnisse; Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag oder ethische Verpflichtungen. Auch Patientenpräferenzen werden berücksichtigt. Die Gründe für die Stärke einer Empfehlung im Verhältnis zum Evidenzgrad werden in den Hintergrundtexten erläutert.

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens konsentiert und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

1.4 Redaktionelle Unabhängigkeit/Interessenkonflikte

Die Finanzierung der Leitlinienaktualisierung erfolgte durch Mittel der DDG. Die beteiligten Experten arbeiteten ehrenamtlich. Die Reisekosten für die Konsensuskonferenz der DDG-Konsensgruppe wurden von der DDG erstattet.

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

Alle Autoren, die methodischen Experten und die Experten der weiteren beteiligten Organisationen haben etwaige Interessenkonflikte anhand eines Fragebogens schriftlich offengelegt (siehe Anlage 4 im Methodenreport). Alle Autoren haben finanzielle Interessenkonflikte (z. B. durch Vortrags- oder Beratungstätigkeiten für die Industrie) erklärt (siehe Leitlinienreport). Die Ergebnisse der Interessenkonflikt-darlegung und mögliche Konsequenzen wurden zu Beginn der Konsensuskonferenz am 29. November 2017 von den Mitgliedern der DDG-Konsensgruppe diskutiert. Eine Beschränkung des Stimmrechtes einzelner Autoren bei der Konsentierung der Empfehlungen wurde von den Autoren auf der Grundlage der dargelegten Interessenkonflikte nicht als notwendig erachtet.

1.5 Gültigkeit der Leitlinie, Zuständigkeit für die Aktualisierung

Die Leitlinie ist von 05/2018 bis 05/2023 gültig. 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:

Prof. Dr. Thomas Haak (Leitlinienkoordinator),
Internist, Endokrinologe und Diabetologe
Chefarzt Diabetes Zentrum Mergentheim
Theodor-Klotzbücher-Straße 12
97980 Bad Mergentheim
haak@diabetes-zentrum.de

2 Definition und Klassifikation des Typ-1-Diabetes

2.1 Definition

Derzeitig werden bei der Erkrankung „Diabetes mellitus“ entsprechend der Amerikanischen Diabetesgesellschaft ADA [American Diabetes Association (ADA) 2017, EK IV] vier Haupt-Kategorien (Typen) unterschieden (ätiologische Klassifikation):

1. Typ-1-Diabetes (in Folge einer autoimmunen Beta-Zell-Destruktion, welche in der Regel zu einem absoluten Insulinmangel führt) Subform: idiopathisch;
2. Typ-2-Diabetes (aufgrund eines progressiven Verlusts der Insulin-Sekretion der Beta-Zelle, häufig vor dem Hintergrund einer Insulinresistenz);
3. andere spezifische Diabetes-Typen (Subtypen A: Genetische Defekte der Beta-Zell-Funktion; B: genetische Defekte der Insulinwirkung; C: Erkrankung des exokrinen Pankreas, D: Diabetes durch Endokrinopathien; E: Medikamenten- oder chemikalieninduziert; F: Diabetes durch Infektionen; G: Seltene Formen des immunvermittelten Diabetes; H: andere gelegentlich mit Diabetes assoziierte genetische Syndrome);
4. Gestationsdiabetes (erstmal in der Schwangerschaft mit einem 75g oralen Glukosetoleranztest diagnostizierte Glukosetoleranzstörung).

Der Typ-1-Diabetes ist gekennzeichnet durch eine progrediente Zerstörung der insulinproduzierenden Beta-Zellen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas. Es entwickelt sich individuell unterschiedlich entweder fulminant innerhalb weniger Monate oder aber in einem eher chronisch regulierten Verlauf über Jahre ein absoluter Insulinmangel, der dann mit den klassischen Symptomen Polyurie, Polydipsie, Ketoazidose und Gewichtsverlust einhergeht.

Der Typ-1-Diabetes tritt bevorzugt in jüngeren Lebensjahren auf, kann sich jedoch auch im späteren Lebensalter manifestieren. Auch heute noch sieht man bei Diagnosestellung des Typ-1-Diabetes in etwa 15-30% eine schwere, bis zu Bewusstseinsverlust reichende ketoazidotische Stoffwechselentgleisung. [Johnson 1980, EK III]

Die ADA und das JDRF schlagen nunmehr eine neue Stadieneinteilung des Typ-1-Diabetes vor, die es ermöglicht, bereits vor dem Auftreten einer Hyperglykämie, also präsymptomatisch, die Diagnose Typ-1-Diabetes zu stellen [Insel 2015, EK IV/LoE 4]: Das Stadium 1 ist demnach definiert als Nachweis von mindestens zwei persistierenden Autoantikörpern und Normoglykämie. Das präsymptomatische Stadium 2 ist definiert als Nachweis von mindestens zwei Autoantikörpern plus Dysglykämie, also Nachweis entweder einer gestörten Glukosetoleranz oder gestörten Nüchternglukose (FPG 100-125 mg/dl (5,6-7 mmol/l)) oder HbA1c-Werte zwischen 5,7 und 6,4% (39-47 mmol/mol)). Das Stadium 3 des Typ-1-Diabetes ist charakterisiert durch eine Hyperglykämie entsprechend der Glukosekriterien für einen Diabetes [American Diabetes Association (ADA) 2018, EK IV]. Die Glykämiekriterien für die Diagnose Diabetes sind folgende: 1) Nüchtern-Plasmaglukose ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l), dabei ist der Nüchternzustand definiert als eine mindestens 8-stündige Phase ohne Kalorienaufnahme ODER 2) 2-h- postprandiale Plasmaglukose von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) im Rahmen eines OGTT mit 75 g in Wasser gelöster Glukose und vorschriftsmäßiger Anwendung nach den WHO-Standards ODER 3) HbA1c-Wert $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol), wobei die HbA1c-Test-Methode den NGSP-Kriterien entsprechen und auf den DCCT Assay standardisiert sein sollte ODER 4) ein zufälliger Plasma-Glukose-Wert ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) mit klassischen Symptomen einer Hyperglykämie [American Diabetes Association (ADA) 2018, EK IV].

Die Definition des Typ-1-Diabetes schließt auch Patienten ein, die zunächst klinisch häufig als Typ-2-Diabetes diagnostiziert werden und dann entweder bei Diagnosestellung oder erst viele Jahre später auf Grund eines positiven Insel-Autoantikörpers die Diagnose „LADA“ (Latent Autoimmune Diabetes in the Adults) erhalten. Der Begriff LADA ist explizit keine eigenständige diagnostische Entität. Patienten mit LADA findet man etwa 3 x häufiger als klassische Patienten mit Typ-1-Diabetes im mittleren Lebensalter [Hawa 2013, EK III LoE 3]. In der bislang größten europäischen Studie Action LADA 7 fanden sich bei 9,7% aller in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung untersuchten Patienten zwischen 30

und 70 Jahren ($n = 6\,156$) Inselantikörper, davon bei 8,8% lediglich GADA und nur bei 0,9% IA2A oder Zn-Transporter-AK allein [Hawa 2013, EK III LoE 3]. Diese Zahlen sind vergleichbar mit den ersten hierzu referierten Prävalenzen aus der UKPDS, die bei 10% der klinisch als Typ-2-Diabetes diagnostizierten Patienten GADA nachweisen konnten [Turner 1997, EK III/LoE 3]. Die Definition eines LADA bleibt auch heute noch unscharf, da er ein phänotypisches Mischbild innerhalb eines autoimmunen Spektrums darstellt, der einerseits vom klassischen, bereits initial insulindefizienten, durch 2 oder mehr Inselautoantikörper positiven Typ-1-Diabetes und andererseits von einem hybriden Doublediabetes mit β -Zellautoimmunität, ausreichender β -Zell-Reserve und Facetten des metabolischen Syndroms abgegrenzt werden muss [Tuomi 2014, EK IV/LoE 4].

2.2 Klassifikation

Innerhalb der Kategorie „Typ-1-Diabetes“ werden gegenwärtig zwei Subtypen unterschieden: die immunologisch vermittelte Form, und die idiopathische Form.

2.2.1 Typ-1-Diabetes (immunologisch vermittelt, Autoimmunerkrankung)

Ursache des Typ-1-Diabetes ist eine zellulär vermittelte, chronische autoimmune Zerstörung der Beta-Zellen. Die folgenden serologischen Marker sind für die Diagnose eines Typ-1-Diabetes geeignet [Bingley 2003, EK III; Bottazzo 1974, EK III; Palmer 1983, EK III; Schlosser 2010, EK III; Törn 2008, EK III; Wiest-Ladenburger 1997, EK III]:

- Inselzellantikörper (ICA);
- Insulinautoantikörper (IAA) (im Kindes- und Adoleszentenalter, nicht bei Erwachsenen);
- Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der B-Zelle (GAD65A) und
- Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase (IA-2^a) und IA-2 β ;
- Autoantikörper gegen den Zink Transporter 8 der B-Zelle (ZnT8).

Die Diagnose eines Typ-1-Diabetes wird bei Nachweis eines oder mehrerer dieser Autoantikörper gestellt. Mindestens einer dieser Autoantikörper ist bei Diagnosestellung im Stadium 3, also bei gleichzeitig bestehender Hyperglykämie bei 85-90% der Patienten nachweisbar.

IAA kommen in bis zu 90% vor - bei hoher Altersabhängigkeit. Je jünger Menschen bei Manifestation eines Typ-1-Diabetes sind, desto wahrscheinlicher sind IAA. Bei Manifestation nach dem 17. Lebensjahr liegt die Prävalenz unter 20% [Isermann 2007, EK IV; Seissler 2006, EK IV; Warncke 2010, EK III]. IA2A werden ebenso wie GADA Autoantikörper in 65–80% der Fälle nachgewiesen [Isermann 2007, EK IV; Seissler 2006, EK IV; Warncke 2010, EK III]. Die Autoantikörper gegen den Zink Transporter 8 der Betazellen sind in ca. 60-80% der Fälle einer Manifestation von Typ-1-Diabetes positiv [Wenzlau 2007, EK III]. ICA konnten bei 60-90 % der Menschen mit Erstmanifestation nachgewiesen werden [Seissler 1998, EK III/LoE 3; Verge 1994, EK III/LoE 3].

Genetische Faktoren spielen beim Typ-1a-Diabetes eine prädisponierende Rolle [Cordell 1995, EK IV]. Es besteht eine starke Assoziation mit bestimmten HLADR/DQA sowie HLADR/DQB-Allelen, die ein erhöhtes Risiko für einen Typ-1-Diabetes bedeuten, andere HLADR/DQ-Allele können dagegen vor der Entwicklung eines Typ-1-Diabetes schützen. Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl weiterer, Non-HLA-Risikogene, die eine prädisponierende Rolle spielen. Etwa 10% der an Typ-1a-Diabetes Erkrankten haben eine positive Familienanamnese [Cantor 1995, EK IIb; Huang 1996, EK IIb].

Patienten mit Typ-1-Diabetes haben ein erhöhtes Risiko andere Autoimmunerkrankungen zu entwickeln wie Autoimmunthyreoiditis (z. B.: Hashimoto Thyreoiditis), Vitiligo, Morbus Basedow, Zöliakie, Morbus Addison, Multiple Sklerose, sowie chronisch atropische Gastritis (Parietalzell-AK positiv).

2.2.2 Idiopathischer Typ-1-Diabetes

Patienten mit idiopathischem Typ-1-Diabetes haben einen permanenten Insulinmangel, neigen zu wiederholten Episoden einer Ketoazidose und sind Autoantikörper-negativ, ohne dass ätiopathogenetisch eine Zuordnung zum autoimmunen Typ-1-Diabetes gelingt. Es besteht keine Assoziation mit HLA-Risikoallelen. Diese Form des Typ-1-Diabetes ist mit hoher Penetranz vererbbar, tritt sehr selten und überwiegend bei Patienten mit asiatischem oder afrikanischen Hintergrund auf [Imagawa 2000, EK III].*

* Diese Klassifikation geht auf Empfehlungen der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (ADA) zurück

3 Therapieziele

Die Therapie bei Typ-1-Diabetes zielt darauf ab, diabetesbedingte Minderungen der Lebensqualität zu vermeiden. Ebenso gilt es, die Akzeptanz für die Erkrankung und die Zufriedenheit mit dem Therapie-regime bei den Betroffenen zu erzielen.

Um diabetesbedingte Minderungen der Lebensqualität zu vermeiden, soll die Therapie so gestaltet werden, dass das Risiko für schwere Stoffwechselentgleisungen (schwere Hypoglykämien und/oder schwere Hyperglykämien mit Ketoazidose oder Coma diabeticum) möglichst gering ist. Weiterhin soll die Therapie so geführt werden, dass das Risiko für die Entstehung für mikroangiopathische (Retinopathie, Nephropathie) und andere diabetesassoziierte Folgeschäden (Neuropathie, beschleunigte Makroangiopathie) reduziert wird.

Ein weiteres Therapieziel in der Behandlung des Typ-1-Diabetes ist es, zusätzliche Risikofaktoren für Folgeschäden zu vermeiden. Dies erfolgt durch Überwachung und bei Vorliegen durch eine adäquate Therapie von Blutdruck, Lipidprofil sowie einer Übergewichts-induzierten Insulinresistenz. Die Dokumentation im Gesundheitspass Diabetes kann hilfreich sein.

Das Risiko für Ketoazidosen und für das hyperosmolare Koma steigt bei höheren HbA1c-Werten deutlich an [Jefferies 2015, EK III]. Dagegen steigt das Risiko für mikroangiopathische und neuropathische Folgekomplikationen beginnend mit bereits geringfügig erhöhten HbA1c-Werten [DCCT Research Group 1993, EK Ib; Lachin 2008, EK III]. Auch das Risiko für makrovaskuläre Ereignisse und Tod jedweder Ursache steigt mit erhöhten HbA1c-Werten, wobei die Assoziation zwischen nur leicht erhöhten bis mäßig erhöhten HbA1c-Werten von 7-8% (53-64 mmol/mol) geringer ist (und das nur bei Frauen, dagegen keine Assoziation bei Männern in diesem Bereich) im Vergleich zu HbA1c-Werten > 8% (> 64 mmol/mol) [Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 2016, EK III]. Die Wahrscheinlichkeit, an (Verkehrs)unfällen beteiligt zu sein, korreliert dagegen mit sehr hohen und sehr niedrigen HbA1c-Werten [El-Menyar 2016, EK III; Redelmeier 2009, EK III/LoE 3]. Die Anzahl von Hypoglykämien korreliert mit einem niedrigen HbA1c, wobei festzuhalten ist, dass ein hoher HbA1c-Wert nicht zwangsläufig Hypoglykämien ausschließt [Groos 2016, EK III]. Insbesondere im Alter korreliert ein niedriges HbA1c mit dem Auftreten einer Demenz [Yaffe 2013, EK II].

Daher gibt es neben den langfristigen Therapiezielen, die in der Regel auf die Reduktion von Folgeerkrankungen fokussiert sind und sich nicht wesentlich von denen von Menschen ohne Diabetes unterscheiden, individuelle unmittelbare Therapieziele. Für diese haben die Wahrscheinlichkeit für Stoffwechselentgleisungen, individuelle Prioritäten, die Erkrankungsdauer, bereits manifeste Begleit- und Folgeerkrankungen, die voraussichtliche Lebenserwartung und weitere Faktoren jeweils einen Einfluss, der in einer individualisierten Festlegung der Therapie eingehen soll.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>3-1</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen in Bezug auf die glykämische Kontrolle individualisierte Therapieziele mit den Patienten vereinbart werden.</p> <p>Die Wahl des HbA1c-Zielwertes soll stets als ein Kompromiss zwischen dem Risiko für Hypo- und Hyperglykämien und deren Folgen, dem erwartbaren Nutzen der Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Akut- und Folgekomplikationen, der Patientenpräferenz und den Möglichkeiten des Patienten zur Therapieadhärenz behandelt werden, wobei etwaige Komorbiditäten, das Alter und die Erkrankungsdauer zu berücksichtigen sind.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	<p>A</p>

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>3-2</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen neben dem Nutzen auch über die Gefahren einer intensiven Insulintherapie aufgeklärt werden. Diese Aufklärung soll insbesondere das Thema der Hypoglykämien und dabei auch das der unbemerkten Stoffwechselentgleisungen beinhalten sowie den dadurch möglichen negativen Einfluss einer intensiven Insulintherapie auf kognitive Fähigkeiten, Wahrscheinlichkeiten für z. B. Herzrhythmusstörungen, Unfälle und Unfalltod umfassen.</p> <p>Diese Aufklärung soll in verständlichen Worten und ergebnisoffen geschehen.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	<p>A</p>
<p>3-2a</p> <p>Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes sollte ein HbA1c-Wert $\leq 7,5\%$ (≤ 58 mmol/mol) angestrebt werden, solange keine problematischen Hypoglykämien auftreten.</p> <p><i>[American Diabetes Association (ADA) 2017, EK IV; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2015, EK IV]</i></p>	<p>B</p>
<p>3-2b</p> <p>Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes kann auch ein HbA1c-Wert $\leq 6,5\%$ (≤ 48 mmol/mol) angestrebt werden, wenn ein niedriges intrinsisches Hypoglykämierisiko besteht (z. B. neu manifestierter Typ-1-Diabetes, stabil geringe glykämische Variabilität).</p> <p><i>[American Diabetes Association (ADA) 2017, EK IV; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2015, EK IV] (starker Konsens)</i></p>	<p>O</p>
<p>3-2c</p> <p>Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes sollte ein weniger strenger HbA1c-Wert $< 8,5\%$ (69 mmol/mol) angestrebt werden, wenn die Therapiesicherheit nicht gewährleistet werden kann, gehäuft schwere Hypoglykämien aufgetreten sind, extensive Komorbiditäten oder fortgeschrittene makrovaskuläre Komplikationen vorliegen.</p> <p><i>[American Diabetes Association (ADA) 2017, EK IV; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2015, EK IV] (starker Konsens)</i></p>	<p>B</p>
<p>3-2d</p> <p>Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes ist ab einem HbA1c-Wert $> 9\%$ (75 mmol/mol) von Symptomen der Polyurie und einem deutlich gesteigerten Risiko für Folgeerkrankungen auszugehen.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	<p>Statement</p>

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
3-3 Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und schweren Hypoglykämien in den letzten Monaten sollte eine Anhebung des HbA1c-Ziels erfolgen. <i>[DCCT Research Group 1993, EK Ib; Fanelli 1993, EK IIb; Fritsche 2001, EK IIb] (starker Konsens)</i>	B
3-4 Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und geringer Lebenserwartung oder bedeutenden Komorbiditäten kann eine Anhebung des Blutzuckers mit dem alleinigen Therapieziel der Symptommfreiheit erwogen werden. <i>[Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) 2017, EK IV] (starker Konsens)</i>	O

Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 3-1 bis 3-4

Die Empfehlung, den HbA1c-Zielwert individuell mit dem Patienten zu vereinbaren und dabei in der Regel einen HbA1c-Zielwert von $\leq 7,5\%$ (≤ 58 mmol/mol) anzustreben, beruht auf einem Kompromiss zwischen den Vorteilen, die niedrige Stoffwechselziele für mikrovaskuläre Therapieziele bedeuten und der Schwierigkeit solche Ziele im Alltag dauerhaft ungefährdet oder ohne erhebliche Willenskraft zu halten (Tabelle 4 und Tabelle 5). Eine Anstrengung, bei der nur der/die Betroffene entscheiden kann, ob das Verhältnis von Nutzen und Schaden sich für ihn/sie lohnt. Zu bedenken ist hierbei, dass hauptsächlich Daten aus Studien für überwiegend junge Menschen mit Typ-1 vorliegen, die häufiger höhere HbA1c-Werte haben, dagegen für ältere Typ-1-Diabetiker faktisch sehr wenig Evidenz vorliegt. Zudem besteht eine weitere Schwierigkeit, allgemeine Stoffwechselziele aus vergangenen Studien zu formulieren darin, dass sich durch die technischen Möglichkeiten die Sicherheit für Menschen mit Typ-1-Diabetes erhöhen lässt und die Gefahr für Hypoglykämien in Zukunft durch technische Möglichkeiten weiter gesenkt werden kann.

Aus Observationsstudien ist bekannt, dass die Spanne, in der das im Einzelnen zu erreichende HbA1c liegt, weit ist. Daher werden viele der genannten Ziele nur in Annäherung formuliert werden können. Ungeklärte Fragestellungen zur Pathogenese von diabetischen Folgeerkrankungen und dem eher geringen Einfluss auf makrovaskuläre Folgen erhöhen die Unsicherheit beim Finden des individuell idealen Zielwertes.

Nutzen einer optimierten Stoffwechsellage mit HbA1c-Werten $< 7\%$ (< 53 mmol/mol)

Eine Metaanalyse 3 kleiner RCTs (insgesamt $n = 371$) [Wang 1993, EK Ib], deren Ergebnis vor allem auf der DCC-Studie mit deren relevanter Patientenzahl ($n = 1\,441$) beruht, hat zunächst vermeintlich gezeigt, dass eine intensivierete Insulintherapie und Betreuung der Menschen mit Typ-1-Diabetes im Vergleich zu einer konventionellen Insulintherapie und Betreuung zu einer stärkeren Senkung des HbA1c-Wertes führt. In der DCC-Studie wurden die Patienten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,5 Jahren randomisiert einer konventionellen oder intensivierten Therapie (mind. 3 Injektionen/pro Tag bzw. Insulinpumpentherapie) zugeführt. Der HbA1c-Wert lag bei den Patienten mit intensivierter Therapie im Mittel bei 7,2% (55 mmol/mol) und bei den Patienten mit konventioneller Therapie bei 9,1% (76 mmol/mol).

Die Mehrzahl der Patienten dieser Studie nahmen auch bei Follow-up (EDIC)-Untersuchungen teil. Die Mehrheit spritzte nach Abschluss der DCCT nach einem intensivierten Schema. Nach 30 Jahren Studienteilnahme konnte mit dieser intensivierten Insulintherapie ein durchschnittlicher HbA1c-Wert von 7,9% (63 mmol/mol) gehalten werden. Es ist die Aufgabe der Behandler, Ziel-Werte mit den Betroffenen

individuell zu erörtern. So kann dieses Ziel zunächst deutlich unter 7,5% (58 mmol/mol), bei langer Erkrankungsdauer aber auch deutlich darüberliegen. Werte > 9% (75 mmol/mol) gehen häufig mit einer Polyurie einher und steigern das Risiko für Komplikationen signifikant, auch dies sollte wiederholt thematisiert werden.

Negative Auswirkungen einer intensiven Glukosesenkung

Niedrigere HbA1c-Werte in der Gruppe mit intensivierter Therapie korrelieren mit einem geringeren Risiko, an diabetesbedingten mikroangiopathischen (Retinopathie, Nephropathie) und neuropathischen Folgekomplikationen zu erkranken. Eine Reanalyse der Studienergebnisse der DCC-Studie aus dem Jahr 2008 zeigte, dass die erreichte Risikoreduktion für mikrovaskuläre Komplikationen nahezu ausschließlich vom erreichten HbA1c-Wert abhängig ist [DCCT Research Group 1993, EK Ib; Lachin 2008, EK III]. In der DCC-Studie zeigte sich aber auch, dass die Senkung des HbA1c-Wertes nicht nur das Risiko für diabetesbedingte Folgekomplikationen senkt, sondern gleichzeitig das Risiko erhöht, schwere Hypoglykämien zu erleiden und Gewicht zuzunehmen.

In einem Review konnten Fullerton und Kollegen 2014 zeigen, dass bei HbA1c-Zielen < 9% (< 75 mmol/mol) die Anzahl der schweren Hypoglykämien mit dem niedrigsten erreichten HbA1c-Wert korrelieren und vergleichsweise häufiger auftreten. (siehe Tabelle 5). Aus Observationsstudien ist bekannt, dass die erreichbaren HbA1c-Werte von Patienten individuell sehr verschieden sind. Auch die Information der von Diabetologen in den DMP Typ-1 gemeldeten Fälle mit 3% schweren Hypoglykämien/Jahr sind alarmierend, obwohl in deren Dokumentationen nur fast die Hälfte der Erkrankten (47,5 %) derzeit einen HbA1c-Wert von maximal 7,5% (58 mmol/mol) aufweisen. Bei knapp einem Viertel (23,1%) liegt der HbA1c-Wert über 8,5% (69 mmol/mol). Das Durchschnittsalter der DMP-Teilnehmer liegt jedoch deutlich über dem der DCCT-Teilnehmer [Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme 2016, EK III].

Ketoazidosen korrelieren nicht mit dem HbA1c-Ziel! Beim Einsatz der CSII (siehe Kapitel 4.2.1 CSII) sind Ketoazidosen vermutlich häufiger zu befürchten.

Das Körpergewicht korreliert weniger mit dem HbA1c-Ziel, als mit der Menge des eingesetzten Insulins. So haben Patienten mit einer CSII z. B. keine erkennbare Gewichtszunahme als Folge der Therapie.

Tabelle 4: Effekte einer intensivierten Therapie, [Fullerton 2014, EK Ia]

Follow-up	Relatives Risiko	Relative Risikoreduktion (RRR)	Absolute Risikoreduktion (ARR/NNT)	Signifikanz 95% KI	Zahl der Studien	Patienten
Mortalität						
1-6,5 Jahre	1,3%	1,07	0,0% kein Effekt	0,48; 2,19	10	2 039
Tödlicher/Nicht tödlicher Herzinfarkt und Amputation untere Extremität						
Generell war das Auftreten von Herzinfarkten wie Todesfällen in den Untersuchungen sehr gering, was vor allem mit der Auswahl der Studienpopulation zu begründen ist.						
Neuaufreten Nephropathie						
3,5-6,5 Jahre	28,4%	56	12,5% 8	0,46; 0,68	3	1 475
Neuaufreten Retinopathie						
5-6,5 Jahre	23,2%	27	16,9% 5,9	0,18; 0,42	2	788
Fortschreiten Nephropathie						
Die Datenlage lässt keinen Vorteil für eine intensive Therapie bei bereits eingetretener Nierenerkrankung erkennen. Diese Aussage beruht aber auf sehr geringen Fallzahlen (3 Studien 179 Teilnehmer).						

Follow-up	Relatives Risiko	Relative Risiko-reduktion (RRR)	Absolute Risikoreduktion (ARR/NNT)	Signifikanz 95% KI	Zahl der Studien	Patienten
Fortschreiten Retinopathie						
Die Datenlage, die für eine intensive Therapie bei bereits vorhandener Retinopathie existiert ist widersprüchlich: Studien, die einen kurzen Follow up haben (< 2 Jahre), zeigen eher eine Verschlechterung, Studien mit einem längeren Follow-up eher eine Verbesserung der Retinopathie an.						
Neuaufreten Neuropathie						
5-6,5 Jahre	13,9%	0,35	9% 11	0,23; 0,53	3	1 203
Fortschreiten Neuropathie						
Ob eine Neuropathie durch eine intensive Therapie verbessert werden kann, ist nicht adäquat untersucht.						
Die Bezugsgröße sind 100 Patienten-Jahre, Die NNT als Kehrwert der ARR gibt hier lediglich die Anzahl der theoretischen Jahre bis zum Auftreten/dem Fortschreiten einer Erkrankung an. Die Daten aus unterschiedlichen Studienergebnissen nach unterschiedlicher Erkrankungsdauer und beliebigem Alter können keine gesicherten Aussagen über das Auftreten von Erkrankungen machen, die ihrerseits keiner linearen Wahrscheinlichkeit unterliegen. Sie dienen lediglich zur Anschauung von Effekten und Gefahren für Betroffene.						

Tabelle 5: Negative Effekte

Follow-up	Relatives Risiko	Relatives Risiko (RR)	Absolute Risikoreduktion (ARI/NNH)	Signifikanz 95% KI	Zahl der Studien	Patienten
Wahrscheinlichkeit für das Auftreten schwerer Hypoglykämien, bei einem Ausgangs-HbA1c < 9%						
1-6,5 Jahre	35,1%	1,68	23,9/4,1	1,29; 2,19	3	1 583
Wahrscheinlichkeit für das Auftreten schwerer Hypoglykämien, bei einem Ausgangs-HbA1c ≥ 9,0%						
Bei einem Ausgangs-HbA1c > 9% war der Einsatz einer intensivierten Therapie nicht mit einem erhöhten Hypoglykämie-Risiko assoziiert.						
Ketoazidose						
1-2 Jahre	2,1%	4,93	7.4% 13,5	1,18; 20,6	3	96

Die Bezugsgröße sind 100 Patienten-Jahre, Die NNH als Kehrwert der ARI gibt hier lediglich die Anzahl der theoretischen Jahre bis zum Auftreten/dem Fortschreiten einer Erkrankung an. Die Daten aus unterschiedlichen Studienergebnissen nach unterschiedlicher Erkrankungsdauer und beliebigem Alter können keine gesicherten Aussagen über das Auftreten von Erkrankungen machen, die ihrerseits keiner linearen Wahrscheinlichkeit unterliegen. Sie dienen lediglich zur Anschauung von Effekten und Gefahren für Betroffene.

Weitere Erläuterungen für individualisierte Therapieziele

Die oben gemachten Empfehlungen für sehr strenge HbA1c-Ziele $\leq 6,5\%$ (≤ 48 mmol/mol) die im Einzelfall angestrebt werden können beruhen auf klinischen Schlussfolgerungen, die im Wesentlichen nur aus den Ergebnissen der DCCT sowie der Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy gezogen werden, obgleich die NICE-Analyse von 2015 48 Publikationen zur Frage nach dem optimalen HbA1c-Zielwert für Menschen mit Typ-1-Diabetes in die Untersuchung einbezogen hat. Es zeigt sich, dass es insbesondere für die Retinopathie [Klein 2015, EK III] keinen unteren Schwellenwert für das HbA1c bis 6% (42 mmol/mol) gibt, ab welchem es zu keinem weiteren Absinken des Risikos für das Entstehen oder der Progression einer Retinopathie kommt. Es muss daher sehr genau abgewogen werden ob die Therapierisiken (insbesondere schwere Hypoglykämien), ein so strenges HbA1c-Ziel rechtfertigen.

Die Ergebnisse der DCC-Studie wurden mittlerweile um Daten aus der anschließenden Nachbeobachtung dieser Kohorte ergänzt. In der EDIC-Beobachtungsstudie (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) [Nathan 2014, EK III] wurden die Daten von 1 394 Personen ausgewertet. Davon gehörten 630 Personen ehemals der intensiv behandelten und 607 der konventionell behandelten Gruppe an. Hauptursachen unter den insgesamt 107 Todesfällen (64 in der ehemals konventionell und 43 in der ehemals intensiviert behandelten Gruppe) waren kardiovaskuläre Erkrankungen (22,4%), Krebs (19,6%), akute Diabeteskomplikationen (17,8%) und Unfälle bzw. Selbstmord (16,8%). Um einen Effekt der intensivierten Behandlung auf einzelne Todesursachen zu zeigen, war die Ereigniszahl zu gering.

Weiteren Berechnungen von Nathan et al. 2009 zufolge beträgt das Risiko bei einer Diabetesdauer von 30 Jahre in der Kohorte mit intensivierter Insulintherapie für Retinopathie 21%, für Nephropathie 9% [Nathan 2009, EK IIb]. Nathan et al. bestimmten auch die Rate für makrovaskuläre Komplikationen (kardiale sowie peripher vaskuläre Ereignisse und Schlaganfälle) mit 9%. Hinsichtlich der Beeinflussung makrovaskulärer Komplikationen durch eine Senkung des HbA1c-Werts lässt sich eine Berechnung für eine Senkung der Rate makrovaskulärer Ereignisse durchführen: (Absolute Risiko-Reduktion: 6,6% über 30 Jahre, NNT 317/Jahr. Damit erreicht man eine beobachtete Differenz in der Mortalität im Ergebnis eines HbA1c-Wert-Unterschieds von 2%-Punkten über im Schnitt 6,5 Jahre in einer relativ frühen Erkrankungsphase. Ein höherer HbA1c-Wert war mit einem höheren Sterberisiko und außerdem mit einem höheren Risiko für eine Albuminurie als Zeichen einer nachlassenden Nierenfunktion assoziiert. Seither geht man davon aus, dass die Exzess-Mortalität bei Typ-1-Diabetes vor allem mit der Entwicklung von Nierenkomplikationen assoziiert ist. Eine Beobachtung, die sich in Kohortenanalysen 2014 in Schweden bestätigen ließ [Lind 2016, EK III].

Zu bedenken ist, dass die durchschnittliche Diabetesdauer zu Beginn der DCC-Studie 5,6 Jahre betrug. In Anbetracht der Tatsache, dass die Menschen in der DCC-Studie vor Beginn der Studie wahrscheinlich über mehrere Jahre einen schlechten HbA1c-Wert hatten und während der Studie nur 44% der Patienten mit intensivierter Insulintherapie einen HbA1c-Wert unter 7% (53 mmol/mol) erreichten, kann man davon ausgehen, dass bei einer Therapie mit sehr guter glykämischer Kontrolle und niedrigeren HbA1c-Werten ab Manifestation die Risiken für Folgeschäden deutlich geringer sein können als in der DCCT/EDIC-Kohorte.

Eine weitere Schlussfolgerung ist die, dass Menschen mit Typ-1-Diabetes, die einen HbA1c < 7% (< 53 mmol/mol) haben, nicht rauchen und keine diabetische Nephropathie haben, vermutlich kein oder ein allenfalls gering gesteigertes kardiovaskuläres Risiko mit sich tragen.

Die Daten der DCC-Studie ergaben keine Hinweise auf einen HbA1c-Schwellenwert, unterhalb dessen keine weitere Risikoreduktion für mikroangiopathische und neuropathische Folgekomplikationen möglich ist [DCCT Research Group 1996, EK III]. Die absolute Risikoreduktion wird jedoch mit zunehmender Reduktion des HbA1c-Wertes (bereits unter 9,7% (83 mmol/mol)) geringer [American Diabetes Association (ADA) 2017, EK IV; DCCT Research Group 1993, EK Ib; Lachin 2008, EK III].

Neuere Metaanalysen belegen, dass auch die Stabilität der Blutzuckereinstellung im Verlauf der Erkrankung an einem Typ-1-Diabetes mellitus zur Vermeidung von Folgeschäden bedeutsam sind. Eine größerer HbA1c-Variabilität verschlechtert den Verlauf sowohl von mikro- als auch makrovaskulären Folgeschäden [Cheng 2014, EK Ib; Gorst 2015, EK Ib].

Es zeigt sich auch, dass gerade jüngere Patienten, die von Anfang mit einer intensivierten Blutzuckereinstellung behandelt wurden, hiervon profitieren [Fullerton 2014, EK Ia].

Die für die Lebensqualität bedeutsame Vermeidung von Amputationen der unteren Extremitäten konnte in Abhängigkeit vom HbA1c-Wert signifikant gesenkt werden [Adler 2010, EK IIb/LoE 2++]. Vergleichbare Daten liegen auch zur diabetischen Polyneuropathie vor [Callaghan 2012, EK Ib].

Die Therapiesicherheit im Sinne der Vermeidung von Hypoglykämien darf nicht außer Acht gelassen werden [Callaghan 2012, EK Ib].

Bei der Vereinbarung von HbA1c-Zielwerten zwischen Arzt und betroffenem Patient sollten die folgenden Aspekte besprochen und gegeneinander abgewogen werden:

- der Nutzen hinsichtlich der Reduktion von Folgekomplikationen,
- das Risiko für schwere Hypoglykämien und damit potentiell verbundener Folgen (z. B. Krankenhauseinweisungen, Unfälle) sowie das Risiko einer Gewichtszunahme die individuellen Präferenzen und
- die individuellen Möglichkeiten zur Therapieadhärenz.

Die Empfehlung, bei schweren Hypoglykämien in den letzten Monaten den HbA1c-Zielwert anzuheben, beruht auf dem in der DCC-Studie beobachteten Zusammenhang zwischen HbA1c-Wert und Hypoglykämierisiko sowie auf Ergebnissen von Beobachtungsstudien, die gezeigt haben, dass durch eine konsequente Vermeidung von Hypoglykämien die Hypoglykämiewahrnehmung verbessert bzw. wiederhergestellt werden kann [Fanelli 1993, EK IIb; Fritsche 2001, EK IIb] (siehe auch Kapitel 8 Akutkomplikationen).

4 Therapie des Typ-1-Diabetes

Das Therapiekonzept des Typ-1-Diabetes besteht aus den Komponenten Insulintherapie, Ernährungskennntnisse, Schulung, Glukoseselbstkontrolle und psychosoziale Betreuung. Den ersten vier Therapiekomponenten sind jeweils eigene Abschnitte gewidmet. In Bezug auf die psychosoziale Betreuung wird dagegen vor allem auf mitgeltende Leitlinien verwiesen. Dies ist die Leitlinie „Psychosoziales und Diabetes mellitus“ [Kulzer 2013a, EK IV; Kulzer 2013b, EK IV] sowie die entsprechenden Kapitel der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter [Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) 2015, EK IV].

4.1 Insulintherapie

Die Indikation für eine Insulintherapie ist bei Typ-1-Diabetes immer und lebenslang gegeben. Voraussetzung für die Substitution des fehlenden Insulins bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sind Kenntnisse über den physiologischen Insulinbedarf sowie die pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften der therapeutisch verwendeten Insuline. Für die Planung der Insulintherapie sind zudem wichtig: (a) die Berücksichtigung der Abhängigkeit des additiven Insulinbedarfs von der Nahrungszufuhr (prandiales Insulin stets zusätzlich zum Basalinsulinbedarf) und (b) das Verhältnis zwischen basalem und prandialem Insulinbedarf.

4.1.1 Individueller Insulinbedarf

Grundsätzlich richtet sich der individuelle Insulinbedarf bei Menschen mit Typ-1-Diabetes aufgrund des absoluten Insulinmangels nach der physiologischen Insulinsekretion. Diese erfolgt sowohl ohne Nahrungszufuhr (= basaler Insulinbedarf) als auch nach Nahrungszufuhr (= prandialer Insulinbedarf) diskontinuierlich, d. h. pulsatil. Bei der Insulindosierung ist zu berücksichtigen, dass der absolute Insulinbedarf auch von der individuellen Insulinempfindlichkeit des jeweiligen Patienten abhängt. Der therapeutische Insulinbedarf kann daher nur mit Vorbehalt von der Insulinsekretion des Gesunden abgeleitet werden.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-1</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes beeinflussen folgende Faktoren die adäquate Insulinersatztherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. das Ausmaß des Insulindefizits; b. die individuelle Insulinempfindlichkeit unter Berücksichtigung von BMI (Body Mass Index), körperlicher Aktivität, Vorliegen weiterer Erkrankungen und Einnahme von Medikamenten; c. die Pharmakokinetik und -dynamik der verwendeten Insulinpräparate (siehe dort); d. die Nahrungszufuhr. <p>[Arai 2008, EK III; Muis 2006, EK III] (starker Konsens)</p>	<p>Statement</p>

Hintergrund und Evidenz zu Statement 4-1

Die basale Insulinsekretion beträgt bei Gesunden ca. 1 E/h und macht ca. 50-60% des Tagesbedarfs aus. Die prandiale Freisetzung von Insulin beträgt bei Gesunden dagegen für Kohlenhydrate etwa 1,5 E/10 g [Waldhäusl 1979, EK III]. Für andere Nahrungsanteile (Eiweiß, Fett) ist die prandiale Insulinfreisetzung wesentlich niedriger. Die prandiale Insulinabgabe (ca. 40-50% des Tagesbedarfs) ist von entscheidender Bedeutung für die Aufrechterhaltung eines normalen Stoffwechsels. Die vom Gesunden abgeleiteten Richtwerte für die Insulindosierung gelten für den Fall eines absoluten Insulinmangels und einer normalen Insulinempfindlichkeit [Haak 2012, EK IV].

Für die Mehrzahl der Patienten muss die Insulindosis (basal und prandial) jedoch sekundär individuell angepasst werden. Der Insulinbedarf wird umso höher ausfallen, je stärker die metabolische Entgleisung und damit die sekundäre Insulinresistenz ausgeprägt ist [Arai 2008, EK III; Gray 1986, EK III; Muis 2006, EK III].

Umgekehrt reduziert bei nur teilweisem Betazellverlust die verbliebene Insulinrestsekretion den täglichen Insulinbedarf des Patienten. Die DCC-Studie wies eine Bandbreite individueller Insulindosis zwischen 0,4 und 0,85 E/kg/h auf [DCCT Research Group 1993, EK Ib].

Die Evidenzgrundlage bezüglich der Einflussfaktoren auf den Insulinbedarf beschränkt sich auf wenige Querschnittsstudien sowie kleine Kohortenstudien oder Fallserien, in denen Assoziationen von Merkmalen zum Insulinbedarf aufgezeigt werden. Bei der Behandlung von Menschen mit Typ-1-Diabetes sind diese Faktoren als potentiell relevant zu berücksichtigen.

Individuelle und geschlechtsspezifische Faktoren

Muis et al., 2006 [Muis 2006, EK III] fanden in einer Querschnittsstudie bei der multivariaten Analyse von ca. 400 Patienten das Gewicht und die Höhe der Triglyzeride statistisch signifikant positiv mit der Insulindosis korreliert, während höheres Alter und weibliches Geschlecht statistisch signifikant negativ mit dem täglichen Insulinbedarf korreliert waren. Auch Arai et al., 2008 [Arai 2008, EK III] zeigten an etwa 1.400 asiatischen Patienten eine statistisch signifikante Assoziation zwischen höherer Insulindosis und höherem BMI. Die Prävalenz von Übergewicht ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) lag bei 15,7%, die von Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) bei lediglich 2%. Auch die schlechtere glykämische Kontrolle (höherer HbA1c-Wert) war in dem Kollektiv mit einer statistisch signifikant höheren Insulindosis assoziiert.

Widersprüchliche Ergebnisse brachte eine sehr kleine Pilotserie ($n = 5$) zu zyklusabhängigen Unterschieden der Insulinsensitivität [Trout 2007, EK III]. Bei Einnahme der Pille wurden in einer weiteren Fallserie nur bei Verwendung von Gestoden 30µg ein erhöhter Insulinbedarf (+21% nach 1 Jahr) festgestellt [Grigoryan 2006, EK Ib].

Im Schwangerschaftsverlauf bestehen relevante Schwankungen der Insulinempfindlichkeit. Stillen senkt den Insulinbedarf nachgewiesenermaßen um ca. 20% (siehe DDG-Leitlinie „Diabetes und Schwangerschaft“ [Kleinwechter 2008, EK IV]).

Medikamente

In einer univariaten Subgruppenanalyse wiesen Muis et al, 2006 [Muis 2006, EK III] eine statistisch signifikant höhere Insulindosis bei Einnahme von Thiaziden und Kalziumkanalblockern nach, bei allerdings sehr breiten Konfidenzintervallen aufgrund kleiner Stichprobe. Elbelt et al. zeigten in einer Fall-Kontroll-Studie für Frauen mit Glukokortikoidtherapie aufgrund einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz in der Tendenz höhere tägliche Insulindosen wie bei Frauen mit Typ-1-Diabetes ohne Glukokortikoidtherapie (44,5IU/Tag vs 35,7IU/Tag n.s.) [Elbelt 2009, EK III]. Der Unterschied war bei sehr kleiner Stichprobe ($n = 10$) nicht statistisch signifikant. Zur Abnahme der täglichen Insulindosis bei Therapie mit Metformin siehe Abschnitt 5.3 Orale Antidiabetika bei Typ-1-Diabetes „zusätzliche Therapie mit Metformin“.

Komorbidität

Hasslacher et al, 2007 untersuchten retrospektiv den Insulinbedarf von 80 Menschen mit Typ-1-Diabetes und eingeschränkter Nierenfunktion bei Verwendung von Analog- versus Humaninsulin [Hasslacher 2007, EK III]. Bei mäßiggradiger Niereninsuffizienz musste die Insulindosis im Mittel um 12% reduziert werden. Während sich bei Verwendung von Analoginsulin eine statistisch signifikante negative Korrelation von Insulinbedarf zu fortschreitender Niereninsuffizienz zeigte ($r = 0,257$, $p = 0,02$), war bei Verwendung von Humaninsulin eine breitere Streuung der Werte festzustellen. Diese Untersuchung hat aufgrund der retrospektiven Auswertung und der Patientenzahl bezüglich der Unterschiede zwischen den Insulinen nur Hinweiskarakter.

4.1.2 Intraindividuelle Variation der Insulinwirkung

Die intraindividuelle Variation der Insulinwirkung zwischen einzelnen Tagen ist ein Phänomen, zu dem viele Faktoren beitragen. Dazu gehören:

- die Art des verwendeten Insulinpräparates,
- die Insulindosis, die unmittelbar mit der Insulinwirkdauer und dem Wirkungsmaximum korreliert,
- der Injektionsort, dessen Qualität sich nach multiplen Injektionen in das subkutane Fettgewebe deutlich verändern kann. Dies gilt bei Auftreten von Lipohypertrophien, regionalen Rundzellinfiltrationen und fibrosiertem Gewebe, die alle die regionale Gewebsdurchblutung und damit die Insulinresorption stark verändern können. Das Ergebnis ist eine unterschiedliche Wirkung gleich großer Insulindosen, die sowohl eine Hypo- als auch eine Hyperglykämie auslösen können. Die Inspektion und Palpation der Insulininjektionsstellen gehört daher zu jeder vierteljährlichen Untersuchung von Menschen mit Typ-1-Diabetes. Der sorgfältige Wechsel der Injektionsstellen reduziert die Häufigkeit von Lipohypertrophien [Hauner 1996, EK III] (siehe auch Kapitel „Lokale Nebenwirkungen der Insulintherapie“).

Durchblutung der Injektionsstelle

Die regionalen Unterschiede der subkutanen Durchblutung tragen wahrscheinlich wesentlich zur Variabilität der Resorptionsgeschwindigkeit bei unterschiedlichen Injektionsorten bei (Bauch/obere Quadranten: rasche Resorption; Oberschenkel und Gesäß: langsame Resorption). Die regionalen Resorptionsunterschiede sollten bei der Therapiegestaltung berücksichtigt und genutzt werden. Eine beschleunigte Insulinresorption findet sich auch nach regionaler/genereller Applikation von Wärme (heisses Bad, Sauna, Umschläge) oder Massage oder nach intramuskulärer Injektion (Unterarmmuskulatur).

4.1.3 Strategien der Insulintherapie

Zur Insulintherapie sind einfache und aufwändigere („intensivierte“) Strategien verfügbar. Die Insulintherapie bedarf in jedem Fall zur erfolgreichen Anwendung der genauen inhaltlichen Definition. Im Folgenden werden die verschiedenen Strategien zu Insulintherapie dargestellt und gewichtet. Zusätzlich zu der erforderlichen Therapieadhärenz der Menschen mit Typ-1-Diabetes und der guten Begleitung durch das betreuende Team sind für die erfolgreiche Umsetzung der möglichen Therapiekonzepte die freie Verfügbarkeit der notwendigen Hilfsmittel (Insulin und Insulinapplikationshilfen aller Art) entscheidend.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
4-2 Die intensivierte Insulintherapie sollte der Behandlungsstandard bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sein. <i>[Boer 2008, EK Ib und EK IIa; Cleary 2006, EK III; DCCT Research Group 1993, EK Ib; Nathan 2005, EK IIb; Wang 1993, EK Ib; White 2008, EK III] (starker Konsens)</i>	B
4-3 Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes soll die Insulintherapie im Rahmen einer strukturierten Diabetesbetreuung erfolgen. Ebenso soll die Schulung strukturiert erfolgen. <i>[Bundesärztekammer (BÄK) 2012, EK IV; DCCT Research Group 1993, EK Ib] (starker Konsens)</i>	A

Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 4-2 und 4-3

Bei der Insulintherapie wird die konventionelle Insulintherapie von den so genannten intensivierten Therapieformen unterschieden.

a) Konventionelle Therapie

Die konventionelle Therapie ist charakterisiert durch eine verbindliche Vorgabe sowohl der Insulindosis als auch der Abfolge und Größe der Mahlzeiten (feste Kohlehydratportionen). Eine Blutglukoseselbstmessung wird 3-4-mal täglich empfohlen. In der Regel werden fixe Insulinmischungen verwendet, die 2x täglich zum Frühstück und zum Abendessen verabreicht und soweit möglich an das Essverhalten der Patienten angepasst werden. Eine einfache konventionelle Insulintherapie ist nur bei einem festen Kostplan Erfolg versprechend.

Diese Form der Insulintherapie kommt bei Menschen mit Typ-1-Diabetes im Gegensatz zu einer intensivierten Therapie als nachrangige Therapieoption in folgenden Konstellationen in Frage:

- bei Menschen, die den Anforderungen an eine intensivierte Therapie nicht gerecht werden können (aufgrund von kognitiven Einschränkungen und krankheits- oder altersbedingt)
- bei Menschen, die sich nach ausführlicher Nutzen-Schaden-Aufklärung gegen eine intensivierte Therapie entscheiden
- bei einer erheblichen Adhärenzproblematik in der Langzeitbetreuung

Da für die Reduktion des Risikos für diabetesassoziierte Folgekomplikationen die mittel- und langfristige glykämische Kontrolle entscheidend ist (siehe Evidenzdarlegung zur intensivierten Therapie), kann eine konventionelle Insulintherapie ausreichend sein, wenn die individuellen HbA1c-Zielwerte erreicht werden, Hypoglykämien vermieden werden und die Lebensqualität durch die Therapie nicht eingeschränkt ist.

b) Intensivierte Therapie

Die intensivierte Insulintherapie ist aufgrund der DCC-Studie definiert als Gabe von mindestens drei Insulininjektionen pro Tag. Vor allem aber ist sie gekennzeichnet durch eine Substitution von basalem Insulinbedarf mit langwirkendem „Basalinsulin“ und prandialem Insulinbedarf mit kurzwirksamem „Bolusinsulin“ zu den Mahlzeiten (Basal-Bolus-Prinzip). Synonyme der intensivierten Insulintherapie sind „Funktionelle Insulintherapie“ sowie „Flexible Insulintherapie“. Diese Therapie kann mit Insulinspritzen, Insulinpens oder Insulinpumpen (siehe Empfehlungen dort) durchgeführt werden. Bei der Injektionstherapie wird die Substitution von basalem und prandialem Insulin strikt getrennt. Bei der Pumpentherapie wird ein kurzwirksames Insulin für Basalbedarf (kontinuierliche Infusion) und prandialen Bedarf (Bolusapplikation) verwendet. Die intensivierte Insulintherapie orientiert sich an definierten Kennwerten und ermöglicht dem Patienten die individuelle Festlegung des Zeitpunkts und der Größe der Mahlzeiten. Blutglukosekorrekturen und Insulindosierung erfolgen in diesem Fall eigenverantwortlich durch den Patienten.

Die Evidenz bezüglich der Verbesserung der Stoffwechsel- und Langzeitstoffwechselkontrolle durch eine intensivierte Insulintherapie stammt aus der DCC-Studie und deren Folgestudie EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications; zu den Studien und deren Ergebnissen siehe Kapitel 3 Therapieziele).

Der Aufwand für die einzelnen Therapieformen ist unterschiedlich und nimmt von der einfachen konventionellen Therapie bis zur intensivierten Insulintherapie deutlich zu, wie an der Anzahl der für die verschiedenen Strategien jeweils erforderlichen Insulininjektionen, Blutglukoseselbstmessungen und Blutglukosekorrekturen abzulesen ist. Der Erfolg des jeweilig eingesetzten Behandlungsplans hängt vom Einbinden der Betroffenen in die Entscheidung über die anzuwendende Strategie der Insulintherapie ab, da nur so deren langfristige Mitarbeit zu sichern ist [White 1996, EK IIb]. Im Einzelfall ist entscheidend, dass Ziel einer nahe-normoglykämischen Blutglukoseeinstellung ($\text{HbA1c} < 7,5\%$ ($< 58 \text{ mmol/mol}$)) erreicht wird (siehe Kapitel 3 Therapieziele) um die Progression diabetesassoziiierter Spätkomplikationen so weit wie möglich zu hemmen. Das Erreichen dieses Zieles bedarf nach der Studienlage überwiegend aufwändiger intensiver Formen der Insulintherapie.

Intensivierte Insulintherapie: Dosierung des Insulins

Zur Basalinsulinsubstitution: Ob die eingesetzte Insulindosis adäquat dosiert ist, kann durch die Nüchternblutglukose oder durch Auslassen von Mahlzeiten überprüft werden. Ziel ist eine Konstanz der Blutglukose im Fastenzustand. Für die Substitution des Insulinbasalbedarfs stehen NPH-Insulin sowie die Insulinanaloga Glargin und Detemir zur Verfügung. Für NPH- und Detemir-Insulin ist die mehrmals tägliche Injektion zu bevorzugen, Glargin kann bei geeigneten Menschen mit Typ-1-Diabetes einmal täglich injiziert werden. Die endgültige Frequenz der Insulininjektionen zur Substitution des basalen Insulins richtet sich aber bei allen Insulinen nach den individuellen Ergebnissen der Blutglukosekontrolle.

Zur prandialen Insulinsubstitution: Die Dosierung des prandialen Insulins erfolgt entsprechend der circadianen Insulinempfindlichkeit, die zumeist morgens am niedrigsten, mittags am höchsten ist und abends zwischen den beiden Genannten liegt. Hieraus ergibt sich in der Regel ein Insulindosisverhältnis zu den drei Tageszeiten von 3 : 1 : 2.

Die Insulinempfindlichkeit kann sich durch akute Erkrankungen, Sport, psychischer Stress und zahlreiche weitere Lebensereignisse ändern.

Die Anpassung der prandialen Insulindosen erfolgt in der Rückschau über die gesamte Wirkdauer des Insulins, also am Ende der Wirkung, d. h. bei Normalinsulin ca. 4–6 Stunden und bei schnell wirkenden Insulinanaloga ca. 2–3 Stunden nach der Injektion. Eine Anpassung der Insulindosen nach frühzeitig erfolgter Blutglukosekontrolle oder eine zweite frühe Insulininjektion zur Korrektur dieser Werte birgt ein sehr hohes Risiko für (schwere) Hypoglykämien.

Intensivierte Insulintherapie: Korrekturen der Blutglukosewerte

Korrekturen im Tagesverlauf folgen beim Erwachsenen anhand der „30-er-Regel“ oder der „40-er-Regel“ (Faustregel: Senkung der aktuellen Blutglukose durch 1,0 E normal bzw. rasch wirkendes Analoginsulin um 30–40 mg/dl (1,6–2,2 mmol/l); umgekehrt heben 10 g Kohlenhydrate die Blutglukose um 30–40 mg/dl (1,6–2,2 mmol/l)). Eine Anpassung der Dosis an die individuelle und aktuelle Insulinempfindlichkeit ist stets erforderlich (höhere Insulindosis bei Blutglukose > 270 mg/dl (15 mmol/l) bzw. Ketonkörpernachweis, Infektionen, Fieber, Dehydration etc.; niedrigere Insulindosis bei körperlicher Belastung, Nebennierenrinden- und Leberinsuffizienz sowie bei schwerer Niereninsuffizienz). Bei der Änderung der Art des verwendeten Kurzzeit- oder Langzeitinsulins muss der entsprechende andere Insulinanteil angepasst werden.

Zum individuellen Insulinbedarf siehe auch Kapitel 4.1.1 Individueller Insulinbedarf.

4.1.4 Insulinarten

Einleitung und Hintergrund

Gegenwärtig sind in Deutschland zwei unterschiedliche Gruppen von Insulinen zur Insulinersatztherapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes erhältlich.

Zur Gruppe der Humaninsuline zählen die sogenannten Normalinsuline und Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip (Insulin-Isophan, „Neutral-Protamin-Hagedorn“ = NPH), von denen zahlreiche praktisch gleichwertige Präparate auf dem deutschen Markt erhältlich sind. Diese Insuline werden mittels gentechnisch veränderter Mikroorganismen hergestellt und sind mit dem menschlichen Insulin chemisch identisch. Sie stellen zurzeit die Standardpräparate der Insulinersatztherapie bei Typ-1-Diabetes in Deutschland dar.

Zur Gruppe der Insulinanaloga zählen die kurzwirksamen Insulinanaloga Lispro, Aspart/Niacinamid-Aspart, und Glulisin sowie die langwirksamen Insulinanaloga Glargin und Detemir und Degludec. Bei diesen, dem menschlichen Insulin sehr ähnlichen Substanzen, wurden einzelne Aminosäuresequenzen, modifiziert, um Wirkungseintritt und -verlauf im menschlichen Körper zu verändern. Kürzlich konnte bei dem modifizierten Insulin Aspart durch Zusatz von Vitamin B3 (Niacinamid) und L-Arginin eine weitere Beschleunigung des Wirkeintritts erzielt werden.

Alle Insulinarten (Normalinsuline, Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip, kurzwirksame Analoga und langwirksame Analoga) sowie Mischungen verschiedener Insulinarten unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Pharmakokinetik (siehe Tabelle 6).

Aufgrund der veränderten Pharmakokinetik der Insulinanaloga – schnellerer Wirkungseintritt und kürzere Wirkungsdauer bei den kurzwirksamen Analoga, längere Wirkdauer und geringere Wirkspiegelvariabilität bei den langwirksamen Analoga – wird davon ausgegangen, dass die Anwendung von Insulinanaloga zu einer im Tagesverlauf gleichmäßigeren Blutglukosesenkung führt.

In mehreren Studien zeigte sich ein konsistenter Effekt der kurzwirksamen Insulinanaloga auf die Senkung der postprandialen Blutglukosewerte [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2007, EK Ia]. Die eingeführten Modifizierungen der Verzögerung scheinen auch den nächtlichen Glukose-Stoffwechsel positiv zu stabilisieren. Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit und Wahrscheinlichkeit des Auftretens schwerer Zwischenfälle oder in Bezug auf die Mortalität fanden sich nicht [Vardi 2008, EK Ia/LoE 1+].

Tabelle 6: Insulinarten - Wirkeigenschaften, unerwünschte Wirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen

Charakteristika der Insulinarten, ihre Wirkungseigenschaften bei subkutaner Gabe, modifiziert nach [Lipska 2017, EK IV/LoE 4]

	Wirkung				
	Eintritt	Maximum	Dauer	Anwendung in der Regel	Referenzen
Humaninsuline					
NPH-Insulin	1-2 h	6-7 h	14 h	zweimal täglich	[Lucidi 2015, EK IV; Wutte 2004, EK IV]
Normalinsulin	30-60 min	3 h	8 h	0-30 min vor den Mahlzeiten	[Becker 2008, EK III]
Mischinsulin NPH (70)/Normal (30)	30-60 min	3-3,5 h	14 h	vor Frühstück und Abendessen	[Weyer 1997, EK III; Woodworth 1994, EK II]
Insulin-Analoga					
Degludec	1-2 h ¹	8-14 h Geringes Maximum	> 42 h	Einmal täglich	[Haahr 2014, EK I; Heise 2015, EK III; Nosek 2014, EK II]
Detemir	1 h	7-9 h	19-26 h	Ein- oder zweimal täglich	[Heise 2007, EK I; Koehler 2014, EK II; Wutte 2004, EK IV]
Glargin U100	1 h	8-12 h	20-27 h	Ein- oder zweimal täglich	[Becker 2015, EK II; Heise 2007, EK I; Koehler 2014, EK II]
Glargin U300	1-6 h ¹	12-16 h Geringes Maximum	30-32 h	Einmal täglich	[Becker 2015, EK II; Shiramoto 2015, EK II]
Aspart	20-25 min	120-150 min	4-5 h	0-15 min vor den Mahlzeiten	[Heise 2008, EK II; Heise 2017, EK II]
Glulisin	20-25 min	120-150 min	4-5 h	0-15 min vor den Mahlzeiten	[Becker 2008, EK III]

	Wirkung				
	Eintritt	Maximum	Dauer	Anwendung in der Regel	Referenzen
Lispro	20-25 min	120-150 min	4-5 h	0-15 min vor den Mahlzeiten	[Famulla 2016, EK II/LoE 1-]
Faster Aspart	15 min	120 min	4 h	Unmittelbar vor den Mahlzeiten	[Heise 2017, EK II]
Mischinsulin protamin. Aspart (70)/Aspart (30); protamin. Lispro (70), Lispro (30)	20-25 min	2-3 h	10-14 h	0-15 min vor Frühstück und Abendessen	[Heise 2008, EK II; Heise 1998, EK III; Rave 1999, EK III]
Kombinationsinsulin Degludec (70)/Aspart (30)	20-25 min	2-3 h	> 30 h	0-15 min vor einer oder vor zwei Hauptmahlzeiten	[Brunner 2015, EK II; Heise 2014, EK II]

¹ Unter Steady-state-Bedingungen ist aufgrund der langen Wirkdauer und des flachen Wirkprofils der Zeitpunkt des Wirkeintritts von geringer klinischer Relevanz

Die Verwendung tierischen Insulins kann bei wenigen Menschen erforderlich sein, auf die Möglichkeit des Importes von tierischem Insulin wird verwiesen.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
4-4 Zur Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen Humaninsuline (Normalinsulin oder Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip) oder Insulinanaloga (kurzwirksame oder langwirksame) eingesetzt werden. <i>[Ashwell 2008, EK Ib; Bühn 2016; Hermansen 2004, EK Ib; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2010, EK Ia; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2007, EK Ia; Monami 2009, EK Ia; Mullins 2007, EK Ia; Singh 2009, EK Ia] (starker Konsens)</i>	A
4-5 Werden strenge Therapieziele angestrebt, ist der Einsatz kurzwirksamer und langwirksamer Insulinanaloga im Vergleich zu Normalinsulinen mit Vorteilen hinsichtlich HbA1c-Absenkung sowie dem Risiko für Hypoglykämien assoziiert. <i>[Bühn 2016; Fullerton 2016, EK Ia/LoE 1++; Vardi 2008, EK Ia/LoE 1+] (starker Konsens)</i>	Statement

Subkutan wie intravenös verabreichtes Insulin wirkt anders als das, durch das Pankreas sezernierte Insulin. Neben der Applikationsform, dem Applikationsort und dem Applikationszeitpunkt beeinflusst die Art des eingesetzten Insulins die Verstoffwechselung der Glukose im menschlichen Körper. Die Wirkung auf den messbaren Glukosespiegel ist in der Regel deutlich verzögert.

Verschiedene Optionen bieten heute eine große Auswahl, die Zeit und Dauer, in der sich injiziertes Insulin im Blut nachweisen lässt, zu verändern.

Während eine Verzögerung mit NPH (neutrales Protamin Hagedorn) zu durchschnittlichen Verweildauern von Insulin von 8–12 Std führte, haben Weiterentwicklungen, sogenannte Analoga und Biosimilare

durch Veränderung einzelner Aminosäuren dazu geführt, dass die An- und Abflutung von Insulin weiter deutlich verlängert wird (Detemir, Glargin, Degludec). Ebenso ist es heute auch möglich diese Zeit beinahe so zu verkürzen, so dass die Absorption des messbaren, injizierten Insulins im Körper mit nur geringer Verzögerung im Vergleich zur natürlichen Insulinausschüttung stattfindet.

Allen Insulinen ist gemein, dass sie in höheren Dosierungen auch länger wirken.

NPH-Insulin ist das einzig verbliebene Insulin, das als Suspension vorliegt und vor seiner Verwendung sorgsam suspendiert werden muss.

Im Rahmen der Aktualisierung der S3-Leitlinie „Therapie des Typ-1-Diabetes“ wurde als einer von 5 Rechercheaufträgen vom IFOM (Institut für Forschung in der Operativen Medizin (Universität Witten/Herdecke, Dr. Dawid Piper) ein Evidenzbericht zu neuen Studien zum Stellenwert der Analoginsuline (Insulin glargin, Insulin detemir, Insulin lispro, Insulin aspart, Insulin glulisin) in der Therapie des Typ-1-Diabetes, Recherchezeitraum 2008–2016, Studientyp RCT, vorgelegt [Bühn 2016]. Da keine substantiellen Informationen extrahiert werden konnten, wurden drei Cochrane-Reviews [Fullerton 2014, EK Ia; Fullerton 2016, EK Ia/LoE 1++; Vardi 2008, EK Ia/LoE 1+] sowie kleinere Studien aus dem klinischen Alltag zur Beurteilung herangezogen.

Mortalität und Any Diabetes related Endpoints (ADREPS)

Die Ergebnisse der DCCT-Studie legen das Vorhandensein eines Vorteils für die normnahe HbA1c-Einstellung zur Vermeidung diabetischer Komplikationen nahe. In der DCCT-Studie wurde ein verbessertes Outcome (Verringerung der mikro- und makrovaskulären Komplikationen bei niedrigeren HbA1c Werten) gefunden, allerdings unter Inkaufnahme einer Erhöhung der Rate an schweren Hypoglykämien.

Beim Einsatz von Insulin stellt sich generell das Problem des „Diabetologischen Dilemmas“, bei dem in der Regel ein Plus an Therapiewirkung mit einem Minus bei der Therapiesicherheit (Neigung zu Unterzucker) erkaufte wird. Die Bedeutung von Hypoglykämien (diurnale, nocturnale, leichte, schwere und schwerwiegende, symptomatische wie asymptomatische) rückten als patientenrelevanter Endpunkt in das Zentrum des Interesses von Patient und Behandler.

Zur Zeit der Durchführung der DCCT standen tierische und (im späteren Verlauf rekombinante Humaninsuline) für die Therapie zur Verfügung. Moderne Analoginsuline wurden erst ab 1996, also nach Abschluss der DCCT-Studie, eingeführt. Ihre Einführung in die Insulintherapie bei Typ-1-Diabetes führte zu einer graduellen Entschärfung des oben beschriebenen „Dilemmas“: trotz (teilweise) verbesserter Stoffwechsellage (für Typ-1-Diabetes signifikant) zeigte sich in Studien, Reviews und Metaanalysen ein geringeres Risiko für das Auftreten (schwerer und schwerwiegender) nächtlicher Hypoglykämien. Im Wesentlichen wird eben dieser Effekt auch für die kurzwirkenden Analoginsuline in einem Cochrane-Review abgebildet: Eine geringe, aber signifikante Senkung des HbA1c, verbunden mit einem Trend zur Verringerung der Rate der schweren Hypoglykämien [Fullerton 2016, EK Ia/LoE 1++].

Mittlerweile haben diese Insuline, die seit 1996 auf dem Markt sind, sämtlich tierischen Insuline und viele andere Verzögerungsmechanismen (z. B. Zink oder Surfen) verdrängt. Manch internationale Leitlinie betrachtet Analoga als Mittel der ersten Wahl, obwohl für prognoserelevante Endpunkte (diabetes-assoziierte Folgekomplikationen, Aussagen zur Mortalität) nur Studien bei Menschen mit Typ-1-Diabetes zur Verfügung stehen, in denen Humaninsulin oder hochgereinigte tierische Insuline eingesetzt wurden. Studien, die zeigen, dass eine Senkung des HbA1c-Wertes mit Analoginsulinen einen präventiven Effekt bezüglich Mikroangiopathien wie Human- oder tierische Insuline haben könnten, liegen nicht vor.

Effekte auf Hypoglykämien

Eine Studie mit wenigen Patienten zeigte, dass mit dem Einsatz von Insulin Detemir und Insulin Aspart im direkten Vergleich zum Einsatz von NPH-Insulin und Normalinsulin bei Menschen mit wiederholten schweren Hypoglykämien die Rate schwerer hypoglykämischer Episoden um 0,51 Episoden pro Pati-

entenjahr (95% KI 0,19 bis 0,84) gesenkt werden konnte. Dieser Befund weist für Patienten mit schweren Hypoglykämien in der Vorgeschichte auf einen Vorteil für die hier verwendeten kurz- und langwirksamen Insulinanaloga bei gemeinsamen Einsatz gegenüber Normal- und NPH-Insulinen hin.

Analoginsuline bzw. Therapieregime (siehe insbesondere Hypo-ANA trial mit Crossover-Design) mit Analoginsulinen haben für Betroffene, die Hypoglykämien erleiden im Vergleich zu Humaninsulin relevante Vorteile mit Blick auf das Auftreten von nächtlichen Hypoglykämien bei vergleichbarer beziehungsweise besserer Stoffwechsellage. Dabei bleibt die klinische Frage ungeklärt ob durch Anheben des Therapieziels bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und wiederholten Hypoglykämien in der Vorgeschichte der Vorteil der Analoginsuline erhalten bliebe.

In einer Studie ist bei einer CSII die Hypoglykämierate unter Aspart geringer als beim Einsatz von Insulin lispro oder humanem Insulin [Bode 2007, EK IV/LoE 4].

Insulin Glargin kann in höheren Dosen bis zu 24 h wirken und für diesen Fall macht es keinen Unterschied, ob Glargine morgens, zum Abendessen oder aber vor dem Zubettgehen injiziert wird [Hamann 2003, EK Ib/LoE 1-]. Fröhmorgendlichen Hypoglykämien wird idealerweise mit einer Insulinpumpentherapie begegnet.

Therapie-Zufriedenheit, Lebensqualität (QoL) und Therapieadhärenz

Im Rahmen der DCCT-Studie wurde die Erkenntnis zur Notwendigkeit einer normnahen HbA1c-Einstellung zur Vermeidung diabetischer Komplikationen gewonnen. Zeitgleich musste man konstatieren, dass mit den in den 90er Jahren verfügbaren Werkzeugen das unter intensivierter Insulintherapie verbesserte Outcome nur mit einer Erhöhung der Rate an schweren Hypoglykämie erreicht werden konnte. Dies hatte in mehrfacher Hinsicht Konsequenzen im Sinne einer nachhaltigen Veränderung des Managements bei Typ-1-Diabetes zufolge.

Zum einen wurde das Bewusstsein der Notwendigkeit einer frühzeitigen und nachhaltigen Therapieintensivierung geschärft, zum anderen wurde der Bedarf für Insuline mit optimierten Wirkprofilen artikuliert, um physiologische Insulinsekretionsmuster besser nachbilden zu können. Mit der Einführung der Insulinanaloga wurden die Freiheitsgrade des Therapeuten im Wechselfeld der gegenläufigen Therapieziele HbA1c-Senkung und Vermeidung von Hypoglykämien messbar erweitert. [Sheldon 2009, EK IV/LoE 4]

Andere, für den Patienten nicht minder wichtige Aspekte des Diabetes Managements treten bei der Fokussierung auf den beschriebenen Zielkonflikt jedoch in den Hintergrund: Einfluss auf die Therapiezufriedenheit, die Lebensqualität des Patienten mit Diabetes, seine Therapieadhärenz bzw. Compliance. Diese wichtigen, patientenrelevanten Aspekte wurden in der Vergangenheit im Rahmen klinisch kontrollierter Untersuchungen nur selten mitverfolgt, obwohl es auf der Hand liegt, dass eine Therapie eine besonders nachhaltige Wirkung erzielt, wenn ein Patient sich unter dieser besser, wohler oder sicherer fühlt.

Lediglich kleinere, methodisch nicht immer gut durchgeführte Studien konnten Unterschiede darstellen. So fanden sich zum Beispiel in einer randomisierten, kontrollierten Untersuchung über 3 Monate mit 423 Patienten mit Typ-1-Diabetes und Basal-Bolus-Insulintherapie unter Verwendung von Aspart im Vergleich zu regulärem Normalinsulin nicht nur eine signifikante Verbesserung des HbA1c um 0,17%, sondern auch eine Verbesserung der Behandlungszufriedenheit mit Aspart ($p = 0,005$). Ebenso wurde die Flexibilität unter dem Analogon als höher eingeschätzt im Vergleich zu Normalinsulin ($p = 0,022$) [Tamás 2001, EK Ib/LoE 1-]. Eine andere Studie zeigte, dass bei optimaler Anpassung der Basalinsulintherapie (NPH) die pharmakologischen Vorteile von Insulin Aspart besonders deutlich bei den klinischen Effekten (Blutglucose, Hypoglykämien, Therapiezufriedenheit) zum Tragen kommen, die Lebensqualität jedoch war nicht verbessert worden.

Eine weitere Untersuchung bei 424 Menschen mit Typ-1-Diabetes aus dem deutschsprachigen Raum, welche einen Nutzen von Insulin Aspart im Vergleich zum Gebrauch von Normalinsulin unter Verwendung des etablierten Diabetes-bezogenen Quality of life Fragebogens mit einer erhöhten Lebens- und Therapie-Zufriedenheit assoziiert war, konnte erläutern, dass dies mit der erhöhten Flexibilität bezüglich

Mahlzeitenrestriktionen sowie einer erhöhten Flexibilität mit Blick auf die Gestaltung der Freizeit geschuldet war. Kritisch anzumerken ist bei dieser Studie allerdings, dass das Studienprotokoll vorsah, das Normalinsulin stets 30 min vor den Hauptmahlzeiten zu injizieren, während das Insulinaspart direkt vor den Mahlzeiten zu injizieren war. Solche Studienprotokolle bilden nicht den klinischen Alltag wieder, in dem auf eine spezifische Empfehlung zu einem Spritzess-Abstand, nicht zuletzt wegen dessen day-to-day-Variabilität, verzichtet wird [Bott 2003, EK Ib/LoE 1-].

Ob eine besser Stoffwechselkontrolle zu einer besseren Lebensqualität führt, bleibt weiterhin unklar: In einer weiteren Metaanalyse wird explizit das Fehlen relevanter Informationen zur Lebensqualität und eine selektive Informationswiderrgabe in den relevanten Studien beklagt [Fullerton 2014, EK Ia]. Lediglich im DCCT wurden verschiedene Messsysteme angewandt, die allesamt keine signifikanten Verbesserungen aufzeigten.

Sicherheit

NPH-Insulin ist neben humanem Insulin das einzige in einer RCT verwendete Verzögerungsinsulin, für welches relevanten Endpunkte publiziert wurden. Die relativ kurze Wirksamkeit im Vergleich zu Glargin und Detemir erhöht das Risiko von Hypoglykämien in der ersten Hälfte der Nacht, macht aber die Anwendung tags flexibler.

Bei der Sicherheit, bezogen auf das Hypoglykämierisiko und in der Metaanalyse von Fullerton et al 2016 [Fullerton 2016, EK Ia/LoE 1++], dargestellt als die Hypoglykämiehäufigkeit größer als 1x/Monat [Sanchez 2013, EK Ia/LoE 1-], fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen kurzwirksamen Insulinanaloga (Lispro, Aspart, Glulisine) und Normalinsulinen.

Jede Form der Insulintherapie führt bei Senkung der Glykämie zu einer Gewichtszunahme, die umso höher ausfällt, je ausgeprägter die Hyperglykämie bei Beginn der Therapie war. Spezifische Insulinarten beeinflussen diesen Zusammenhang nicht.

Hinweise auf eine immer wieder befürchtete mitogene Wirkung der Analoga durch ihre IGF-I (insulin-growth-factor), die auch in der Vorgängerleitlinie thematisiert worden war, sind bis heute nicht bestätigt worden.

Strukturierte aussagekräftige Untersuchungen zur Sicherheit der eingesetzten Substanzen liegen leider zu keiner der Insulinarten vor.

4.1.5 Insulinapplikation

Der adäquate Umgang mit den eingesetzten Insulinen und die korrekte Applikation sind Voraussetzungen für eine erfolgreiche Insulintherapie. Unterrichtung und Überprüfung müssen obligater Bestandteil der strukturierten Schulung sein. Im Folgenden werden die wichtigsten zu beachtenden Aspekte erläutert.

Aufbewahrung von Insulin

Aktuell verwendetes Insulin kann bei Zimmertemperatur aufbewahrt, vorrätig gehaltenes Insulin soll hingegen im Kühlschrank gelagert werden.

Das Aufbewahren von Insulin bei Temperaturen $< 2^{\circ}$ und $> 40^{\circ}$ Celsius ist unbedingt zu vermeiden.

Suspension und Insulinkonzentration

Trübes Insulin muss vor jeder Injektion durch vielfaches Kippen und Rollen ausreichend suspendiert werden, da durch ungenügende Mischung eine Über- oder Unterdosierung hervorgerufen werden kann.

Insulinkonzentrationen

Insulin ist in Deutschland in Insulin-Pen-Patronen, Fertigpens und Durchstechflaschen im Handel. Insulin-Pen-Patronen liegen ausschließlich in der Konzentration U100 vor.

Insuline in Fertigpens gibt es zur Zeit in den Konzentrationen U100/U200 sowie U300. Umrechnungen sind nicht nötig. Am Pen eingestellte Insulineinheiten werden von diesem genau so abgegeben, unabhängig von der sich im Fertigpen befindlichen Insulinkonzentration.

In Deutschland gibt es noch Insulin in der Konzentration U40. Dieses gibt es ausschließlich in Durchstechflaschen und muss mit U40-Insulinspritzen (rot) aufgezogen werden.

Für Insuline in den Konzentrationen U200 und U300 gibt es keine passenden kalibrierten Spritzen. Diese dürfen daher nicht mit Insulinspritzen aus dem Fertigpen entnommen werden.

Nadellänge

Ziel der Insulingabe ist die korrekte Applikation des Wirkstoffs in das subkutane Fettgewebe.

Es gibt verschiedene Nadellängen. Die Wahl der passenden Nadellänge sollte immer individuell getroffen werden. Neuere Studien zeigen keinen Nachteil für kürzere Nadeln.

Auswahl Injektionsstellen

Nach FITTER (Forum for Injection Technique & Therapy Expert Recommendations) gelten folgende Injektionszonen:

- a) für den Bauch: ca. 1 cm über der Symphysis pubica (Schambeinfuge), ca. 1 cm unter der untersten Rippe, ca. 1 cm Abstand vom Bauchnabel und seitlich an den Flanken;
- b) oberes Drittel des anterior-lateralen Bereichs beider Oberschenkel;
- c) posterior-lateraler Bereich beider Gesäßhälften und -flanken;
- d) mittleres Drittel des posterioren Bereiches beider Oberarme.

Insulinpens

95% des Insulins wird in Deutschland mit Pen gespritzt.

Pens und Nadeln sind nach Herstellerangaben zu verwenden.

Treten nicht erklärbare hohe Blutzuckerwerte auf, sollte die Funktionsfähigkeit des Pens überprüft werden.

In Ausnahmesituationen, z. B. bei defektem Pen, sollten Menschen mit Typ-1-Diabetes in der Lage sein, die Therapie mit **Spritzen** fortzusetzen.

In Deutschland wird in den meisten Fällen ein Insulin mit der Konzentration U100 in Insulinpens oder Insulinfertigpens verwendet. Für Notfälle sollte ein Ersatz (z. B. Pen oder Spritzen) zur Verfügung stehen.

Lokale Nebenwirkungen der Insulintherapie

Insulin-Injektionsstellen sollen regelmäßig überprüft werden.

Durch die Insulinapplikation ausgelöste **Lipodystrophien** können grundsätzlich als **Lipohypertrophien** oder als **Lipoatrophien** auftreten. Während die Lipohypertrophien eine große klinische Relevanz haben, sind Lipoatrophien heutzutage selten.

Lipoatrophien

Bei der Verwendung von Humaninsulin oder Insulinanaloga erbrachte die systematische Literaturrecherche nur Fallberichte (eingeschlossen wurden Fallberichte zu erwachsenen Menschen mit Typ-1-Diabetes). Diese zeigen, dass im Einzelfall Lipoatrophien sowohl bei Verwendung von Humaninsulin, als auch bei Verwendung von Insulinanaloga oder Kombinationen der beiden Insulinarten auftreten können [Arranz 2004, EK III; Hussein 2007, EK III; Lopez 2008, EK III; Murao 1998, EK III].

Lipohypertrophien (LH) sind häufig Ursache für instabile Blutglukoseprofile und inadäquat hohe Insulindosen. Entscheidend ist daher die Prävention und Diagnostik von Lipohypertrophien.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-6</p> <p>Die Injektionsbereiche und Injektionsstellen sollen regelmäßig von einem Mitglied des Diabetes-Teams untersucht werden (Inspektion und Palpation). Menschen mit Diabetes sollen lernen, ihre eigenen Injektionsbereiche und Spritzstellen zu inspizieren und Lipohypertrophien zu erkennen.</p> <p><i>[Frid 2016a, EK Ib; Frid 2016b, EK Ib] (starker Konsens)</i></p>	A
<p>4-7</p> <p>Zur Vermeidung von Lipohypertrophien soll die Injektionsstelle bei jeder Injektion gewechselt werden. Es sollen zudem die Nutzung größerer Injektionszonen und die Einmalverwendung der Nadel sichergestellt werden.</p> <p><i>[Blanco 2013, EK III/LoE 3; Frid 2016b, EK Ib] (starker Konsens)</i></p>	A
<p>4-8</p> <p>Menschen mit Diabetes sollen nicht in den Bereich einer Lipodystrophie (Lipohypertrophie/Lipoatrophie) injizieren.</p> <p><i>[Blanco 2013, EK III/LoE 3; Famulla 2016, EK II/LoE 1-] (starker Konsens)</i></p>	A

Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 4-6 bis 4-8

Die systematische Literaturrecherche (1990-2010) erbrachte zwei Querschnittsstudien, einen kleinen RCT im Cross-Over-Design sowie einen Fallbericht [Bird 1998, EK III] zu Lipohypertrophien bei Erwachsenen. Weiterhin wurde eine zusätzliche Querschnittsstudie von den Experten eingebracht [Yosipovitch 1998, EK III].

Lipohypertrophie kann definiert werden als sichtbare und/oder palpable Verdickung des Fettgewebes [Hauner 1996, EK III].

Die Angaben zur Prävalenz der Lipohypertrophie bei Menschen mit Typ-1-Diabetes schwanken bei den unterschiedlichen Studien beträchtlich zwischen 1,8-48% bei Jugendlichen [Kordonouri 2002, EK IIb; Pavlovic 2007, EK IIb], und 6,5-48% bei Erwachsenen [Vardar 2007, EK III; Yosipovitch 1998, EK III]. In einer israelischen Studie bei 238 Menschen mit Typ-1-Diabetes (durchschnittliches Alter 23 Jahre, mittlere Diabetesdauer 13 Jahre, kumulativer HbA1c-Wert 11% (97 mmol/mol)) wurden Lipodystrophien (Lipohypertrophien und Lipoatrophien) im Rahmen einer systematischen Untersuchung von Hautveränderungen in nur 6,5% beobachtet, trotz einer schlechten glykämischen Kontrolle [Yosipovitch 1998, EK III]. Hauner et al., 1996 ermittelten bei über 200 Menschen mit Typ-1-Diabetes (mittl. Diabetesdauer 13,3 J, mittl. Alter 34 J) eine Prävalenz von Lipohypertrophien bei 28,7% der Patienten [Hauner 1996, EK III]. Bei ca. zwei Drittel der Patienten trat die Lipohypertrophie innerhalb der ersten 5 Jahre nach Beginn der Insulintherapie auf. Frauen waren stat. signifikant häufiger betroffen als Männer (35,5% versus 21,5%, $p < 0,05$). Weiterhin zeigte sich eine statistisch signifikante Häufung der Lipohypertrophie an abdominalen Injektionsstellen, bei niedrigerem BMI und im jüngeren Alter [Hauner 1996, EK III].

Blanco 2013 untersuchte an spanischen Zentren 430 insulinspritzende Patienten auf Lipohypertrophien. 41% der untersuchten hatten Typ-1-Diabetes. Bei dieser Gruppe wurde in 72,3% der Fälle Lipohypertrophien entdeckt [Blanco 2013, EK III/LoE 3]. An italienischen Zentren fand Grassi 2014 bei 48,7% der untersuchten insulinspritzenden Patienten Lipohypertrophien [Grassi 2014, EK III/LoE 3]. Das Problem tritt nicht nur bei der Verwendung von Injektionsnadeln auf, sondern auch beim Gebrauch von Insulin-Infusionssets (42% bei Conwell 2008) [Conwell 2008, EK III/LoE 3].

Die Empfehlung 4-6 wurde aufgrund der klinischen Relevanz der Fettgewebsveränderungen und der mangelnden therapeutischen Möglichkeiten trotz der schwachen Evidenz mit Empfehlungsgrad A formuliert. Die Kenntnis von lipohypertrophischen Arealen ist unabdingbar, da durch sie Änderungen im Insulinbedarf oder Schwankungen der Insulinwirkung hervorgerufen werden können.

Einen wichtigen weiteren Aspekt untersuchten Vardar et al., 2007 an einem Kollektiv insulinpflichtiger Menschen – allerdings überwiegend mit Typ-2-Diabetes (85,6%) – die alle Insulin-Pens einsetzten. Die Frequenz des Nadelwechsels hatte den stärksten Einfluss auf das Auftreten von Lipohypertrophien. Wird bei jeder Injektion die Nadel gewechselt, hatten 20,3% der Patienten Lipohypertrophien. Erfolgte der Wechsel lediglich alle 4-5 Injektionen, wiesen 75% Lipohypertrophien auf [Vardar 2007, EK III]. Der Empfehlungsgrad in der Empfehlung 4-7 basiert auf der klinischen Einschätzung der Leitlinienautoren zur Umsetzbarkeit und individuellen Wirksamkeit dieser Maßnahme.

Zum Nachweis der Effizienz der Einstichstellenrotation als präventive Maßnahme wurden keine vergleichenden Studien identifiziert. Blanco 2013 untersuchte die Beziehung zwischen korrekter Rotation und LH. Die Korrelation von LH und „nicht korrekter Rotation“ betrug $p = 0,01$. Bei korrekter Rotation fanden sich in 5% der Fälle Lipohypertrophien. Waren Lipohypertrophien vorhanden, wurde in 98% der Fälle kein oder kein korrekter Seitenwechsel durchgeführt, 39,1% hatten unerklärbare Hypoglykämien und 49,1% Glukosevariabilitäten. Wurden keine Lipohypertrophien gefunden, ergaben sich bei 5,9% unerklärbare Hypoglykämien und bei 6,5% Glukosevariabilitäten. Korrekte Rotation war der wirksamste Parameter eine Lipohypertrophie zu verhindern ($p = 0,001$): Patienten ohne Lipohypertrophie: 94% rotierten korrekt Patienten mit Lipohypertrophie: 95% rotierten nicht korrekt [Blanco 2013, EK III/LoE 3].

Grassi 2014 zeigt in seiner Studie, dass gezielte individuelle Schulung der Injektionstechnik (hier in Verbindung mit der Umstellung auf eine 4 mm Pen Nadel) in nur 3 Monaten zu statistisch signifikanten Verbesserungen von HbA1c und Nüchtern-Blutglukose führten [Grassi 2014, EK III/LoE 3].

Nach Auswertung eines retrospektiven Patientenfragebogens wurden die Patienten individuell zur Injektionstechnik geschult. Dazu zählten die korrekte Rotation sowie die Einmalverwendung der Nadel.

Durch die Schulungsintervention wurde den Patienten die Bedeutung und Wichtigkeit einer korrekten Injektionstechnik bewusst.

Zu 4-8: In einem kleinen RCT ($n = 9$) zeigten Johansson et al., 2005, dass die Insulinabsorption bei Injektion in Stellen mit Lipohypertrophie statistisch signifikant verringert war [Johansson 2005, EK Ib]. Diesen Befund zeigt auch eine Fallserie von Johansson et al., 2005, für die Menschen mit Diabetes jeweils Insulin in normale und lipohypertrophe Bereich injizierten [Johansson 2005, EK Ib].

In der Studie von Blanco 2013 brauchten Patienten ohne LH im Durchschnitt 15U Insulin weniger als Patienten mit LH (56U vs. 41U) [Blanco 2013, EK III/LoE 3].

Famulla und Hövelmann 2016 führten eine Crossover Studie an 13 Patienten mit Typ-1-Diabetes durch, die jeweils 0,15U/kg Insulin lispro in LH und korrekt in subcutanes Gewebe injizierten. Methodisch wurde an einem Tag ein euglykämischer Glukoseclamp und an einem anderen Tag dieser in Kombination mit einer Testmahlzeit angewandt. Im Unterschied zur korrekten subkutanen Injektion konnte bei Injektionen in LH nachgewiesen werden, dass die Höhe der Insulinabsorption geringer ist und eine gesteigerte Variabilität zu signifikant höheren postprandialen Blutglukosewerten nach einer gemischten Mahlzeit führt [Famulla 2016, EK II/LoE 1-].

Bezüglich einer Verbesserung bei konsequentem Vermeiden der betroffenen Stellen wurden bei Hauner et al. nur elf Patienten nach einem Jahr nachverfolgt. 54,4% wiesen eine Verbesserung oder einen kompletten Rückgang der Veränderungen auf, bei 45,6% waren die Veränderungen gleich geblieben

[Hauner 1996, EK III]. In einem Fallbericht von Bird et al., 2002 wird von einem Rückgang der Lipohypertrophie nach Auslassen der Injektionsstelle von ca. 2-3 Monaten berichtet [Bird 1998, EK III].

Spritz-Ess-Abstand

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
4-9 Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen über die Pharmakodynamik von Insulinen in Bezug auf einen Spritz-Ess-Abstand aufgeklärt werden. <i>[Brunner 2000, EK Ib; DeWitt 2003, EK Ib; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2007, EK Ia; Rave 2006, EK Ib; Scheen 1999, EK IIb] (starker Konsens)</i>	A

Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 4-9

Die systematische Literaturrecherche zum Spritz-Ess-Abstand bei Humaninsulin erbrachte nur wenige Studien. DeWitt und Hirsch (2003) fanden für einen systematischen Review nur zwei Studien zum Thema. Eine Studie davon wurde mit Kindern durchgeführt. Die zweite Studie ist die Querschnittsstudie von Lean et al., 1985. Zusätzlich wurden 4 weitere Einzelstudien identifiziert [DeWitt 2003, EK Ib; Lean 1985, EK III].

Ein Abstand zwischen der Injektion des prandialen Insulins und dem Beginn der Kohlenhydrataufnahme (Spritz-Ess-Abstand) führt zu einem geringeren Anstieg des postprandialen Blutzuckers als wenn die Mahlzeit direkt nach der Insulininjektion begonnen wird. Der postprandiale Anstieg des Blutzuckers wird jedoch von einer Reihe weiterer Faktoren wie beispielsweise Ausgangsblutzucker, Art der Kohlehydrate (glykämischer Index), Fettanteil und Eiweißanteil der Mahlzeit, Tageszeit, vorausgegangene körperliche Aktivität u. a. beeinflusst. Daher ist es nicht möglich, eine allgemeingültige Empfehlung für einen Spritz-Ess-Abstand zu geben. Vielmehr muss eine solche Vorgabe für jeden Patienten und jede Situation individualisiert geschult und vereinbart werden.

Pharmakodynamik der Insulingabe unter Berücksichtigung des Spritz-Ess-Abstands

Patienten sollen die Pharmakodynamik von Insulin unter Berücksichtigung des Spritz-Ess-Abstandes erläutert bekommen. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass bestimmte Patienten wie Kinder oder Senioren, bei denen nicht sichergestellt ist, dass die geplante Kohlenhydrataufnahme auch stattfinden wird, ihr prandiales Insulin direkt nach Beendigung der Mahlzeit spritzen können.

Insulinallergie

Allergische Hautreaktionen im Bereich der Injektionsstellen können durch Insulin selbst ausgelöst werden, häufiger jedoch durch Depotstoffe (z. B. Zinkchlorid, Zinkacetat, Protaminsulfat), Konservierungsmittel (Kresol, Phenol, Methyl-4-hydroxybenzoat) und Desinfektions- und Reinigungsmittel, die der Säuberung der Haut oder der Spritzen und Kanülen dienen. 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 [Haak 2009, EK IV].

4.2 CSII/rtCGM

4.2.1 CSII

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-10</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollte der Einsatz einer Insulinpumpentherapie bei Nichterreichen der individuellen Therapieziele unter intensivierter Insulintherapie überprüft werden.</p> <p><i>[Bolli 2009, EK Ib; Fatourehchi 2009, EK Ia; Jeitler 2008, EK Ia; Pickup 2008, EK IIb; Retnakaran 2004, EK Ia] (starker Konsens)</i></p>	B
<p>4-11</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollte bei häufigen Hypoglykämien bzw. bei rezidivierenden schweren Hypoglykämien unter intensivierter Insulintherapie der Einsatz einer Insulinpumpentherapie überprüft werden.</p> <p><i>[Pickup 2008, EK IIb; Steineck 2015, EK IIb] (starker Konsens)</i></p>	B
<p>4-12</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes kann eine Insulinpumpentherapie bei folgenden Konstellationen angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei häufig unregelmäßigem Tagesablauf, z. B. Schichtarbeit, Tätigkeiten mit variierender körperlicher Aktivität, Probleme bei der Durchführung einer klassischen ICT/Spritzentherapie (unter anderem zur Verbesserung der Lebensqualität) <i>[Barnard 2007, EK Ia; Hoogma 2006, EK Ib];</i> • bei geplanter Schwangerschaft (Beginn präkonzeptionell) bzw. zu Beginn einer Schwangerschaft; • bei geringem Insulinbedarf <i>Expertenkonsens EK IV;</i> • bei unzureichender glykämischer Kontrolle der Stoffwechsellage unter ICT, z. B. Dämmerungsphänomen. <p><i>[Chen 2007, EK IIb; Cypriak 2008, EK IIb; Farrar 2007, EK Ia; Gimenez 2007, EK III; Mukhopadhyay 2007, EK Ia] (starker Konsens)</i></p>	0

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-13</p> <p>Voraussetzungen für den Beginn einer Insulinpumpentherapie bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beherrschung einer intensivierten Insulintherapie durch den Patienten; • die Sicherstellung der Betreuung durch eine qualifizierte diabetologische Einrichtung mit entsprechender Erfahrung in der Anwendung von Insulinpumpen; • Schulung zur Insulinpumpentherapie durch ein ausgebildetes Schulungsteam. <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	<p>Statement</p>

Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 4-10 bis 4-13

Eine besondere Form der intensivierten Insulintherapie stellen Insulinpumpen dar.

Die subkutane Insulininfusion wird durch einen Katheter mit fixierter Injektionsnadel und durch eine programmierte Basalrate charakterisiert. Die Flexibilität der Insulingabe Insulindosispassung geht weit über die Möglichkeiten einer intensivierten Therapie mit mehrfachen subkutanen Insulininjektionen hinaus.

Aufgrund der individuellen Anpassungsmöglichkeiten der Insulingabe an den basalen und prandialen Insulinbedarf (z. B. nachts oder bei körperlicher Belastung/Sport) kann ein verbessertes Glukoseprofil bei Menschen mit Typ-1-Diabetes im Tagesablauf erreicht werden.

Zum Vergleich der therapeutischen Wirksamkeit der Gabe von Insulin durch Pumpen oder subkutane Injektionen in Bezug auf die glykämische Kontrolle und die Rate an Hypoglykämien liegen mehrere Metaanalysen vor [Fatourehchi 2009, EK Ia; Jeitler 2008, EK Ia; Pickup 2008, EK IIb].

Die methodische Qualität dieser Untersuchungen ist dabei mäßig. Dies betrifft sowohl die Größe der Studien, die häufig zu klein sind, um ausreichend sichere Aussagen machen zu können, sowie kurze Studiendauern oder Schwächen bei den Randomisierungsverfahren. Die Evidenzklasse vieler Einzelstudien ist daher niedrig.

Senkung des HbA1c-Wertes bei Einsatz einer Insulinpumpentherapie

Bei erwachsenen Menschen mit Typ-1-Diabetes ergibt eine Meta-Analyse der randomisierten kontrollierten Studien mit einer Insulinpumpentherapie eine Senkung des glykolisierten Hämoglobins um 0,6% [Jeitler 2008, EK Ia], die Einbeziehung der Studien mit gemischter Population (Kinder und Erwachsene) eine Senkung um 0,21% [Pickup 2008, EK IIb]. Diese beiden Metaanalysen zeigen jeweils eine ausgeprägte Heterogenität der eingeschlossenen Studien; dies bedeutet, dass die Poolbarkeit der Studien als kritisch angesehen werden kann und damit die Validität der Ergebnisse.

In einer modellierten Auswertung der Ergebnisse von drei Studien zeigten Retnakaran et al., 2005, dass der Benefit einer Insulinpumpentherapie für die glykämische Kontrolle umso stärker ist, je höher der Ausgangs-HbA1c ist [Retnakaran 2004, EK Ia]. Dieser Befund wird in den beiden Metaanalysen bestätigt.

Auf den Ergebnissen dieser Analysen beruht die Empfehlung 4-10 zum Einsatz der Insulinpumpentherapie bei persistierend hohem HbA1c-Werten mit mittlerem Empfehlungsgrad. Vor einer Indikationsstellung muss jeweils geprüft werden, ob die entsprechenden Voraussetzungen für die Anwendung einer Insulinpumpentherapie vorliegen (siehe Statement 4-13).

Auftreten von Hypoglykämien bei einer Insulinpumpentherapie

Für die Wirkung einer Insulinpumpentherapie auf das Risiko des Auftretens von Hypoglykämien liegen unterschiedliche Ergebnisse vor:

Diese beziehen sich häufig auf Studien, die sowohl Erwachsene als auch Kinder einschließen. Jeitler et al., 2008 und Fatourech et al., 2009 fanden bei der Analyse der ausgewählten randomisiert kontrollierten Studien keine signifikanten Unterschiede bei Hypoglykämien zwischen einer Insulinpumpentherapie und einer intensivierten Insulintherapie mit mehrfachen täglichen Injektionen [Fatourech 2009, EK Ia; Jeitler 2008, EK Ia]. Pickup et al., 2008 konzentriert sich bei der Auswahl der Studien für die Metaanalyse ausschließlich auf Studien bei denen die Rate an schweren Hypoglykämien erhoben wurden [Pickup 2008, EK IIb]. Zur Klärung der Frage von Effekten auf die Rate an schweren Hypoglykämien beziehen Pickup et al., auch Vorher-Nachher-Studien, in die Auswertung mit ein. Diese Herangehensweise zeigt eine signifikant deutlich geringere Rate an schweren Hypoglykämien unter einer Insulinpumpentherapie. In den eingeschlossenen randomisiert kontrollierten Studien betrug die Odds Ratio (OR) für schwere Hypoglykämien unter einer ICT im Vergleich zur Pumpentherapie 2,89 (95% KI 1,45-5,76), bei den Vorher-Nachher-Studien betrug die OR von 4,19 (2,86-6,13).

In allen Untersuchungen zeigte sich der größte Benefit bei Patienten mit im Vorfeld höherer Rate an schweren Hypoglykämien und in Abhängigkeit der Diabetesdauer. [Fatourech 2009, EK Ia; Jeitler 2008, EK Ia; Pickup 2008, EK IIb].

Eine Aussage hierzu ermöglicht auch die Studie von Steineck et al. [Steineck 2015, EK IIb]. Diese große prospektive Kohortenstudie stellt die Ergebnisse der Auswertung von Daten des schwedischen Diabetes-Registers dar, in welches 95% aller schwedischen Menschen mit Typ-1 Diabetes verfolgt werden. Die Daten von 18 186 solcher Menschen, davon 2 441 mit einer Insulinpumpentherapie, wurden über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 6,8 Jahren (2005-2012) ausgewertet. Die Rate an schweren Hypoglykämien war bei den Menschen mit einer Insulinpumpentherapie signifikant niedriger (siehe Statement 4-13).

Nebenwirkungen bei einer Insulinpumpentherapie

Nicht in allen vorliegenden Studien zur Insulinpumpentherapie werden unerwünschte Nebenwirkungen detailliert berichtet. Die wesentlichen genannten Aspekte sind Probleme bei der Pumpentechnik bzw. bei der Insulinapplikation (Katheterprobleme, Nadeldislokationen/Abknicken von Kanülen, Pflasterallergien) sowie Probleme an der Schnittstelle Mensch/Maschine wie z. B. Bedienungsfehler. Alle unerwünschten Nebenwirkungen inkl. Infektionen an der Injektionsstelle oder Ketoazidosen weisen eine insgesamt niedrige Prävalenz auf. Hier sei darauf hingewiesen, dass nur eine spezifische Schulung zu den relevanten Aspekten der Pumpentherapie die Pumpenträger in die Lage versetzt ein Optimum an Stoffwechselerverbesserung zu erzielen und gleichzeitig eventuell auftretende Komplikationen professionell zu meistern.

Hinsichtlich der oben aufgeführten unerwünschten Nebenwirkungen (auch hinsichtlich der Stoffwechselergebnisse wie HbA1c oder Hypoglykämierate) ist es wichtig darzulegen, dass in die vorliegenden Metaanalysen Studien eingeschlossen wurden, die im Zeitraum von 1982 bis 2007 durchgeführt wurden. Der überwiegende Teil der Studien wurden also mit Insulinpumpen und Pumpenzubehör durchgeführt, die nicht dem heutigen technischen Stand entsprechen (z. B. Feinabstimmung der Basalrate, prozentuale Basalratenabsenkung oder Anhebung, kombinierte/verlängerte Boli, Bolus-Rechner, diverse Infusionssets etc.).

Die Durchführung einer erfolgreichen Insulinpumpentherapie wird zum einen durch den Stand der technischen Entwicklung der eigentlichen Insulinpumpe bedingt. Daneben sind vor allem die diversen notwendigen Verbrauchsmaterialien für den Erfolg von hoher Relevanz. Diese haben in den letzten 10-15 Jahren erhebliche Verbesserungen erfahren. Leider erfolgt weiterhin, wie bei anderen Hilfsmitteln auch, keine systematische Rückmeldung defekter Hilfsmittel.

Endpunkt Mortalität

Die in den Metaanalysen zusammen analysierten klinischen Studien erlauben aufgrund ihres Studiendesigns, der Teilnehmerzahlen sowie der Studiendauer keine Aussagen zum klinischen Endpunkt zu machen.

Eine Aussage hierzu ermöglicht die Studie von Steineck et al. [Steineck 2015, EK IIb]. Diese stellt die Ergebnisse der Auswertung von Daten des schwedischen Diabetes-Registers dar, in welches 95% aller schwedischen Menschen mit Typ-1-Diabetes eingeschlossen sind. Die Daten von 18.186 solcher Menschen, davon 2.441 mit einer Insulinpumpentherapie, wurden über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 6,8 Jahren (2005-2012) ausgewertet. Bei einer Insulinpumpentherapie zeigte sich - nach Adjustierung relevanter Parameter – eine erniedrigte kardiovaskuläre Mortalität im Vergleich zu Menschen mit intensivierter Insulintherapie mit einer signifikant niedrigeren Odds Ratio (OR) von 0,58 (95% KI 0,40-0,85) und einer Gesamtmortalität mit einer OR von 0,73 (0,58–0,92). Dabei waren die HbA1c-Werte zwischen den beiden Therapiegruppen nicht signifikant verschieden, jedoch zeigte sich die Rate an schweren Hypoglykämien bei den Menschen mit einer Insulinpumpentherapie signifikant niedriger.

Inwieweit diese Ergebnisse die Konsequenz einer physiologischeren Insulintherapie sind, ob die Ursache in der klinischen Betreuung der Patienten oder im Patientenklimentel selbst zu finden sind, kann trotz der umfangreichen Adjustierung aufgrund des Studiendesigns nicht sicher beantwortet werden.

Lebensqualität bei einer Insulinpumpentherapie

In Bezug auf die Lebensqualität fanden Barnard et al., 2007 bei einer systematischen Aufarbeitung der zur Verfügung stehenden – insgesamt methodisch schwachen – Studien bei Analyse diabetesspezifischer validierter Erhebungsinstrumente (überwiegend Diabetes Quality of Life Measure = DQOL) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Menschen die eine Insulintherapie nutzen und solchen die eine, intensivierte Insulintherapie mit mehrfachen täglichen subkutanen Injektionen verwenden. Bei Verwendung eines randomisierten kontrollierten Studiendesigns zeigte sich bei Einsatz eines validierten Fragebogens (SF-36) für die Items „generelle Gesundheit“ und „mentale Gesundheit“ ein signifikant besseres Ergebnis für Nutzer einer Insulinpumpentherapie. Das Ergebnis ist allerdings aufgrund der hohen Drop-out-Rate der Untersuchung nicht als valide zu betrachten [Barnard 2007, EK Ia]. Eine bei dieser Metaanalyse nicht berücksichtigte RCT [Hoogma 2006, EK Ib] beobachtete eine signifikant verbesserte Lebensqualität mit DQOL unter einer Insulinpumpentherapie (75 vs. 71 Punkte auf einer Skala von 0–100), sowie signifikant verbesserte Werte für mentale Gesundheit (erfasst mit SF-36, Werte nicht angegeben). Die Auswertungen zu Lebensqualität waren dabei keine primären Endpunkte bei diesen Studien, sondern jeweils sekundäre Endpunkte.

Weitere Indikationen

Für schwangere Frauen mit Typ-1-Diabetes liegen keine relevanten randomisiert kontrollierten Studienergebnisse mit einer Insulinpumpentherapie vor. Diese sind aus ethischen Gründen schwierig durchführbar. Die Studien, überwiegend retrospektive Analysen, ermöglichen keine klare Stellungnahme hinsichtlich Vorteil- oder Nachteilen der Insulinpumpentherapie in Bezug auf mütterliche diabetes- oder schwangerschaftsbedingte Komplikationen und kindliche Outcomes im Vergleich zu einer intensivierten Therapie mit mehrfachen täglichen subkutanen Injektionen [Chen 2007, EK IIb; Cypryk 2008, EK IIb; Farrar 2007, EK Ia; Gimenez 2007, EK III; Mukhopadhyay 2007, EK Ia].

Wie bei Kindern und Jugendlichen kann auch bei Erwachsenen bei Vorliegen eines Dawn-Phänomen die Initiierung einer Insulinpumpentherapie erwogen werden [Haak 2009, EK IV]. Aufgrund der großen inter- und intraindividuellen Unterschiede und der schwierigen Standardisierbarkeit ist eine wissenschaftliche Aufarbeitung des Dawn-Phänomens nicht zielführend, die Indikationsstellung aufgrund des klinischen Bildes und durch die klinischen Erfahrungen eine Selbstverständlichkeit.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass

- für die Insulinpumpentherapie eine Evidenz für eine Senkung des HbA1c-Wertes für Erwachsene vorliegt, die mit $> 0,4\%$ als klinisch relevant einzuschätzen ist.
- Darüber hinaus gibt es relevante Hinweise für die Reduktion des Hypoglykämierisikos bei Patienten mit Hypoglykämie-Problem.
- Aufgrund der nicht vorhandenen randomisiert kontrollierten klinischen Studien zur Insulinpumpentherapie für Schwangere oder des Dawn-Phänomens bei Erwachsenen sind die in der Empfehlung 4-12 aufgeführten Therapieindikationen mit einem „kann“ im Expertenkonsens formuliert, da für die einzelnen Indikationen jeweils entsprechend positive klinische Erfahrungen vorliegen.

Für Fälle frustrierender Insulinpumpentherapien kann als alternative Therapieform eine kontinuierliche intraperitoneale Insulininfusion (CIPII) in Frage kommen. Bei folgenden Sondersituationen kann die Indikation durch eines der wenigen hierauf in Deutschland spezialisierten Zentren geprüft werden: echte subkutane Insulinresistenz, Situationen die eine subkutane Insulinapplikation unmöglich machen (z. B. schwere Lipatrophien, generalisierte Hauterkrankungen, Vernarbungen, schwere Sklerodermien).

4.2.2 Blutglukoseselbstmessung

Die Präzision der Blutglukoseselbstmessungen ist für das Selbstmanagement ausreichend, wenn auch gegenüber Labormessungen geringer [Alto 2002, EK III; Saudek 2006, EK IV]. Gerätefehler und die fehlerhafte Verwendung der Geräte können aber zu falschen Ergebnissen und Therapieentscheidungen führen [Bergenstal 2000, EK III; Saudek 2006, EK IV]. Die Genauigkeit der Blutglukoseselbstmessungen sollte deshalb in regelmäßigen Abständen überprüft und der Patient zu Beginn einer Therapie mit Blutglukoseselbstmessung geschult werden [American Diabetes Association (ADA) 2017, EK IV; Canadian Diabetes Association 2013, EK IV]. Bei Inkonsistenzen zwischen den Ergebnissen der Blutglukoseselbstmessungen und dem HbA1c sollte ebenfalls die Genauigkeit der Blutglukoseselbstmessungen aber auch die korrekte Anwendung und Interpretation der Ergebnisse überprüft und die Patienten gegebenenfalls diesbezüglich nochmals geschult werden [Bergenstal 2000, EK III; Canadian Diabetes Association 2013, EK IV].

4.2.3 rtCGM und iscCGM (FGM)

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-14</p> <p>Selbstmanagement mithilfe rtCGM oder iscCGM (FGM) sollte angeboten werden, wenn individuelle Therapieziele nicht erreicht werden.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p> <p>Zu rtCGM liegt Evidenz für folgende Endpunkte vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Senkung des HbA1c [Battelino 2012, EK Ia; Battelino 2011, EK Ia; Beck 2017, EK Ia; Langeland 2012, EK Ia; Little 2014, EK Ia; Tuminia 2015, EK Ia]; • Reduktion von Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien [Battelino 2012, EK Ia; Battelino 2011, EK Ia; Beck 2017, EK Ia; Langeland 2012, EK Ia; Little 2014, EK Ia; Tuminia 2015, EK Ia]; • Systeme mit Basalratenabschaltung reduzieren die Rate an Hypoglykämien weiter. [Bergenstal 2013, EK Ib]; • Je größer die Adhärenz zur Nutzung eines solchen Systems, desto größer der Benefit der Anwender. [Pickup 2011, EK Ia]; • bei Schwangeren: Verbesserung des neonatalen Outcomes [Feig 2017, EK Ib]; • Verbesserung der Lebensqualität [Polonsky 2017, EK Ib]. <p>Zu iscCGM (FGM) liegt Evidenz für folgende Endpunkte vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion von Hypoglykämien [Bolinder 2016, EK Ib]; • Verbesserung der Behandlungszufriedenheit [Bolinder 2016, EK Ib]. <p>Um die Vorteile eines rtCGM/iscCGM-Systems effektiv nutzen zu können, bedarf es einer adäquaten Schulung und regelmäßigen diabetologischen Betreuung durch in der Nutzung dieser Systeme versierte Diabetestteams.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	<p>B</p> <p>Statement</p>

Kontinuierliches Glukosemonitoring (rtCGM) neue Ziele:

Systeme die ein rtCGM mit unmittelbarer Anzeige des Messwerte ermöglichen (Real-time-CGM-Systeme; rtCGM), messen die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit. Ein typisches Charakteristikum von rtCGM-Systemen ist die Möglichkeit einer Alarm-Funktion bei Erreichen von hypo- und hyperglykämischen Schwellwerten. Aktuelle rtCGM-Systeme erfordern eine regelmäßige (Re-)Kalibrierung durch eine BGSM. Die Studienlage zu diesen Systemen belegt Vorteile hinsichtlich des Risikos von Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien, Time in Range, Glukoseschwankungen und HbA1c-Werten im Vergleich zum Glukosemonitoring durch SMBG, darüber hinaus Hinweise für eine verbesserte Diabetes-assoziierte Lebensqualität. Die Nutzung von rtCGM-Systemen kann in Kombination mit einer konventionellen intensivierten Insulintherapie oder einer Insulinpumpentherapie erfolgen.

Durch die kontinuierliche Glukosemessung wird eine bessere Beurteilung der Glykämie ermöglicht. So rücken neben dem klassischen Surrogatparameter HbA1c neue Parameter wie die Zeit im Zielbereich (Time in Range, TIR), Glukosevariabilität, eine bessere Beurteilbarkeit der Hypoglykämie, d.h. neben der Frequenz, ist mit einer kontinuierlichen Glukosemessung auch die Beurteilung der „Intensität/Schwere“ einer Hypoglykämie durch Beschreibung der Dauer und Minimalglukosewert möglich. Welche prognostische Relevanz diese Parameter haben kann aufgrund nicht vorhandener Endpunktstudien zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilt werden.

Die vorliegende Evidenz unterstützt aus Patientensicht die empfundene größere Diabetes-spezifische Lebensqualität, ein relevanter Faktor ist hier vor allem eine größere Therapiesicherheit durch das reduzierte Risiko für Hypoglykämien und schwere Hypoglykämien. Auch die reduzierte Schwankungsbreite der Glukosewerte (Abnahme der Variabilität, Zunahme der Zeit im Zielbereich, Time in Range), somit weniger Glukosewerte im hyperglykämischen Bereich stellen für den Nutzer eine zusätzliche subjektive Sicherheit dar die bei vielen Betroffenen mit einem besseren Allgemeinbefinden und gesteigerter Leistungsfähigkeit assoziiert sind.

In der Studie von Battelino, 2012 wurden 153 Patienten mit einer Insulinpumpentherapie (Kinder und Erwachsene) mit einem cross-over-Studiendesign (randomisiert 6 Monate in rtCGM versus SMBG, 4 Monate „wash-out“ gefolgt von 6 Monaten SMBG versus rtCGM) untersucht. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Glukosekontrolle, mit einer Absenkung im HbA1c bei rtCGM von 0,43% (Medianwert) bei gleichzeitig signifikant reduzierter Zeit im hypoglykämischen Bereich. In der „wash-out-Phase“ ohne rtCGM verschlechterte sich der HbA1c-Wert wieder in Richtung Ausgangswert. [Battelino 2012, EK Ia]

In einer weiteren Studie von Battelino, 2011 wurden 120 Patienten über 26 Wochen (Kinder und Erwachsene, CSII oder ICT) mit einem Ausgangs-HbA1c-Wert von $< 7,5\%$ (< 58 mmol/mol) in 2 Gruppen randomisiert (rtCGM vs. SMBG). Als primärer Endpunkt wurde die Zeit im hypoglykämischen Bereich (< 63 mg/dl (3,5 mmol/l)) definiert. Diese Zeit wurde signifikant um ca. 50% reduziert. Dabei war die Reduktion umso ausgeprägter, je länger die Sensortagezeit war, sowohl bei den pädiatrischen wie auch den erwachsenen Teilnehmern. Gleichzeitig stieg die Zeit im Zielbereich (70-180 mg/dl (3,9-10 mmol/l)) an. Der HbA1c-Wert konnte – trotz der reduzierten Zeit im hypoglykämischen Bereich – signifikant um 0,27% reduziert werden. [Battelino 2011, EK Ia]

In einer weiteren Studie mit einem cross-over-Studiendesign wurden 20 Patienten (ICT oder CSII) nach Randomisierung in 2 Gruppen, über insgesamt 14 Monate betreut (6 Monate rtCGM versus SMBG, 2 Monate „wash-out“, cross-over 6 Monate SMBG versus rtCGM). Bei Nutzung von rtCGM kam es zu einer signifikanten Absenkung im HbA1c-Wert um durchschnittlich 0,78%, gleichzeitig wiesen die Patienten geringere Glukoseschwankungen mit signifikant geringer Zeit im hyper- und hypoglykämischen Bereich auf, d.h. die Zeit im Zielbereich (Time in Range) wurde bei rtCGM-Anwendung erhöht [Tumminia 2015, EK Ia].

Bergenstal et al. publizierten 2013 eine Studie in der 247 Patienten bei einer Insulinpumpentherapie randomisiert zu einer Gruppe mit CSII mit rtCGM vs. CSII mit rtCGM und einer sog. Basalratenabschaltung, einer technologischen Neuerung, zugeordnet wurden. Dies stellt einen ersten Schritt zu einem Closed-Loop-System dar. Hierbei greift die Insulinpumpe bei grenzwertig niedrigen Glukosewerten aktiv

in die Therapie ein, um das Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren. Der primäre Endpunkt dieser Studien waren nächtliche Hypoglykämien (Flächen unter der Kurve). Als Ergebnis zeigte sich - bei einer insgesamt niedrigen Hypoglykämiefrequenz - eine signifikante Reduktion hypoglykämischer Werte um 37,5%. In der Gruppe von Patienten mit einer Basalratenabschaltung traten keine schweren Hypoglykämien auf, in der Gruppe mit „klassischer“ CSII und rtCGM wurden vier schwere Hypoglykämien über einen Studienzeitraum von 3 Monaten dokumentiert. Die Reduzierung von hypoglykämischen Glukosewerten führte nicht zu einem Anstieg des HbA1c-Wertes [Bergenstal 2013, EK Ib].

Beck et al, 2017, publizierten eine randomisiert kontrollierte Studie mit 158 Teilnehmern, alle mit intensivierter konventioneller Insulintherapie, (mittleres Alter, 48 Jahre [SD +/-13], mittlerer Baseline-HbA1c-Spiegel, 8,6% (70 mmol/mol) [SD +/- 0,6%]. Die Teilnehmer der CGM-Gruppe zeigten eine hohe Adhärenz zum rtCGM System, 93% nutzten das CGM System mindestens 6 Tage/Woche. Die mittlere HbA1c-Reduktion 1,0% bei 24 Wochen in der rtCGM-Gruppe und 0,4% in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Nach 24 Wochen betrug der bereinigte Behandlungsgruppenunterschied in der mittleren Veränderung des HbA1c-Niveaus vom Ausgangswert -0,6% (95% KI, -0,8% bis -0,3%, $p < 0,001$). Die mediane Dauer der Hypoglykämie bei weniger als < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) betrug 43 min/Tag in der rtCGM-Gruppe gegenüber 80 min/Tag in der Kontrollgruppe ($p = 0,002$). Schwere Hypoglykämie-Ereignisse traten bei 2 Teilnehmern in jeder Gruppe auf. Die Zeit im Zielbereich (time in range) verbesserte sich, hyperglykämische Phasen konnten reduziert werden. So waren die Glukosewerte von rtCGM-Nutzern 83 Minuten weniger pro Tag > 180 mg/dl (10 mmol/l) nach 24 Wochen, während die Verbesserung bei den Patienten in der Kontrollgruppe nur 9 Minuten/Tag betrug ($p = 0,04$). [Beck 2017, EK Ia]

Eine Metaanalyse von Pickup et al, 2011, zeigte bei Einsatz von rtCGM-Systemen eine Reduktion des HbA1c-Wertes ohne gleichzeitig das Risiko von Hypoglykämien zu erhöhen, es kommt überwiegend zu einer Reduktion der Hypoglykämien. Die Reduktion des HbA1c-Wertes ist umso größer, je höher der Ausgangs-HbA1c-Wert ist. Der HbA1c-Effekt nimmt mit der Nutzungsdauer des rtCGM-Systems stetig zu. [Pickup 2011, EK Ia]

Die HbA1c-Senkung betrug durchschnittlich 0,3%. Bei regelmäßiger Nutzung des rtCGM-Systems ist bei einem Ausgangs-HbA1c von 10,0% (86 mmol/mol) von einer HbA1c-Reduktion von 0,9% auszugehen, bei HbA1c-Ausgangswerten von 7% (53 mmol/mol) von einer Reduktion von 0,56%.

Ein Cochrane-Review fand eine HbA1c-Verbesserung durch kontinuierliches Glukosemonitoring bei Patienten, die gleichzeitig eine Insulinpumpentherapie begannen, um -0,7% Punkte (95% KI -0,8% bis -0,5%). Für Patienten, die mit ICT ein kontinuierliches Glukosemonitoring begannen betrug die mittlere HbA1c-Senkung 0,2%-Punkte (95% KI -0,4 bis -0,1%). Eine definitive Aussage über schwere Hypoglykämien, Ketoazidosen oder allgemeine Lebensqualität waren anhand der damals verfügbaren überprüften 22 Studien durch die Autoren nicht sicher möglich. Hier muss erwähnt werden, dass die im Review analysierten Studien zu einem großen Teil aus der Anfangsphase von rtCGM stammten in den neben einer im Vergleich zu den letzten Jahren neben der Anwenderfreundlichkeit auch die Verlässlichkeit der Sensoren deutlich verbessert werden konnte, nach 2011 wurden eine Reihe neuer Studien für die Beurteilung von rtCGM zur Verfügung publiziert, die eine bessere Beurteilung zu weiteren Aspekten über den HbA1c hinaus ermöglichen. [Langendam 2012, EK Ia/LoE 1+].

Im Rahmen einer Insulinpumpentherapie oder intensivierten konventionellen Insulintherapie kann das kontinuierliche Glukosemanagement mit einem rtCGM-System zu einer HbA1c-Senkung beitragen [Pickup 2011, EK Ia].

Patienten mit einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung, häufigen oder schweren Hypoglykämien profitieren von dem Einsatz eines rtCGM-Systems.

Je größer die Adhärenz zur Nutzung eines solchen Systems, desto größer der Benefit der Anwender.

Um die Vorteile eines rtCGM-Systems effektiv nutzen zu können, bedarf es einer adäquaten Schulung und regelmäßigen diabetologischen Betreuung durch ein in der Nutzung von rtCGM-Systemen versiertes Diabetesteam. Das speziell hierfür entwickeltes Schulungsprogramm „Spektrum“ [Gehr 2017, EK 4], steht seit kurzem zur Verfügung. Eine Evaluierungsstudie erfolgt ab 2018.

Es existiert eine Empfehlung der DDG zum Einsatz des jeweiligen CGM-Systems bezüglich der Alarmfunktion des rtCGM [Arbeitsgemeinschaft Diabetes & Technologie (AGDT) 2016].

Lebensqualität rtCGM

In Bezug auf die Lebensqualität fanden Polonsky et al., 2017 bei einer in einer randomisiert kontrollierten Analyse eine deutliche Verbesserung bei der diabetes-spezifischen Lebensqualität, dies betrifft vor allem die Therapiesicherheit hinsichtlich dem Umgang mit Hypoglykämien und ein reduzierter Stress die Erkrankung Diabetes betreffend, Fragebögen DDS, WHO-5, EQ-5D-5L [Polonsky 2017, EK Ib]. Vergleichbare Ergebnisse fanden Polonsky et al. 2013 in einer online Fragebogenanalyse (Exploratory factor analysis, EFA) an einer größeren Zahl an rtCGM Nutzern (n = 877) mit Vorteilen bei der Wahrnehmung die Erkrankung besser bewältigen zu können und Verbesserungen um die Problematik Hypoglykämien [Polonsky 2013, EK III/LoE 3].

Schwangerschaft und rtCGM

Eine erste größere randomisiert kontrollierte Studie (n = 325) zu rtCGM in der Schwangerschaft [Feig 2017, EK Ib] erbrachte signifikante Vorteile hinsichtlich des neonatalen Outcomes für einen für rtCGM-Einsatz bei schwangeren Typ-1-Diabetikerinnen (neonatale Hypoglykämie, Aufenthaltsdauer Intensivstation, Geburtsgewicht, Dauer Klinikaufenthalt). Die Untersuchung der Glykämie lieferte signifikante Vorteile hinsichtlich Time in Range (68% vs. 61%; p = 0,0034), Rate an Hyperglykämien (27% vs. 32%; p = 0,0279) und HbA1c (-0,19%; p = 0,0207), geringe, nicht signifikanten Vorteilen bei der Hypoglykämiefrequenz und schweren Hypoglykämien (18 CGM und 21 Kontrollen).

iscCGM (FGM)

Eine weitere neue technische Option, die eine umfassendere Bewertung der Glykämie ermöglicht, ist iscCGM – intermittent scanning CGM (Flash Glukose Monitoring, FGM). Die zu Grunde liegende Technologie ist die dem rtCGM vergleichbar. Gemessen wird die Glukose kontinuierlich im Interstitium. Der Patient erhält einen (interstitiellen) Glukosewert und Glukosetrend, im Gegensatz zu rtCGM bietet das System keine Alarmfunktion oder therapeutische Eingriff-Optionen wie z. B. die Basalratenabschaltung.

Die Entscheidung welche Therapieoption, rtCGM oder FGM für den Patienten geeignet ist muss durch eine diabetologisch qualifizierte Einrichtung bewertet werden.

Zu diesem System liegt eine erste prospektiv randomisiert kontrollierte Studie bei Typ-1-Diabetes (ICT oder CSII) mit 239 Teilnehmern vor [Bolinder 2016, EK Ib]. Als primärer Endpunkt wurde (bei Patienten mit einem Ausgangs-HbA1c von durchschnittlich 6,7% (50 mmol/mol)) die Zeit < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) festgelegt. Die mittlere Zeit in der Hypoglykämie reduzierte sich von der Baseline bei 3 h-38 Min./Tag auf 2 h-03 Min./Tag in der Interventionsgruppe und von 3 h 44 Min./Tag auf 3 h-27 Min./Tag in der Kontrollgruppe, p < 0,0001. Dies entspricht einer 38%-igen Reduktion der Zeit in der Hypoglykämie in der Interventionsgruppe. Die Time-in-Range (70-180 mg/dl (3,9-10 mmol/l)) nahm in der Interventionsgruppe durch Reduktion der Hypoglykämierate sowie durch Reduktion deutlich erhöhter Glukosewerte ab (> 240 mg/dl (13,3 mmol/l)) zu. Der HbA1c veränderte sich in beiden Gruppen nicht. 13 unerwünschte Ereignisse wurden von zehn Teilnehmern im Zusammenhang mit allergischen Reaktionen auf das Pflaster dokumentiert (eine schwere, drei moderate).

Patienten mit einem iscCGM-System sollten eine spezifische Schulung zur Anwendung und Interpretation des Systems erhalten. Seit 11/2017 steht hierfür ein Schulungsprogramm zur Verfügung. Eine Evaluation des Schulungsprogramms erfolgt 2017/2018.

Auswertungen zur Lebensqualität liegen zu FGM bisher nicht vor.

4.3 Ernährung

Von entscheidender Bedeutung für die Therapie des Typ-1-Diabetes ist, dass die Patienten in die Lage versetzt werden, die Glukosewirksamkeit ihrer Nahrung einzuschätzen, um die Insulindosierung entsprechend anpassen zu können. Empfehlungen zu Zielen, Inhalten und Modalitäten von Schulungsmaßnahmen bei Typ-1-Diabetes enthält das Kapitel 4.4 Schulung/strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-15</p> <p>Für Menschen mit Typ-1-Diabetes ist weder eine spezifische Ernährungsform oder Diät noch sind spezifische „Diät-Lebensmittel“ erforderlich. Für sie gelten die allgemeinen Empfehlungen hinsichtlich einer gesunden Kost.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	Statement
<p>4-16</p> <p>Die Beratung von Menschen mit Typ-1-Diabetes soll folgende besondere Komponenten umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glukosewirksamkeit von Kohlenhydraten, Fetten und Eiweißen. <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	A
<p>4-17</p> <p>Zur Begrenzung der Proteinaufnahme bei Menschen mit Typ-1-Diabetes wird auf die entsprechende Leitlinie verwiesen.</p> <p>Zur Begrenzung oder gesteigerten Proteinzufuhr als Teil einer spezifischen Diabetes-Kost liegen widersprüchliche Aussagen hinsichtlich der Nutzen-/Schadensbilanz vor. Allenfalls bei bestehenden Nierenerkrankungen kann unter wenigen spezifischen Umständen eine Beschränkung der täglichen Eiweißzufuhr sinnvoll sein.</p> <p><i>[Pfeiffer 2015, EK IV]</i></p>	Statement
<p>4-18</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes sollten, wie auch für die Allgemeinbevölkerung empfohlen, die Menge des Alkoholgenusses begrenzen (in der Regel Frauen 10 g Alkohol am Tag, Männer 20 g am Tag).</p> <p>Im Besonderen sollte darauf hingewiesen werden, dass bei Genuss größerer Alkoholmengen</p> <ul style="list-style-type: none"> • das Risiko für schwere, insbesondere nächtliche Hypoglykämien ansteigt und • dieses Risiko durch Nahrungsaufnahme während der Zeit des Alkoholgenusses reduziert wird. <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	B

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlungen 4-15

Die Ernährungsberatung im Rahmen der Schulung ist ein wichtiger Teil des umfassenden Therapieplans bei Typ-1-Diabetes. Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens. Eine gesonderte Schulung hinsichtlich der allgemein empfohlenen Ernährung für Deutschland (Nahrungskomponenten und deren empfohlener Anteil an der Energiezufuhr sowie Höchstwerte für bestimmte Nahrungskomponenten) ist für Menschen mit Typ-1-Diabetes nicht erforderlich. Dennoch profitieren Menschen mit Typ-1-Diabetes ebenso wie die Allgemeinbevölkerung von gesunder Ernährung was die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen anlangt [Ahola 2016, EK III]. In dieser Analyse der FinnDiane-Studie zeigte sich für die glykämische Kontrolle ein günstiger Zusammenhang auf Surrogate für kardiovaskuläres Risiko für eine Ernährung mit viel frischem Gemüse, Obst und Beeren, gekochtem Gemüse, Fischgerichten sowie Joghurt; für die Blutdruckkontrolle zeigten sich Fisch- und Eingerichte günstig. Insgesamt ist die Definition und Evidenz zu dem Begriff „gesunde Ernährung“ schwierig. Eine aktuelle Metaanalyse [Jannasch 2017, EK III] beschreibt für Daten zur diabetogenen Ernährung nach mehreren Indices aufgegliederte Analyse ein günstigeres insbesondere kardiovaskuläres Outcome für eine Ernährung basierend auf frischem Gemüse und Obst, Vollkornprodukten und damit sehr ähnliche Ernährungsformen wie in der Ahola Publikation.

Entsprechende Auskünfte sollten im Rahmen der allgemeinen Schulung gegeben werden. Die Ernährungsberatung sollte neben der Vermittlung von Informationen zur Blutglukosewirksamkeit von Lebensmitteln das Üben der erworbenen Kenntnisse im Alltag umfassen.

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlungen 4-16

Ein wesentlicher Bestandteil der Therapie des Typ-1-Diabetes besteht in der flexiblen Anpassung der Insulintherapie an die Mahlzeiten; sowohl an die Mahlzeitengröße als auch an die Mahlzeitenzusammensetzung. Der Nutzen der flexiblen Dosisanpassung an die Kohlenhydratmenge ist in mehreren Untersuchungen belegt [James 2016, EK III; Schmidt 2014, EK III]. Dies betrifft eine moderate HbA1c-Senkung, eine Reduktion von schweren Hypoglykämien und einen Trend zur Verbesserung psychosozialer Parameter. Für die Optimierung der Insulinanpassung an fett- und eiweißreichere Mahlzeiten gibt es mehrere Untersuchungen; zusammenfassend ist es sowohl intra- als auch interindividuell unterschiedlich, sodass keine allgemein gültigen Aussagen zur Insulinanpassung getroffen werden können. In einer Untersuchung wurden unterschiedlich fett- und eiweißhaltige Pizza-Mahlzeiten in randomisierter Reihenfolge unter CGM-Bedingungen mit einem dafür definierten Algorithmus zur Bolusanpassung unter closed-loop Bedingungen getestet: An den Tagen mit höherem Kalorien- (764 vs 273 kcal), Eiweiß- (36 g vs 9 g) und Fettgehalt (44 g vs. 4 g) betrug die Insulinmenge durchschnittlich das 1,65-fach als an den Tagen mit niedrigerem Energiegehalt. Als ideale Aufteilung zeigte sich ein 30:70-Verhältnis mit einer Dauer des verzögerten Bolusanteils von 2,4 h. Bemerkenswert ist vor allem die Streuung des Insulinmehrbedarfs mit +17% bis +124% gegenüber der Pizza mit niedrigerem Energiegehalt [Bell 2015, EK III; Bell 2016, EK IIa; Paterson 2016, EK Ib; Wolpert 2013, EK III].

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 4-17

Im Oktober 2015 wurde die S3-Leitlinie „Ernährungsempfehlungen zur Behandlung des Diabetes mellitus – Empfehlungen zur Proteinzufuhr“ veröffentlicht. Im Wesentlichen ist die Datenlage nicht nur bei Typ-1-Diabetes zu beschränkt um klare Empfehlungen aussprechen zu können [Pfeiffer 2015, EK IV].

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 4-18

Die Datenlage zu Empfehlungen hinsichtlich des Alkoholgenusses für Menschen mit Typ-1-Diabetes ist außerordentlich schwach. Eine jüngst veröffentlichte, erste Metaanalyse zu randomisierten Studien mit moderatem Alkoholgenuss zeigt für Menschen mit Diabetes weder Auffälligkeiten hinsichtlich einer erhöhten Hypoglykämiehäufigkeit noch zu kurz- oder mittelfristigen Veränderungen im Bereich der Glukoseparameter [Hirst 2017, EK Ia]. Verwiesen wird neben der schwachen Evidenz für Menschen mit Typ-1-Diabetes (nur zwei der 13 ausgewerteten Publikationen schlossen Menschen mit einem Typ-1-Diabetes ein) auf die unterschiedlichen internationalen Empfehlungen zum Alkoholgenuss in der Allgemeinbevölkerung [House of Commons - Science and Technology Committee 2011, LoE 4].

4.4 Schulung/strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme

Bei der Therapie des Typ-1-Diabetes müssen Patienten die wesentlichen Therapiemaßnahmen (i. d. R. mehrmals tägliche Insulinsubstitution, Hypoglykämieprophylaxe usw.) entsprechend den individuellen Therapiezielen selbstverantwortlich umsetzen. Der Therapieerfolg und die Prognose der Menschen mit Typ-1-Diabetes sind deshalb sehr stark von ihren Fähigkeiten zur Selbstbehandlung abhängig [Bundesärztekammer (BÄK) 2012, EK IV; Kulzer 2013a, EK IV; Kulzer 2013b, EK IV]. Die dafür erforderlichen Kenntnisse und Fertigkeiten werden in strukturierten Patientenschulungen vermittelt. Durch die Schulungsmaßnahmen sollen die Patienten in die Lage versetzt werden (Empowerment bzw. Ermächtigung zum Selbstmanagement) „...auf der Basis eigener Entscheidungen den Diabetes bestmöglich in das eigene Leben zu integrieren, akute oder langfristige negative Konsequenzen des Diabetes zu vermeiden und die Lebensqualität zu erhalten“ [Kulzer 2013a, EK IV].

Die Zielgruppe für die Typ-1-Diabetes-Schulung sind alle Menschen mit Typ-1-Diabetes sowie deren Angehörige bzw. Bezugspersonen. Bei Patienten, die ihre Diabetestherapie nicht selbstständig und sicher umsetzen können (z. B. Personen mit kognitiven Einschränkungen, geriatrische Patienten) sollte auch den entsprechenden Betreuungspersonen (z. B. Pflegepersonal) eine Schulung angeboten werden. Eine Schulung sollte unmittelbar nach Diagnosestellung und bei Bedarf im Verlauf der Krankheit angeboten werden. Die Schulung sollte in die Behandlung des Diabetes integriert sein, was sich auch im Begriff „Schulungs- und Behandlungsprogramme“ ausdrückt.

4.4.1 Formen der Diabetesschulung

Basisschulung

In Basisschulungs- und Behandlungsprogrammen, die möglichst unmittelbar nach der Diabetesmanifestation bzw. der Umstellung auf ein anderes Therapieregime durchgeführt werden sollen, werden gemeinsam mit dem Patienten grundlegende Kenntnisse und Fertigkeiten zur Umsetzung der Diabetestherapie, zur informierten Entscheidungsfähigkeit und zur Bewältigung der Krankheit erarbeitet. Wiederholungs- bzw. Ergänzungsschulungsmaßnahmen haben das vorrangige Ziel, Patienten mit Typ-1-Diabetes bei Schwierigkeiten der Therapieumsetzung im Alltag zu unterstützen und konkrete Hilfestellungen bei Problemen im Zusammenhang mit dem Diabetes (z. B. mangelnde Fertigkeiten, Problemen im Alltag) anzubieten.

Problemspezifische Schulungs- und Behandlungsprogramme

Sie richten sich an Patienten in besonderen, diabetesspezifischen Problemsituationen (z. B. Auftreten von Folgeerkrankungen, Hypoglykämieprobleme). Die Indikation für ein problemspezifisches Schulungs- und Behandlungsprogramm kann gegeben sein, wenn der Patient eine spezifische, neue Therapieform im Alltag umsetzen muss (z. B. Insulinpumpentherapie, kontinuierliches Glukosemonitoring), bedeutsame Probleme im Zusammenhang mit Akutkomplikationen (z. B. Hypoglykämiewahrnehmungsstörung) oder im Zusammenhang mit Folgekomplikationen auftreten (z. B. Neuropathie, Sexualstörungen, diabetischer Fuß, Nephropathie, Retinopathie, kardiovaskuläre Ereignisse) oder besondere Situationen im Alltag bestehen, die die Umsetzung der Therapie erschweren (z. B. Schichtarbeit, Fasten, psychische Probleme) abhängig [Bundesärztekammer (BÄK) 2012, EK IV; Hermanns 2008, EK III].

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-19</p> <p>Jedem Menschen mit Typ-1-Diabetes mellitus sollen strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme sowie gegebenenfalls wichtigen Bezugspersonen (z. B. An- und Zugehörigen) unmittelbar nach Diagnosestellung des Diabetes und regelmäßig im Verlauf der Erkrankung als unverzichtbarer Bestandteil der Diabetesbehandlung angeboten werden.</p> <p><i>[DAFNE Study Group 2002, EK Ib; Ehrmann 2016, EK IIb; Hermanns 2013, EK Ib; McIntyre 2010, EK IIb; Mühlhauser 1987, EK IIa; Plank 2004, EK IIb] (starker Konsens)</i></p>	<p>A</p>
<p>4-20</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes und Problemen im Zusammenhang mit Hypoglykämien (z. B. Hypoglykämiewahrnehmungsstörung, rezidivierende schwere Hypoglykämien) sollte ein Schulungs- und Behandlungsprogramm zur Verbesserung der Wahrnehmung und des Umgangs mit Hypoglykämien angeboten werden.</p> <p><i>[Broers 2002, EK IIb; Cox 1995, EK IIb; Cox 1994, EK IIb; Cox 2001, EK IIb; Hermanns 2010, EK Ib; Hermanns 2007, EK Ib; Kinsley 1999, EK Ib; Schachinger 2005, EK Ib; Yeoh 2015, EK I] (starker Konsens)</i></p>	<p>B</p>
<p>4-21</p> <p>Wiederholungs-, Refresher- und Ergänzungsschulungen sowie problemorientierte Schulungen sollten bei Menschen mit Typ-1-Diabetes bei besonderen Problemen bei der Umsetzung der Diabetestherapie, dem Nichterreichen bedeutsamer Therapieziele (z. B. glykämischer Kontrolle, Vermeidung von Hypoglykämien, Ketoazidosen), dem Auftreten von Folge- und Begleiterkrankungen, die besondere Kenntnisse und Fähigkeiten des Patienten erfordern sowie bei bedeutsamen Motivationsproblemen bei der Durchführung der Diabetestherapie angeboten werden.</p> <p><i>[Bundesärztekammer (BÄK) 2012, EK IV] (starker Konsens)</i></p>	<p>B</p>

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 4-19

Die Wirksamkeit von Schulungs- und Behandlungsprogrammen für Typ-1-Diabetes wurde in einer Reihe kontrollierter Studien, sowie in bislang fünf randomisierten Studien nachgewiesen [Bundesärztekammer (BÄK) 2012, EK IV][Kulzer 2013a, EK IV; Kulzer 2013b, EK IV].

- Im deutschsprachigen Raum steht das „Behandlungs- und Schulungsprogramm für intensivierte Insulintherapie“ zur strukturierten Schulung zur Verfügung, welches 12 Unterrichtseinheiten umfasst. In der Hauptevaluationsstudie, einer dreiarmligen, kontrollierten, nicht randomisierten Studie mit 300 Patienten und Nacherhebungen nach 3, 6, 12 und bis zu 24 Monaten konnte bei der intensivierten Gruppe, bei der eine Umstellung auf eine intensivierte Insulintherapie inklusive einer Schulung erfolgte, eine signifikante Reduktion des HbA1c (12,3% (111 mmol/mol) vs. 9,3% (78 mmol/mol)) 1 Jahr bzw. (12,3% (111 mmol/mol) vs. 9,5% (80 mmol/mol)) 2 Jahre nach der Schulung, sowie einen signifikanten Wissenszuwachs nach 1 Jahr erzielt werden. Die Intensivierung der

Insulintherapie ging nicht mit einem erhöhten Risiko schwerer Hypoglykämien einher. Die Anzahl schwerer Hypoglykämien und diabetischer Ketoazidosen konnte reduziert werden, ebenso die Häufigkeit und Dauer von Krankenhausaufenthalten [Mühlhauser 1987, EK IIa].

- Mit dem strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogramm PRIMAS (Schulungs- und Behandlungsprogramm für ein selbstbestimmtes Leben mit Typ-1-Diabetes, 12 Kursstunden) gibt es ein weiteres Programm, dass seine Wirksamkeit nachgewiesen hat. In einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass mit PRIMAS im Vergleich zu dem "Behandlungs- und Schulungsprogramm für intensivierete Insulintherapie" der HbA1c-Wert im 6-Monats-Follow-up um 0,4% gesenkt werden konnte, ohne dass ein Anstieg von schweren Hypoglykämien oder eine Abnahme der Hypoglykämiewahrnehmungsfähigkeit zu verzeichnen war. Darüber hinaus hatten Teilnehmer des PRIMAS-Programmes eine signifikant größere Reduktion des Diabetes-Distress, sowie eine Zunahme von Empowerment und Selbstwirksamkeit in Bezug auf die Diabetesbehandlung und eine höhere Therapiezufriedenheit [Hermanns 2013, EK Ib]. In einer Versorgungsstudie konnte zudem gezeigt werden, dass PRIMAS unter Versorgungsbedingungen eine vergleichbare Effektivität aufwies wie in der randomisierten kontrollierten Studie [Ehrmann 2016, EK IIb].

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 4-20

Der Einsatz von strukturierten Blutglukosewahrnehmungstrainings ist eine effektive Maßnahme zur Wiederherstellung der Hypoglykämiewahrnehmungsfähigkeit, der Reduktion von Hypoglykämien und zu mehr Sicherheit im Umgang mit Hypoglykämien. Eine Metaanalyse mit 6 kontrollierten Studie zeigt einen signifikanten positiven Effekt auf die Vermeidung schwerer Hypoglykämien [Yeoh 2015, EK I]. Im deutschsprachigen Raum stehen mit BGAT und HYPOS zwei evaluierte Programme zur Verfügung.

- Das Blutglukosewahrnehmungstraining (BGAT: Blood Glucose Awareness Training) liegt seit 1997 als deutschsprachige Version des Original-BGAT von Cox et al. vor und wurde in einer randomisierten, kontrollierten Studie in Deutschland und der Schweiz evaluiert [Schachinger 2005, EK Ib]. Nach 12 Monaten reduzierte sich die Häufigkeit von schweren Hypoglykämien bei stabilen HbA1c-Werten im Vergleich zu einer ärztlich geleiteten Selbsthilfegruppe signifikant. Ebenso verbesserten sich das Erkennen hyper- und hypoglykämischer Blutglukosezustände, die Genauigkeit der Blutglukoseeinschätzung und die Selbstwirksamkeit statistisch signifikant stärker in der BGAT-Gruppe [Schachinger 2005, EK Ib].
- Die Teilnahme an dem problemspezifischen Schulungs- und Behandlungsprogramm „Hypoglykämie - Positives Selbstmanagement: Unterzuckerungen besser wahrnehmen, vermeiden und bewältigen (HyPOS)“ führte nach 6 Monaten zu einer verbesserten Hypoglykämiewahrnehmung, einer Erhöhung der glykämischen Schwellen der Hypoglykämieerkennung, bei stabilen HbA1c-Werten zu einer signifikanten Reduktion des Anteils leichter Hypoglykämien sowie des Anteils nicht erkannter Unterzuckerungen und zu einem besseren Verhalten in der Unterzuckerung [Hermanns 2007, EK Ib]. In der 2-Jahres-Katamnese zeigte sich eine signifikante Reduktion schwerer Hypoglykämien (0,9 vs. 0,1 Ereignisse pro Patient und Jahr), wodurch sich das relative Risiko für das Auftreten einer schweren Unterzuckerung im Vergleich zur KG um 60% reduzierte [Hermanns 2010, EK Ib].

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 4-21

Evaluierte Programme für strukturierte Wiederholungsschulungen stehen derzeit nicht zur Verfügung. Die Autoren dieser Leitlinie sind der Meinung, dass verfügbare und hinsichtlich ihres Nutzens validierte strukturierten Schulungsprogramme als Wiederholungsschulungen genutzt werden können. Anlässe für Wiederholungsschulungen können z. B. sein: gehäuftes Auftreten von Akutkomplikationen (Hypoglykämie/Ketoazidose) oder Nichterreichen des individuellen HbA1c-Zielwertes.

4.5 Psychosoziale Betreuung

Die psychosoziale Betreuung von Menschen mit Typ-1-Diabetes ist eine entscheidende Säule der Therapie. Hierzu liegt eine evidenzbasierte Leitlinie sowie Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft [Kulzer 2013a, EK IV; Kulzer 2013b, EK IV] „Psychosoziales und Diabetes“ vor. Gegenstand dieser Leitlinie sind Empfehlungen zur Psychoedukation, psychische Erkrankungen und Diabetes mellitus (Kognitive Beeinträchtigungen und Demenz, Abhängigkeitserkrankungen, Schizophrenie, Depressionen, Angsterkrankungen, Essstörungen), sowie bei chronischem Stress, interpersonellen Problemen sowie Problemen der Krankheitsbewältigung und dem Diabetes [Kulzer 2013a, EK IV; Kulzer 2013b, EK IV]. Für Kinder und Jugendliche wird auf die Empfehlungen und Hintergrundtexte zur psychosozialen Betreuung und zum Umgang mit psychischen Komorbiditäten der Evidenzbasierten Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter“ [Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) 2015, EK IV] verwiesen.

Affektive Störungen gehören bei Menschen mit Typ-1-Diabetes zu den häufigsten psychischen Komorbiditäten [Plener 2015, EK III; Roy 2012, EK III]. Epidemiologische Studien zeigen zudem, dass eine erhöhte Depressivität einen negativen Einfluss auf das Diabetes-Selbstmanagement [Gonzalez 2008, EK IIb] hat und langfristig mit einer schlechteren Prognose einhergeht [Hofmann 2013, EK I; Katon 2013, EK I]. Da nur etwa die Hälfte der Depressionen bei Menschen mit Diabetes erkannt werden empfiehlt die Leitlinie „Psychosoziales und Diabetes“ ein regelmäßiges Monitoring des psychischen Wohlbefindens [Kulzer 2013a, EK IV]. Hierfür kann bei Erwachsenen der im Diabetes-Pass enthaltene WHO-5 Fragebogen verwendet werden. Depressionen sind ein Hauptgrund für Suizide, welche bei Typ-1-Diabetikern deutlich häufiger vorkommen, als in der Allgemeinbevölkerung. In einer Metaanalyse betrug das relative Risiko von Menschen mit Typ-1-Diabetes im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung 2,25 (95% KI: 1,50-3,38; $p < 0,001$), die Inzidenz 2,35 pro 10 000 Personen/Jahr (95% KI: 1,51–3,64), ca. 7,7% aller Todesfälle sind bei Typ-1-Diabetes darauf zurückzuführen [Wang 2017, EK IIb]. Bei Vorliegen einer Depression sollte daher das Suizidrisiko regelmäßig bei jedem Patientenkontakt klinisch eingeschätzt und gegebenenfalls exploriert werden. Neben der erhöhten Aufmerksamkeit durch Behandler aus der Primärbetreuung (Hausarzt/Diabetologe) sollten Betroffenen aller Behandlungsebenen jeweils alle Möglichkeiten einer psychosomatischen Grundversorgung und einer individuellen Psychotherapie jederzeit zur Verfügung stellen.

Prognostisch wichtig sind bei Typ-1-Diabetes auch Essstörungen, die mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine schlechtere glykämischen Kontrolle, dem Auftreten von Folgekomplikationen und einer erhöhten Mortalität assoziiert sind [Kulzer 2013a, EK IV; Kulzer 2013b, EK IV]. Besonders Frauen im jüngeren Lebensalter sind davon betroffen.

5 Therapie in Sondersituationen

Das Gewährleisten einer adäquaten Insulinsubstitution ist das kontinuierlich angestrebte Ziel bei der Therapie des Typ-1-Diabetes. Im Folgenden werden die besonderen Behandlungserfordernisse für Menschen mit Typ-1-Diabetes bei Krankenhausaufenthalten und Operationen sowie bei Reisen dargestellt.

Für die Aspekte Sport und Schwangerschaft bei Typ-1-Diabetes existieren eigene DDG-Leitlinien.

5.1 Krankenhausaufenthalte

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
5-1 Die Erkrankung „Typ-1-Diabetes“ soll in der Krankenakte während eines Krankenhausaufenthalts klar ersichtlich ausgewiesen werden. <i>Expertenkonsens nach [American Diabetes Association (ADA) 2017, EK IV] (starker Konsens)</i>	A
5-2 Bei allen Menschen mit Typ-1-Diabetes soll während eines stationären Aufenthalts eine Anordnung zum Blutglukosemonitoring erfolgen. Dabei sollen geschulte Patienten soweit wie möglich das Selbstmanagement fortführen können. Die Blutglukosewerte sollen allen betreuenden Teammitgliedern zugänglich sein. Ist kein HbA1c-Wert aus den letzten 3 Monaten verfügbar, soll dieser bestimmt werden. <i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i>	A
5-3a Hospitalisierte Patienten mit Typ-1-Diabetes sollen eine intensivierete Insulintherapie mit Basalinsulin und Bolusinsulin/Pumpentherapie erhalten. <i>Expertenkonsens nach [American Diabetes Association (ADA) 2017, EK IV] (starker Konsens)</i>	A
5-3b Die Gabe von schnellwirkendem Insulin nur zur Korrektur mittels eines „Nachspritzplans“ ist einer solchen Insulintherapie unterlegen, daher sollte die Gabe von Insulin nur in Form eines Nachspritzplans nicht erfolgen. <i>Expertenkonsens nach [American Diabetes Association (ADA) 2017, EK IV] (starker Konsens)</i>	B

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
5-4 Hospitalisierte Patienten mit Typ-1-Diabetes und akut lebensbedrohlicher Erkrankung sollen kontinuierlich Insulin i.v. erhalten. Dabei soll ein Ziel-Blutglukosewert zwischen 140 und 180 mg/dl (7,8–10,00 mmol/l) angestrebt werden. <i>Expertenkonsens nach [American Diabetes Association (ADA) 2017, EK IV] (starker Konsens)</i>	A
5-5 Die intravenöse Insulintherapie soll nach einem standardisierten, evaluierten Protokoll erfolgen, das hinsichtlich der Hypoglykämievermeidung sicher ist. <i>[Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) 2016, EK IV; Goldberg 2004, EK IIb; Studer 2010, EK IIb] (starker Konsens)</i>	A
5-6 Hospitalisierte Patienten mit Typ-1-Diabetes sollten im Rahmen einer strukturierten Versorgung betreut werden. <i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i>	B

Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 5-1 bis 5-3

Die meisten Krankenhausaufenthalte von Patienten mit Diabetes erfolgen nicht wegen der Diabeteseseinstellung, sondern aufgrund von Komorbiditäten. Als eine Folge davon besteht die Gefahr, dass während des Krankenhausaufenthaltes nicht genügend auf die Stoffwechseleinstellung bezüglich des Diabetes geachtet wird. Dauerhafte Hyperglykämie ist jedoch mit einem schlechteren Outcome bei stationären Patienten assoziiert (z. B. hinsichtlich der Rate an Wundinfektionen) [Kufeldt 2017, EK IV; McConnell 2009, EK III; Ramos 2008, EK III]. Bei Typ-1-Diabetes besteht darüber hinaus – z. B. durch diagnostische und therapeutische Maßnahmen im Krankenhaus – die Gefahr einer akuten schweren Hypoglykämie.

Die Art der Diabeteserkrankung soll deshalb aus der Krankenakte klar ersichtlich sein. Bei einem Typ-1-Diabetes (per Definition insulinpflichtig) darf im Krankenhaus die Insulintherapie nicht abgesetzt werden.

Es soll eine aktive Betreuung hinsichtlich des Diabetesmanagements erfolgen. Die Fähigkeit des Selbstmanagements von stationären Patienten mit Typ-1-Diabetes soll dabei respektiert werden. Bei Patienten mit nicht lebensbedrohlichen Erkrankungen sollte die Diabeteseseinstellung entsprechend der individuell vereinbarten Therapieziele erfolgen.

Eine besondere Gefahr im Krankenhaus besteht für Erwachsene und/oder übergewichtige Patienten mit Typ-1-Diabetes. Diese werden häufig als Typ-2-Diabetes verkannt. Auch im Nüchternzustand vor einem geplanten Eingriff ist auf eine adäquate Substitution von Basal-Insulin zu achten (auch bei normnahen Blutglukosewerten). Deshalb sind sogenannte Nachspritzpläne mit alleinigem Bolusinsulin nicht geeignet [Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) 2016, EK IV]. Es konnte eine Metaanalyse identifiziert werden, in der eine Basal-Bolus Insulintherapie mit einem bolusinsulinbasiertem Nachspritzplan (Sliding Scale) verglichen wurden. Allerdings waren hier fast ausschließlich Studien mit Typ-2-Diabetespatienten eingeschlossen. Hier war die Basal-Bolus Insulintherapie mit niedrigerem mittleren Blutzucker aber erhöhtem Risiko für leichte Hypoglykämien (hier Blutzucker unter 60 mg/dl (3,3 mmol/l)) assoziiert [Christensen 2017, EK Ia/LoE 1+].

Die Empfehlung konsentierten die Autoren, trotz fehlender direkter Belege für die Wirksamkeit der empfohlenen Maßnahme als starke Empfehlung, weil die Berücksichtigung der Stoffwechselkontrolle im Krankenhaus als relevantes Versorgungsproblem angesehen wurde [Kufeldt 2017, EK IV].

Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 5-4 und 5-5

Für Patienten auf chirurgischen oder internistischen Intensivstationen liegen Studien vor, die zeigen, dass dauerhafte Hyperglykämie ein Risikofaktor für die Behandlung von intensivpflichtigen Patienten ist, einschließlich einer erhöhten Mortalität [Capes 2001, EK III; Gale 2007, EK III; Krinsley 2003, EK III].

Van den Berghe et al. zeigten in einer randomisierten Studie 2001 bei beatmeten Patienten nach kardi-ochirurgischen Eingriffen – auch bei Patienten ohne Diabetes mellitus –, dass sich eine normnahe Blutgukoseeinstellung günstig auf die Mortalität auswirkte [van den Berghe 2001, EK Ib]. Nach 2001 publizierte Studien kamen jedoch zu heterogenen Ergebnissen in Bezug auf Nutzen und Schaden einer normnahen Blutglukoseeinstellung bei Patienten auf Intensivstationen. So zeigten die Studien entweder kein statistisch signifikantes Ergebnis oder sogar eine höhere Mortalität [Brunkhorst 2008, EK Ib; Griesdale 2009, EK Ia; Wiener 2008, EK Ia]. In der Gesamtschau der Studien (n = 26, Einschluss bis 2/2008) wurde in einer Metaanalyse keine statistisch signifikant erhöhte Mortalität bei intensivierter (nahe-normoglykämischer) Insulintherapie gezeigt, jedoch auch kein statistisch signifikanter Vorteil. Dagegen zeigte die Metaanalyse, dass sich mit der strengeren Blutglukoseeinstellung durch die intensiviertere Insulintherapie das Risiko schwerer Hypoglykämien statistisch signifikant erhöhte [Griesdale 2009, EK Ia]. Aus diesem Grund wurden die Blutglukosegrenzwerte in der Empfehlung entsprechend moderat gewählt.

Bezüglich der Applikation der Insulintherapie wird in der amerikanischen Leitlinie die i.v. Applikation für Patienten auf der Intensivstation empfohlen, während ansonsten eine s.c. Therapie empfohlen wird [American Diabetes Association (ADA) 2017, EK IV; Canadian Diabetes Association 2013, EK IV]. Wichtig ist die Vermeidung von Hypoglykämien. Standardisierte Protokolle können hierzu hilfreich sein. Ein Protokoll, das sich auch bei relativ normnaher Blutglukoseeinstellung hinsichtlich der Hypoglykämievermeidung bewährt hat, ist das Protokoll nach Goldberg et al., 2004 [Adams 2009, EK III; Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) 2016, EK IV; Goldberg 2004, EK IIb].

Hintergrund und Evidenz zu der Empfehlung 5-6

Die Abläufe in Krankenhäusern sind häufig nicht auf die Erfordernisse von Menschen mit Typ-1-Diabetes abgestimmt. Dies betrifft vor allem Wartezeiten für diagnostische Verfahren oder Operationen bzw. Interventionen, die erfordern, dass die Patienten nüchtern bleiben oder die einen Einfluss auf die erforderliche Insulindosis haben. Abläufe für Menschen mit Typ-1-Diabetes und die erforderliche Betreuung sollten in den Krankenhäusern strukturiert über Standard Operating Procedures (SOP) geregelt sein. [Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) 2016, EK IV]

5.2 Operationen

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
5-7 Die perioperative Diabeteseinstellung sollte in Absprache mit dem Patienten unter interdisziplinärer Zusammenarbeit von Diabetologe, Operateur und Anästhesist erfolgen. <i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i>	B

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
5-8 Vor elektiven Eingriffen soll bei Menschen mit Typ-1-Diabetes mit nicht ausreichender Blutglukoseeinstellung eine Optimierung der Blutglukoseeinstellung angestrebt werden. <i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i>	A
5-9a Bei dringlichen Operationsindikationen sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Glukose, Elektrolyte, Nierenretentionswerte im Serum; • Blutgasanalysewerte. <i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i>	B
5-9b Eine präoperative Korrektur einer Hyperglykämie, Ketoazidose oder Elektrolytentgleisung soll angestrebt werden. <i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i>	A

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 5-7

Operationen und ggf. auch diagnostische Eingriffe unterbrechen bei Menschen mit Typ-1-Diabetes die übliche Routine der Insulintherapie durch die präoperative Nüchternzeit und den mit der Operation oder ggf. dem Eingriff verbundenen assoziierten „Postaggressionsstoffwechsel“.

Grundsätzlich bedingt die katabole Stoffwechselsituation des Postaggressionsstoffwechsels einen Anstieg der kontrainsulären Hormone und damit eine relative Insulinresistenz [Thorell et al. 1999 EK IIb]. Ihre Überwindung bedarf einer erhöhten Insulindosis sowie einer ausreichenden Flüssigkeitssubstitution, um Akutkomplikationen wie eine Ketoazidose oder eine hyperglykämische Entgleisung zu verhindern. Zudem ist auf die Vermeidung von Hypoglykämien zu achten [Buchleitner 2012, EK II]. Um der Gefahr peri- und postoperativer Komplikationen vorzubeugen, ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit (Diabetologen, Chirurgen und Anästhesisten) erforderlich [Partridge 2016, EK IV/LoE 4].

Menschen mit Typ-1-Diabetes haben bei guter Stoffwechseleinstellung und ohne Folgeerkrankungen kein per se erhöhtes perioperatives Morbiditäts- oder Mortalitätsrisiko, keine gestörte Wundheilung und auch keine erhöhte Infektionsgefahr [Golden et al. 1999 EK III; Husband et al. 1986 EK IIb].

Besondere Risiken können sich bei Bestehen diabetesassoziierter Folgeerkrankungen ergeben, wie:

- koronare Herzkrankheit, die sich bei Menschen mit Typ-1-Diabetes vorzeitig manifestieren kann und mit einem erhöhten Herzinfarktrisiko einhergeht [Latson et al. 1994 EK III; Burgos et al. 1989 EK III];
- orthostatischer Blutdruckabfall infolge einer autonomen kardialen Neuropathie;
- erhöhtes Aspirationsrisiko infolge einer autonomen Neuropathie des Magens (diabetische Gastroparese) [Ishihara et al. 1994 EK III];
- erhöhtes Druckulkerisiko durch eine periphere sensomotorische Neuropathie;
- bei präoperativ überhöhten Blutglukosewerten kann es perioperativ zu Stoffwechselentgleisungen mit und ohne Ketoazidose kommen [Golden et al. 1999 EK III].

Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 5-8 und 5-9

Für die präoperative Diabeteseinstellung ist zwischen elektiven Eingriffen und dringlicher Operationsindikation zu unterscheiden. Elektive Eingriffe sollten bei schlechter Diabeteseinstellung verschoben werden. Auch bei dringlicher Operationsindikation sollte die präoperative Korrektur einer Hyperglykämie oder Ketoazidose bzw. einer Elektrolytentgleisung erfolgen (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Diabeteseinstellung vor operativen Eingriffen

Dringlichkeit des Eingriffs	Prä-/perioperative Diabeteseinstellung/erforderliche Laborparameter
elektiver Eingriff	<ul style="list-style-type: none"> • Anstreben einer optimierten Diabeteseinstellung vor, während und nach der Operation: <ul style="list-style-type: none"> ○ Idealerweise im Bereich von 110-180 mg/dl (6-10 mmol/l), ○ akzeptabler Bereich bei wachen Patienten nach der OP: 72-216 mg/dl (4-12 mmol/l) • Bei schlechterer Diabeteseinstellung ist das Verschieben der OP zu empfehlen. • HbA1c präoperativ möglichst < 8% (64 mmol/mol) [Underwood 2014, EK I], bei geriatrischen Patienten 8-9% (64-75 mmol/mol) • Postoperativ sollte ebenfalls ein Bereich um 100-180 mg/dl (5,6-10 mmol/l) angestrebt werden [Dhatariya 2012, EK IV/LoE 4; Umpierrez 2015, EK I]
dringliche Operationsindikation	<ul style="list-style-type: none"> • Präoperativ erforderliche Bestimmungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Glukose, Elektrolyte, Nierenretentionswerten im Serum, ○ Blutgasanalysewerte (Säure-Basen-Status), ○ möglichst ein Urinstatus. • Falls möglich, ist immer die präoperative Korrektur einer Hyperglykämie, Ketoazidose oder Elektrolytentgleisung anzustreben. [Dhatariya 2012, EK IV/LoE 4; Joint British Diabetes Societies for inpatient care (JBDS-IP) 2011, EK IV/LoE 4]

Perioperative Therapie

Grundsätzlich ist die übliche Ernährung und Insulintherapie bis zum Tage vor der Operation beizubehalten. Die Insulintherapie während der Operation richtet sich nach der Schwere der Operation – siehe Tabelle 8. Bei kurzdauernden Operationen sollte die subkutane Insulintherapie mit entsprechender Anpassung beibehalten werden.

Bei langdauernden komplizierten Operationen mit anschließender parenteraler Ernährung ist eine i.v. Insulintherapie (Insulinperfusor) mit entsprechenden Blutglukose- sowie Elektrolytkontrollen und entsprechende Substitution (z. B. durch Glukosegabe, jedoch keine Gabe von Fruktose- bzw zuckeralkoholhaltigen Lösungen) angezeigt. Diese sollte postoperativ unter intensivmedizinischen Bedingungen erfolgen. Dazu siehe auch die Empfehlungen 5-3 bis 5-5 und den entsprechenden Hintergrundtext.

Tabelle 8: Erforderliche perioperative Diabetestherapie

Dauer und Schwere der Operation	Erforderliche Diabetestherapie
Kurzdauernde unkomplizierte Operation (inkl. diagnostische Eingriffe)	<p>Präoperativ:</p> <ul style="list-style-type: none"> kein Frühstück, bei Basis/Bolustherapie nur die übliche Basalinsulin-Dosis injizieren, bei konventioneller Therapie 50% der üblichen Morgen-Dosis als Verzögerungsinsulin. <p>Vor, während und nach der Operation:</p> <ul style="list-style-type: none"> 5% Glukose i.v., Blutglukosekontrollen stündlich; falls erforderlich, kurz wirksames Insulin zur Korrektur hoher Blutglukosewerte, vor der ersten Mahlzeit Wiederaufnahme der üblichen s.c. Insulintherapie [Christiansen et al. 1988 EK Ib; Raucoules-Aime et al. 1995 EK III].
Langdauernde komplizierte Operation mit anschließender parenteraler Ernährung für mehrere Tage	<ul style="list-style-type: none"> Insulintherapie i.v. unter intensivmedizinischen Bedingungen <p>Kontrollen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Blutglukosekontrolle intraoperativ stündlich, postoperativ alle 2–4 h, engmaschige Kontrollen von Natrium und Kalium im Serum. <p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> bei Blutglukoseanstieg um >50 mg/dl (2,8 mmol/l) oder bei Blutglukosekonzentrationen >200 mg/dl (>11,1 mmol/l) soll die Insulininfusion der individuellen Insulinsensibilität entsprechend angepasst werden (Faustregel: Steigerung um ca. 20%), bei Blutglukoseabfall auf <100 mg/dl (5,6 mmol/l) soll die Insulinmenge der individuellen Insulinsensibilität entsprechend reduziert werden (Faustregel: Reduktion um ca. 20%), Fortsetzung der i.v. Therapie bis eine Stunde nach erster regulärer Mahlzeit; unmittelbar vorher Wiederaufnahme der s.c. Insulintherapie, da sonst bei Absetzen der Infusion kein Insulindepot vorhanden ist und somit das Risiko eines sehr raschen Blutglukoseanstiegs besteht [Christiansen et al. 1988 EK Ib; Furnary et al. 1999 EK IIa]. <p>[Dhatariya 2012, EK IV/LoE 4; Joint British Diabetes Societies for inpatient care (JBDS-IP) 2011, EK IV/LoE 4]</p>

5.3 Orale Antidiabetika bei Typ-1-Diabetes

5.3.1 Adipositas und Insulinresistenz

Der Anteil erwachsener Patienten mit Typ-1-Diabetes und einem BMI > 25 liegt heute bei etwa 50-60% [Chillarón 2009, EK III/LoE 3]. In der Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study, in welcher initial im Mittel 29 Jahre alte Erwachsene über 18 Jahre follow up hinweg untersucht wurden, lag die Häufigkeit von Übergewicht am Studienende bei 43% und die der Adipositas bei etwa 24% [Conway 2010, EK III/LoE 3]. Ebenso hat die Häufigkeit des Metabolischen Syndroms bei Patienten mit Typ-1-Diabetes, vergleichbar dem Trend in der Allgemeinbevölkerung in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen und liegt, je nach verwendeter Definition und untersuchter Population (WHO, NCEP-ATP- III, IDF) bei 8-40% [Chillarón 2014, EK IV/LoE 4]. Diese Prävalenzzahlen für das Metabolische Syndrom sind jenen für die Allgemeinbevölkerung (20-50%) vergleichbar [Bonadonna 2006, EK III/LoE 3]. Da Insulinresistenz bei Typ-1-Diabetes aufgrund des fehlenden oder nur minimal vorhandenen endogenen Insulins nicht direkt über die für Typ-2-Diabetes bekannten Formeln wie z. B. den HOMA-IR bestimmt werden kann, wurde die für die Praxis einfach einsetzbare Schätzformel *estimated glucose disposal rate* (eGDR, mg Glukose

x kg⁻¹ x min⁻¹) entwickelt, in welche die Hüft-Taille-Relation, das Vorhandensein einer Arteriellen Hypertonie sowie der HbA1c eingehen [Chillarón 2009, EK III/LoE 3]. Die eGDR wurde mittels eines euglykämischen, hyperinsulinämischen Clamps für den Typ-1-Diabetes validiert [Williams 2000, EK IIb/LoE 2+].

Die klinische Bedeutung einer nachgewiesenen Insulinresistenz bzw eines Metabolischen Syndroms bei Typ-1-Diabetes ergibt sich aus ihrer Assoziation mit einem deutlich erhöhten Risiko für insbesondere makrovaskuläre Komplikationen unabhängig von der glykämischen Kontrolle [Chillarón 2009, EK III/LoE 3]. Deshalb müssen die einzelnen Entitäten des metabolischen Syndroms auch bei Typ-1-Diabetes konsequent behandelt werden.

5.3.2 Metformin, GLP-1-Analoga und SGLT-2-Inhibitoren

Die zusätzliche Behandlung **mit Metformin bei Typ-1-Diabetes** zeigt, je nach untersuchtem Kollektiv und in Abhängigkeit der Baseline-Charakteristik (Jüngere vs Ältere, schlechter HbA1c vs gute glykämische Kontrolle, hohe Insulindosen (i.e. klinisch Insulinsresistenz) vs niedrigere Insulindosen) unterschiedliche Effekte auf HbA1c, Gewicht und Insulinbedarf. So führte die Gabe von 2 x 1000 mg Metformin über 12 Monate bei 50 erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes (mittleres Alter 46 Jahre, mean BMI 26,2) und schlechter glykämischer Kontrolle bei baseline (meanHbA1c 9,48) im Vergleich zu Placebo (n = 50) zu keiner Verbesserung des HbA1c, jedoch zu einer Abnahme des Körpergewichts von 1,74 kg und einer Reduktion der täglichen Insulindosis von 5,7 E/Tag [Lund 2008, EK Ib]. Dagegen konnte mit der Gabe einer variablen Dosis von Metformin je nach Ausgangsgewicht bei 27 adoleszenten Patienten (mittleres Alter 15,8 Jahre) mit einer schlechten Stoffwechselkontrolle (HbA1c 9,2% (77 mmol/mol)) und hohem Insulinbedarf (1,2 ± 0,2 U/kg KG/Tag) nach drei Monaten eine HbA1c-Reduktion von 0,6% und ein geringere Insulinbedarf (-0,12 ± 0,1 U/kg) bei unverändertem BMI erreicht werden [Hamilton 2003, EK Ib/LoE 1-]. Die einzige Metaanalyse zu Metformin bei Typ-1-Diabetes, ergab bei Berücksichtigung nur derjenigen 5 RCTs, die eine ausreichende Datenqualität hatten, eine Absenkung der durchschnittlichen täglichen Insulindosis von 6,6 U, eine Reduktion des Gewichts zwischen 1,7 und 6 kg (bei Studien mit längerer Dauer im Mittel - 1,74 kg), eine Absenkung des Gesamtcholesterins zwischen 11,6 und 15,4 mg/dl (0,6-0,9 mmol/l), jedoch keine Veränderung des HbA1c [Vella 2010, EK IIa/LoE 2++].

Die Frage nach dem kardiovaskulären Benefit von Metformin bei Typ-1-Diabetes wurde erstmals in der REMOVAL Studie adressiert [Petrie 2017, EK Ib/LoE 1-]. Die Gabe von im Mittel 1 443 mg Metformin bei 219 Patienten mit Langzeit-Typ-1-Diabetes und erhöhtem kardiovaskulären Risiko (mittleres Alter 55 Jahre, Diabetesdauer 33 Jahre) gegenüber Placebo (n = 209) über drei Jahre hatte keinen Effekt auf den primären Endpunkt (Zunahme der mittleren Intima-Media-Dicke der Arteria carotis interna, cIMT), reduzierte jedoch den präspezifizierten, tertiären Endpunkt signifikant (Zunahme der maximalen cIMT, p = 0,0093). Das HbA1c sank im Mittel signifikant um 0,13% (95% KI -0,22 bis -0,037; p = 0,0060), wobei dieser Effekt nur auf die Verbesserung der glykämischen Kontrolle in den ersten 3 Monaten zurück zu führen war. Metformin senkte das Körpergewicht um 1,17 kg (95% KI -1,66 bis -0,69; p < 0,0001), das LDL-Cholesterin wurde um -5 mg/dl (95% KI; -9,3 bis -0,13 mg/dl; p=0,0117) reduziert. Der Insulinbedarf wurde nicht reduziert über die drei Jahre. Die eGFR nahm unter Metformin um 4,0 ml/min signifikant zu (p < 0,0001) [Petrie 2017, EK Ib/LoE 1-].

Im ADJUNCT one Treat-to target trial führte **Liraglutide** (0,6-1,8 mg/Tag) zusätzlich zur Insulintherapie bei 1 398 erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes (mittleres Alter 43,7 Jahre, baseline HbA1c 8,14% (65 mmol/mol)) über 1 Jahr zu einer signifikanten Reduktion des HbA1c von 0,34-0,54%. Die Insulindosis reduzierte sich unter Liraglutide 1,8 mg/Tag um 5%, unter Liraglutide 1,2 mg/Tag um 2%, erhöhte sich jedoch unter 0,6 mg Liraglutide und Placebo um jeweils 4% [Mathieu 2016, EK Ib/LoE 1-]. Ebenso konnte das Körpergewicht unter Liraglutide dosisabhängig um 1,3-4,0 kg gesenkt werden, in der Placebogruppe stieg es dagegen um 0,9 kg an. Als Nachteil zeigte sich jedoch unter Liraglutide dossiabhängig ein Anstieg der hyperglykämischen Ereignisse mit gleichzeitiger Hyperketonämie (> 27 mg/dl (1,5 mmol/l)), 11,2% für Liraglutide 1,8 mg/Tag, 7,5% für Liraglutide 1,2 mg/Tag, und 6,3% für Liraglutide 0,6 mg/Tag. Dagegen traten keine Ketosen unter Placebo auf. Gleichermaßen stieg unter Liraglutide auch das Risiko für Diabetische Ketoazidosen, insgesamt 8 Episoden in den Liraglutide-Gruppen gegenüber 0 Ereignisse in der Placebogruppe. Aufgrund dieser Gefahr bleibt der klinische Nutzen von Liraglutide bei Typ-1-Diabetes

trotz der positiven Effekte auf HbA1c, Gewicht und Insulinbedarf limitiert. In der Fachinformation zu Liraglutide (Stand 2017) ist festgehalten: „Liraglutid sollte nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden“. Ähnlich lautet der Text in der Fachinformation (Stand 2017) zu Dulaglutide: „Dulaglutid darf nicht bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden“.

Ob **SGLT-2-Inhibitoren** einen längerfristigen, klinisch relevanten Benefit bei Typ-1-Diabetes haben, kann mit den bis 2017 verfügbaren Daten noch nicht beantwortet werden. Drei kleinere Phase2-RCTs über wenige Wochen haben gezeigt, dass Dapagliflozin (n = 70, 2 Wochen, [Henry 2015, EK Ib/LoE 1-], sowie Empagliflozin (n = 27, 8 Wochen: [Cherney 2014, EK Ib/LoE 2+]; n=40, 8 Wochen: [Perkins 2014, EK Ib/LoE 2+], die glykämische Variabilität, d.h. insbesondere postprandiale Glukoseexkursionen reduzieren, die glykämische Kontrolle verbessern und auch die renale Hyperfiltration bei Typ-1-Diabetes vermindern können. Die einzige grössere Phase-3-Studie mit Dapagliflozin 5 und 10 mg bei 844 Patienten mit Typ-1-Diabetes über 24 Wochen (DEPICT-1-Studie) konnte dagegen zeigen, dass kein erhöhtes Risiko für eine DKA unter dem SGLT-2-Inhibitor nachzuweisen war (DKA: Dapagliflozin 5mg: 1% (n = 4) vs Dapagliflozin 10 mg: 2% (n = 5) vs Placebo: 1% (n = 3) [Dandona 2017, EK Ib/LoE 1-]. Die Autoren diskutierten hier das Risiko für eine DKA in Abhängigkeit des Ausmasses der durch die SGLT-2-Inhibition möglich gewordene Insulinreduktion und kommen zu der Schlussfolgerung, dass eine Insulinreduktion von 20%, wie in dieser Arbeit dargelegt, kein erhöhtes Risiko für eine DKA bedeuten. Weiter konnte gezeigt werden, dass das HbA1c um 0,42-0,45% (vom baseline HbA1c 8,53% (70 mmol/mol)) gegenüber Placebo gesenkt werden konnte ebenso wie eine Reduktion des Körpergewichts von relativ 2,96% (Dapagliflozin 4mg) und 3,72% (Dapagliflozin 10 mg) vs Placebo (von einem Ausgangsgewicht zwischen 80,8 und 84,3 kg) [Dandona 2017, EK Ib/LoE 1-]. Wegen des in den oben genannten drei kleineren Studien referierten erhöhten Risikos für diabetische Ketoazidosen unter SGLT-2-Inhibitoren bei Typ-1-Diabetes darf diese Substanzklasse zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht bei Typ-1-Diabetes eingesetzt werden. Die Daten der DEPICT-Studie sind ermutigend. Im März 2018 hat die EMA (European Medicines Agency) den Antrag auf Zulassungserweiterung für Dapagliflozin bei Typ 1 Diabetes aufgrund der beiden DEPICT-1 & 2 24-Wochendaten und DEPICT-1 52-Wochendaten akzeptiert und das EMA-Assessment begonnen. Es gilt aber zum Zeitpunkt der Verabschiedung dieser Leitlinie, dass Dapagliflozin wie auch alle anderen SGLT-2-Inhibitoren bei T1D kontraindiziert sind.

In den Fachinformationen zu Empagliflozin und Dapagliflozin (Stand 2017) ist identisch festgehalten: „Jardiance (bzw. Forxiga) sollte bei Patienten mit Typ-1-Diabetes oder zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose nicht angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin (bzw. Dapagliflozin) bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist bisher nicht belegt und Empagliflozin sollte nicht für die Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes eingesetzt werden. Auf der Grundlage begrenzter Daten aus klinischen Studien scheint eine DKA häufig aufzutreten, wenn Patienten mit Typ-1-Diabetes mit SGLT-2-Inhibitoren behandelt werden“.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>5-10</p> <p>Für das alleinige Therapieziel Verbesserung der glykämischen Kontrolle sollte der zusätzliche Einsatz von Metformin bei Menschen mit Typ-1-Diabetes nicht erfolgen.</p> <p>[Petrie 2017, EK Ib/LoE 1-] (starker Konsens)</p>	<p>B</p>

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
5-11 Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes, bei welchen kardiovaskuläre Risikofaktoren und ein Übergewicht/Adipositas vorliegen, kann die zusätzliche Gabe von Metformin wegen vorteilhafter Effekte auf das LDL-Cholesterin, das Körpergewicht sowie auf Surrogatparameter der Arteriosklerose erwogen werden. Der Zulassungsstatus von Metformin ist zu beachten. <i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i>	0

5.4 Therapie bei Reisen

Durch den Diabetes selbst unterliegen Menschen mit Typ-1-Diabetes keinen nennenswerten Beschränkungen bezüglich Reiseaktivität und Zielen. Einschränkungen ergeben sich allenfalls durch Folgeerkrankungen. Oft verschlechtern sich die Stoffwechselfparameter während einer Reise. Vorherige Beratung und auf die Diabetesbehandlung ausgerichtete Planung der Reise sind sinnvoll. Es stehen eine große Anzahl gut gemachter Empfehlungen von Selbsthilfeorganisationen, Fachgesellschaften und auch von staatlichen Organisationen meist im Sinne von Checklisten zur Verfügung, die zumindest bei insulinpflichtigen Betroffenen mit Typ-2-Diabetes auch innerhalb von Studien kontrolliert wurden [Chen 2008, EK Ib/LoE 1-] und Eingang in die meisten strukturierten Patientenschulungen gefunden haben.

Analog zu anderen Reisevorbereitungen ist die Vorbereitung anhand einer Checkliste zweckmäßig und je nach Reiseziel individuell zu überprüfen und zu ergänzen [Dewey 1999, EK IV; Pfohl, EK IV; Sane 1990, EK III].

Grundsätzlich gilt:

- Mitführen eines ärztlichen Attestes („Diabetes letter“), das die notwendigen Therapeutika (Insulin und Co-Medikation) und die notwendigen Hilfsgerätschaften (z. B. Glukosemessgeräte, Spritzen, Lanzetten etc.) beschreibt.
- Insulin, Pen bzw. Spritzen und Nadeln, Blutglukose- und Urinmessstreifen, Diabetestagebuch, Diabetikerausweis in Landessprache und Glukagon-Ampullen/Spritzenset sind stets griffbereit mitzuführen, d. h. im Handgepäck, insbesondere bei Flugreisen.
- Bei Verwendung eines wiederbefüllbaren Pen, für den Fall eines Pendefektes/-verlustes Insulinspritzen oder Einmalpen mitführen.
- Bei Auslandsreisen mit feststehendem Reiseziel vor Antritt der Reise ist es hilfreich, vor Abreise Informationen über die Möglichkeit der medizinischen Versorgung im Zielland einzuholen [Driesen 1999, EK III].
- Kohlenhydratreserven im Sinne von „Not-Kohlenhydraten“ sind griffbereit mitzuführen [Pfohl, EK IV; Schmülling 1995, EK IIa].

6 Betazellersatztherapie

6.1 Hintergrund

Hintergrund dieses Abschnitts der Leitlinie ist die Fragestellung, wann, bei welchen Patienten und unter welchen Umständen eine Betazellersatztherapie (Insel- oder Pankreastransplantation) empfohlen werden kann.

Initial wurde die Inseltransplantation als neue Therapieform v.a. in den USA und Kanada bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus mit schweren Hypoglykämien und guter Nierenfunktion durchgeführt und das Ziel war, eine Insulinunabhängigkeit zu erreichen [Shapiro 2000, EK III]. Die Vorteile dieser Therapieform müssen einer lebenslangen Immunsuppression mit all ihren assoziierten Nebenwirkungen und Komplikationen gegenübergestellt werden [Shapiro 2006, EK III]. Aufgrund des ausgeprägten Organmangels kam es mit der Zeit zu einem Paradigmenwechsel: Das Hauptziel, welches nun mit der Inseltransplantation verfolgt wird, ist nicht mehr unbedingt eine Insulinunabhängigkeit, sondern eine gute Blutzuckerkontrolle unter Vermeidung von schweren Hypoglykämien [Lehmann 2008, LoE 4]. Dieses Ziel kann in 80-90% aller Patienten, welche eine Inseltransplantation erhalten, erfüllt werden, auch wenn weiterhin geringe Dosen von exogenem Insulin injiziert werden müssen [Lehmann 2015, LoE 2-]. Die lebenslang notwendige Immunsuppression hingegen limitiert diese praktisch komplikationslose Therapieform auf Patienten, welche trotz optimierter Diabetesbehandlung lebensbedrohliche Hypoglykämien erleiden oder eine andere Organtransplantation benötigen. Die häufigsten Indikationen in Deutschland stellen Patienten mit rezidivierenden schweren Hypoglykämien dar, oftmals kompliziert durch eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung, sowie Patienten mit einer chronischen dialysepflichtigen Nierensuffizienz und einem Typ-1-Diabetes. Diese Patienten sollten frühzeitig für eine kombinierte Pankreas-Nierentransplantation evaluiert werden. Eine simultane Insel-Nierentransplantation ist in Deutschland unter dem gültigen Transplantations- bzw. Gewebegesetz nicht möglich.

Die Entscheidung, ob eine Insel- oder Pankreastransplantation in Frage kommt, hängt in allererster Linie vom Ausmaß der kardiovaskulären Begleiterkrankungen ab, die wiederum mit Diabetesdauer, Alter und Qualität der Blutzuckereinstellung assoziiert sind [Becker 2006; Huang 2011, EK Ib; Wiseman 2013, EK Ib]. Aufgrund des Organspendemangels gewinnt die Option der Lebendnierenspende, welche sekundär mit einer Insel- oder Pankreastransplantation ergänzt wird, zunehmend an Bedeutung.

Für eine kleine Gruppe von Patienten mit einem Typ-1-Diabetes mellitus ohne oder mit einer geringen diabetischen Nephropathie, welche unter häufigen und schweren, lebensbedrohlichen Hypoglykämien leiden, besteht die Möglichkeit einer alleinigen Pankreas- oder Inseltransplantation. Nur bei ca. 1-2% der Patienten mit schweren Hypoglykämien kann eine Inseltransplantation durchgeführt werden [Choudhary 2015, EK IV].

Bei der Interpretation der Resultate des jeweiligen Betazell-Ersatzes ist es aber wesentlich zu realisieren, dass bei der Organallokation die Transplantation des gesamten Pankreas Vorrang hat. Nur wenn ein Organ nicht für eine solide Pankreastransplantation akzeptiert wird oder keine Empfänger gelistet sind, kommen mögliche Empfänger einer Inseltransplantation in Betracht. Daraus resultiert, dass bei der Pankreastransplantation häufig jüngere und qualitativ optimale Organe alloziert werden.

6.2 Vergleich von Pankreas- und Inseltransplantation

6.2.1 Nierentransplantation allein und Insulintherapie

Die Mailänder Gruppe hat im Jahre 2005 das 6-Jahres-Organüberleben nach alleiniger Nierentransplantation mit der simultanen Insel-Nieren- und der Pankreas-Nierentransplantation verglichen und fand einen hochsignifikanten Unterschied des Nierenüberlebens von 42%, gegenüber 86% bei der Insel-Nieren- und 73% bei der Pankreas-Nierentransplantation [Fiorina 2005, EK IIa]. Ein Vergleich dieser Gruppen am Universitätsspital Zürich zeigte eine wesentlich schlechtere Blutzuckerkontrolle gemessen am HbA1c-Wert in der Gruppe mit alleiniger Nierentransplantation [Gerber 2008, LoE 2++]. Aus diesen Gründen wird dort diese Therapieform nur noch in Verbindung mit einer Lebendnierenspende und einer möglichst frühzeitigen Insel- oder Pankreas- nach Nierentransplantation angewandt.

6.2.2 Insel- oder Pankreastransplantation allein

Die großen Fortschritte der Diabetesbehandlung der letzten Jahre haben die Prognose der Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus wesentlich verbessert. Dennoch sind Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen und schwere, rezidivierende Hypoglykämien ein großes Problem bei ca. 10% aller Patienten mit Typ-1-Diabetes [Choudhary 2015, EK IV]. Die Häufigkeit von schweren Hypoglykämien wird mit 1,3 Episoden pro Patientenjahr bei 37% aller Patienten angegeben, wobei 5% aller Patienten für über 50% aller schweren Hypoglykämien verantwortlich sind [Pedersen-Bjergaard 2004, EK III]. Deshalb ist diese Indikation für eine kleine Gruppe von Patienten mit Typ-1-Diabetes vorbehalten, welche trotz intensiver Betreuung durch Diabetologen und/oder Psychiater/Psychologen unter Anwendung der besten Therapiemethoden (Insulinpumpentherapie und/oder kontinuierliche Blutzuckermessung) regelmäßig schwere Hypoglykämien erleiden. Bei schweren Hypoglykämien können Patienten diese nicht mehr alleine beheben und sind auf Fremdhilfe angewiesen (Grad II) oder sie werden bewusstlos aufgefunden (Grad III). Eine Kombination von Insulinpumpe und kontinuierlicher Blutzuckermessung verbessert das HbA1c, und führt in einigen Untersuchungen zur Reduktion der Rate an schweren Hypoglykämien [Bergental 2010; Ly 2013, EK Ib]. In der Entwicklung befinden sich sog. Closed-Loop Systeme. Ein erstes Ziel dieser Systeme, die prädiktive Eliminierung von Hypoglykämien, wurde bei der neuesten Pumpengeneration (Medtronic 640G) erreicht.

Auch das Vorliegen einer subkutanen Insulinresistenz kann eine Indikation zum Betazell-Ersatz darstellen.

Bei der alleinigen Pankreas- oder Inseltransplantation müssen die Risiken einer lebenslangen Immunsuppression und des operativen Eingriffs gegen den potentiellen Nutzen (Vermeidung von lebensgefährlichen Hypoglykämien und Fortschreiten der mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen des Diabetes mellitus aufgrund einer schlechten Blutzuckerkontrolle) sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Die Vermeidung von schweren Hypoglykämien und eine verbesserte Blutzuckereinstellung kann prinzipiell durch eine Insel- oder Pankreastransplantation erreicht werden [Choudhary 2015, EK IV]. In Bezug auf die Insulinunabhängigkeit ist die alleinige Pankreastransplantation mit 5 Jahresresultaten von 50-70% der Inseltransplantation überlegen, wobei in ausgewählten Zentren, in denen optimale Spender auf ideale Empfänger (geringes Gewicht, sehr gute Insulinsensitivität) in Bezug auf die Inseltransplantation abgestimmt werden, auch eine Insulinunabhängigkeit von 50% erreicht werden konnte [Bellin 2008; Posselt 2010, EK V].

Beim gegenwärtigen Organmangel in Deutschland lässt sich dieses sehr selektive Vorgehen (Ablehnung vieler Pankreasspenden) nicht anwenden und die Insulinunabhängigkeit durch eine einzelne Inseltransplantation ist eher die Ausnahme als die Regel. Aber auch bei dieser Entscheidung müssen die potentiellen Komplikationen einer großen, komplizierten Operation (Pankreastransplantation) mit dem minimal invasiven Vorgehen der Inseltransplantation verglichen werden.

Zusammenfassend stellt die alleinige Insel- oder Pankreastransplantation eine seltene, aber wenn indiziert, hocheffektive Option zum Erreichen einer guten Blutzuckerregulation dar. Das Auftreten diabetischer Spätkomplikationen kann vermieden oder das Fortschreiten solcher reduziert werden. Die Indikation sollte nur interdisziplinär zwischen Transplantationsmedizinern, Diabetologen und Psychologen gestellt werden, nachdem herkömmliche Therapien ausgeschöpft wurden.

6.2.3 Simultane Insel- oder Pankreas-Nierentransplantation

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Typ-1-Diabetes sind die besten Kandidaten für eine simultane Insel-Nieren- oder Pankreas-Nierentransplantation, weil die Vorteile einer Nierentransplantation bezüglich Lebensqualität und Mortalität klar belegt sind und die Patienten aufgrund der transplantierten Niere auf jeden Fall eine Immunsuppression benötigen. Der Nutzen eines Beta-Zell Ersatzes in dieser Kombination besteht im Schutz der transplantierten Niere vor der Glukotoxizität durch den Diabetes mellitus, welcher zusätzlich aufgrund der Immunsuppression durch die Hemmung der Insulinsek-

retion durch Calcineurin-Inhibitoren (CNI) und vermehrte Insulinresistenz (durch CNI und Steroide) verschlechtert wird [Choudhary 2015, EK IV]. Bei einer kombinierten Pankreas- und Nierentransplantation besteht zudem die Möglichkeit einer präemptiven Transplantation des Patienten (ab einer GFR < 30 ml/min). Hierbei gibt es internationalen Konsens [Becker 2006; Gruessner 2016, LoE 3; Huang 2011, EK Ib; Ojo 2001; Sutherland 2001, EK III; Wiseman 2013, EK Ib], dass das Patientenüberleben im Fall einer präemptiven Nierentransplantation langfristig signifikant besser ist.

Falls kein Lebendspender für eine Niere zur Verfügung steht, sollten alle Patienten mit Typ-1-Diabetes und fortgeschrittener Niereninsuffizienz für eine kombinierte Transplantation in Betracht gezogen werden.

Die Frage, ob Inseln oder das ganze Pankreas transplantiert werden soll, hängt im Wesentlichen vom perioperativen Risiko ab. Patienten mit langjährigem Typ-1-Diabetes und einer schweren koronaren Herzkrankheit sind wegen den hohen peri- und postoperativen Risiken im Allgemeinen keine guten Kandidaten für eine Pankreastransplantation. Revaskularisationsmaßnahmen sollten vor der Pankreastransplantation durchgeführt werden [Molina 2004, EK IV]. Aufgrund der gesetzlichen Regelungen in Deutschland ist die kombinierte simultane Insel-Nierentransplantation, wie sie beispielsweise sehr erfolgreich in der Schweiz praktiziert wird, nicht möglich.

Die Inseltransplantation ist ein minimal-invasives Verfahren. Die Komplikationen der Inseltransplantation sind sehr gering und beschränken sich im Allgemeinen auf Blutungen der Punktionsstelle bei der Pfortaderpunktion und in sehr seltenen Fällen auf eine partielle Pfortaderthrombose, wenn zu viel Gewebe infundiert oder kein Heparin verwendet wird.

Demgegenüber führen die perioperativen Komplikationen bei bis zu 40% der Patienten nach einer Pankreastransplantation zu Relaparatomien [Choudhary 2015, EK IV]. Häufige Ursachen hierfür sind das Auftreten einer Transplantatpankreatitis, einer Blutung, einer intraabdominellen Infektion oder Thrombosierung des Transplantates.

6.2.4 Insel- oder Pankreastransplantation nach Nierentransplantation

Die häufigste Situation für diese Transplantationsart ist eine stattgehabte Lebendnierentransplantation, bei der üblicherweise nach Reduktion der Prednisolon Dosis auf ≤ 5 mg/Tag entweder Inseln oder nach Stabilisierung der Nierenfunktion ein Pankreas transplantiert wird. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, dass bei einer Lebendspende die Funktion und das Langzeitüberleben der Niere besser sind und dass der Patient nicht in der Urämie operiert werden muss. Unter Verwendung neuer immunsuppressiver Protokolle (meistens anti-T-Zell-Antikörper Therapie, Tacrolimus und Mycophenolat-Mofetil oder Sirolimus) ist auch das Überleben des Pankreastransplantates bei der Pankreas- nach Nierentransplantation nicht mehr schlechter als bei der simultanen Pankreas-Nierentransplantation [Fridell 2009, EK 3].

Eine weitere Gruppe mit dieser Indikation können Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus darstellen, bei denen eine Leichennierentransplantation erfolgt ist. Auch bei dieser Gruppe muss bedacht werden, ob eine Pankreas- oder Insel-nach Nierentransplantation zu einer besseren Nierenfunktion oder Überleben führt. Sofern die Nierenfunktion ausreichend ist (GFR >40 ml/min) ist schon drei Monate nach Pankreas-nach Nierentransplantation die Nierenfunktion besser als bei alleiniger Nierentransplantation. Bezüglich der Mortalität sind die vorhandenen Publikationen etwas widersprüchlich. Vergleicht man das Überleben von Patienten auf der Warteliste für eine simultane Pankreas-Nierentransplantation, Pankreas-nach Nierentransplantation und Pankreastransplantation allein mit bereits transplantierten Patienten, ergibt sich lediglich einen Überlebensvorteil für die simultan transplantierten Patienten [Venstrom 2003, EK IIb], während Patienten mit alleiniger Pankreas- oder Pankreas nach Nierentransplantation eine höhere Mortalität als diejenigen auf der Warteliste aufwiesen. Grüssner kam nach nochmaliger Analyse und Korrektur der Daten zum Schluss, dass alle Gruppen von pankreastransplantierten Patienten einen Überlebensvorteil hatten und dass die Gruppe auf der Warteliste die höhere Mortalitätsrate hatte, wobei der Nutzen in der ersten Gruppe eindeutig am höchsten war [Gruessner 2004, LoE 3]. Neueste Daten belegen, dass bei Patienten, welche entweder die Möglichkeit einer simultanen Pankreas-Nieren Trans-

plantation oder einer Nierentransplantation mit einer Lebendspende (+/- Pankreas- oder Insel- nach Nierentransplantation) haben, die simultane Pankreas-Nierentransplantation zwar initial eine etwas höhere Mortalität, aber nach 5 Jahren ein besseres Überleben aufweist. Patienten, welche eine simultane Pankreas-Nierentransplantation erhielten und einen frühen Pankreasverlust (< 90 Tage nach Transplantation) bei erhaltener Nierenfunktion erlitten, wiesen ein reduziertes Überleben und eine zunehmend schlechtere Nierenfunktion [Hill 2008, LoE 3] auf. Dies legt nahe, dass eine erneute Pankreas- oder Inseltransplantation bei dieser Gruppe von Vorteil sein könnte. Es konnte kürzlich gezeigt werden, dass die Funktion und das Überleben von Inseln bei der Insel-nach Nierentransplantation deutlich besser ist als bei der Inseltransplantation allein [Deng 2009, EK IIb].

6.2.5 Vor- und Nachteile der verschiedenen Betazell-Ersatzverfahren

Inseltransplantation

Der Hauptvorteil der Methode besteht darin, dass es sich um ein minimal invasives Verfahren handelt, welches im Rahmen eines kurzen stationären Aufenthaltes durchgeführt werden kann. Die Mailänder Gruppe konnte im Jahre 2003 zeigen, dass eine erfolgreiche Inseltransplantation bei nierentransplantierten Patienten mit Typ-1-Diabetes das Überleben, die kardiovaskuläre und die endotheliale Funktion verbessert [Fiorina 2003, EK IIa] und das Fortschreiten der Neuropathie verhindert [Del Carro 2007, EK IIb]. Die Vancouver Gruppe konnte in einer randomisierten Studie zeigen, dass die Inseltransplantation die Progression von diabetischen Folgekomplikationen verzögert [Thompson 2008, EK IIa; Thompson 2011, EK IIa]. Zudem wurde klar, dass schon eine geringe endogene C-Peptidproduktion die Entwicklung von diabetischen Spätkomplikationen verzögert [Johansson 2000, LoE 1-] und die Glukoselabilität und schwere Hypoglykämien erfolgreich vermieden werden können [Ryan 2002, EK III]. Aufgrund verschiedener Probleme (Implantation in die Leber, Revaskularisation, Hypoxie im Pfortaderbereich etc.) ist die Rate der Insulinunabhängigkeit bei der Inseltransplantation immer niedriger als bei der Pankreastransplantation, obwohl das HbA1c nicht unterschiedlich ist [Choudhary 2015, EK IV; Gerber 2008, LoE 2++]. Deshalb sollte auch die Insulinunabhängigkeit nicht die Hauptindikation für eine Inseltransplantation sein und Patienten, welche ein zu hohes Risiko für eine Pankreastransplantation haben, für eine komplikationsärmere Inseltransplantation evaluiert werden. Auch hinsichtlich der Transplantatfunktion einer gleichzeitig transplantierten Niere ist natürlich eine gute Glukosekontrolle von großer Bedeutung: Es konnte gezeigt werden, dass sich über den Langzeitverlauf von 13 Jahren die Nierenfunktion nach kombinierter Transplantation nur wenig verschlechtert, und kein Unterschied zwischen Insel- und Pankreastransplantation besteht – im Gegensatz zur Nierentransplantation alleine bei Patienten mit Typ-1-Diabetes, bei welcher im Langzeitverlauf die Nierenfunktion aufgrund der persistierenden Hyperglykämie deutlich schneller abnimmt [Choudhary 2015, EK IV; Lindahl 2014, EK III]. Heute tendiert man dazu, bei steigenden Blutzuckerwerten, auch wenn sie noch nicht im diabetischen Bereich liegen, nicht mit einer Insulintherapie zuzuwarten und meist genügt eine geringe (meist prandiale oder auch wenig Basalinsulin) Insulinmenge, um eine ausgezeichnete Blutzuckerkontrolle zu erreichen.

Ein potentieller Nachteil der Inseltransplantation kann die Entstehung von HLA-Antikörpern als Folge der Transplantation sein [Campbell 2007], welche eine spätere Nierentransplantation erschweren könnte. Eine Studie aus Genf, welche Inseltransplantation allein, Insel-nach Nieren- und simultane Insel-Nierentransplantation untersucht hat, ergab, dass die Rate immunisierter Patienten nach multiplen Inseltransplantationen mit 10,8% gleich hoch ist wie nach einer Nierentransplantation [Ferrari-Lacraz 2008, EK IIb].

Speziell in Deutschland unterliegt die Inseltransplantation einer sehr komplexen Regulation ohne zentrale Allokation wie im Bereich der Organtransplantation und ist nur in sehr begrenztem Maße realisierbar (weniger als zehn Transplantationen pro Jahr). In den meisten europäischen Ländern hingegen ist die Inseltransplantation als wichtiges Therapieverfahren etabliert. Intensive Bemühungen von Bundesärztekammer, der Deutschen Transplantationsgesellschaft, Eurotransplant, Deutscher Stiftung Organtransplantation (DSO) und Deutscher Gesellschaft für Gewebetransplantation (DGFG) zielen darauf ab, Patienten mit Typ-1-Diabetes die klinisch verfügbaren Optionen der Betazell-Ersatztherapie (Pankreas- und Inseltransplantation) wieder anbieten zu können, damit eine Versorgungsäquivalenz in Europa voranzutreiben und

eine effiziente Nutzung des ohnehin knappen Spenderpools aus der stagnierenden Organspende zu erreichen.

Pankreastransplantation

Der Hauptnachteil der Pankreastransplantation ist die hohe Rate an Komplikationen (Thrombose, Blutung, Pankreatitis, Infektionen etc.), welche je nach Zentrum und Anzahl der jährlich durchgeführten Pankreastransplantationen zu einer Relaparotomierate zwischen 15-40% führt [Sollinger 2009, EK III; Sollinger 1998, EK III]. Deshalb wird heute die Pankreastransplantation bei Patienten gewählt, welche trotz optimaler Betreuung, Schulung und Gebrauch von Insulinpumpen und/oder kontinuierliches Glukosemonitoring nie eine gute Blutzuckerkontrolle erreichen konnten, weil das Nutzen-Risiko Verhältnis hier am größten ist, sofern sie ein vertretbares Operations-Risiko aufweisen. In Zentren mit hoher Transplantationsfrequenz konnte gezeigt werden, dass das Überleben des Pankreastransplantates nach simultaner Pankreas-Nierentransplantation annähernd identisch mit dem Nierentransplantat-Überleben ist (78% nach 1 Jahr und 67% nach 5 Jahren) [Sollinger 2009, EK III; Sollinger 1998, EK III]. Dabei wird ein Patientenüberleben von 89, 80 und 58% nach 5, 10 und 20 Jahren erreicht [Sollinger 2009, EK III; Wai 2011, EK III]. Dieses Transplantatüberleben konnte in den letzten Jahren auf ca. 85% im ersten Jahr und einem Verlust von jeweils ca. 5% in den Jahren 1-3, 3-5 und 5-10 verbessert werden.

Neben einer genauen Spenderselektion ist bei beiden Betazell-Ersatzverfahren der Transplantationserfolg von einer optimalen Organentnahme und Organkonservierung sowie der Ischämiezeit abhängig.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>6-1</p> <p>Bei allen Patienten mit Typ-1-Diabetes und (prä-)terminaler Niereninsuffizienz sollte die Möglichkeit einer kombinierten Pankreas-Nierentransplantation geprüft werden.</p> <p><i>[Gandhi 2008, EK Ia; Gandhi 2008, EK Ia; Huang 2011, EK Ib; Huurman 2007, EK Ib; Pescovitz 2009, EK Ib; Raz 2007, EK Ib; Schloot 2007, EK Ib; Walter 2009, EK Ib; Wiseman 2013, EK Ib] (starker Konsens)</i></p>	B
<p>6-2</p> <p>Bei allen Patienten mit Typ-1-Diabetes und schwerer metabolischer Instabilität mit Hypoglykämien und/oder Hypoglykämiewahrnehmungsstörung sollten zunächst die konservativen Möglichkeiten der Therapieoptimierung einschließlich technischer Hilfsmittel ausgeschöpft und bei Versagen die Optionen einer Betazellersatztherapie (Insel- oder Pankreastransplantation) geprüft werden.</p> <p><i>[Barrou 1994, EK III; Choudhary 2015, EK IV; Kendall 1997, EK III; Paty 2001, EK III; Pedersen-Bjergaard 2004, EK III; Rickels 2015, EK III] (starker Konsens)</i></p>	B

7 Therapie diabetesassoziierter Folgekomplikationen

Prävalenz diabetesassoziierter Folgeerkrankungen

Zur Prävalenz diabetesassoziierter Folgekomplikationen liegen weiterhin keine Angaben für ganz Deutschland vor. Derzeit werden in einem nationalen Projekt Daten zusammengetragen, die künftig genauere Auskunft geben sollen [Robert Koch-Institut (RKI) 2017, EK IV].

Die besten verfügbaren Daten finden sich in den Auswertungen der DMP Nordrhein. Diverse Gründe lassen aber einen Rückschluß auf absolute Zahlen nicht zu.

Die Prävalenz sowohl der diabetischen Folgekomplikationen als auch die der kardiovaskulären Begleiterkrankungen nimmt mit dem Alter deutlich zu. Von den Über-60-Jährigen weist nur noch ein Viertel keine Komorbidität auf [Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme 2016, EK III].

Diabetische Folgekomplikationen und kardiovaskuläre Begleiterkrankungen haben in den letzten 20 Jahren deutlich abgenommen. Sind sie vorhanden, hat das auch Auswirkungen auf die Lebenserwartung: So ist die Mortalitätsrate von Patienten mit Typ-1-Diabetes und Nephropathie mehr als doppelt so hoch wie bei Diabetikern ohne diese Folgekomplikation [Tamayo 2016, EK III].

Insgesamt zeigt sich eine deutliche Verschiebung hinsichtlich der dokumentierten Folgeerkrankungen. So haben sich seit 2009 die dokumentierten Retinopathien fast halbiert, ebenso sind Neuropathien deutlich seltener dokumentiert, Nephropathien hingegen haben sich fast verdoppelt. [Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme 2016, EK III; Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme 2009, EK III].

Die Themen Prävention, Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des diabetischen Fußsyndroms, der Nephropathie, Neuropathie und Retinopathie werden in separaten, interdisziplinär erstellten Nationalen VersorgungsLeitlinien ausführlich behandelt (siehe www.leitlinien.de/nvl/diabetes und Tabelle 9)*.

Tabelle 9: Leitlinien zu diabetesassozierten Folgekomplikationen bei Diabetes mellitus

Leitlinie	Link	Veröffentlichung/Gültigkeit
Diabetisches Fußsyndrom		
NVL Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen	www.leitlinien.de/nvl/diabetes/fuss-komplikationen	11/2006 Gültigkeit abgelaufen
Nephropathie		
NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter	www.leitlinien.de/nvl/diabetes/nierenerkrankungen	09/2010 Gültigkeit abgelaufen
Neuropathie inklusive diabetische Gastroparese		
NVL Diabetische Neuropathie	www.leitlinien.de/nvl/diabetes/neuropathie	08/2011, zuletzt geändert: 06/2016 Gültig bis: 31.01.2020
Retinopathie		
NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen	www.leitlinien.de/nvl/diabetes/netzhautkomplikationen	09/2015, zuletzt geändert 12/2016 Gültig bis: 30.09.2020

* Aktuell werden die sechs NVL zu Diabetes mellitus in eine Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes zusammengeführt. Die neue, zusammengeführte NVL Typ-2-Diabetes wird voraussichtlich Anfang 2019 veröffentlicht.

8 Akutkomplikationen

Diabetesasoziierte Notfälle sind bei Menschen mit Typ-1-Diabetes entweder die Folge eines Insulinmangels oder einer Insulinüberdosierung. Sowohl eine Hypo- als auch eine Hyperglykämie kann lebensbedrohlich sein.

8.1 Hypoglykämie

Die Vermeidung von Hypoglykämien ist eine der größten Herausforderungen bei der Erreichung eines möglichst normnahen Blutglukosespiegels [American Diabetes Association (ADA) 2017, EK IV; Canadian Diabetes Association 2013, EK IV]. Je niedriger der anvisierte Blutglukosebereich ist, desto häufiger treten Hypoglykämien auf (siehe Kapitel 3 Therapieziele) [DCCT Research Group 1993, EK Ib]. Hypoglykämien können bei Menschen mit Typ-1-Diabetes, wenn nicht rechtzeitig hinreichend behandelt, zu Koma, Krämpfen und sogar zum Tod führen.

Beim Nicht am Diabetes erkrankten Menschen ist ein Abfall des Blutzuckers unter 45 mg/dl (2,5 mmol/l) ohne das Auftreten von autonomen und/oder neuroglykämischen Symptomen nicht gleichbedeutend mit der Diagnose einer Hypoglykämie, da ein vergleichbar niedriger Blutzucker auch bei Gesunden im Fasten beobachtet werden kann.

8.1.1 Definition/Schweregrade

Die derzeit international gebräuchliche Einteilung der Hypoglykämien in milde und schwere Hypoglykämien ist nicht an speziellen Blutglukosewerten ausgerichtet, sondern ausschließlich an der Fähigkeit zur Selbsttherapie [DCCT Research Group 1993, EK Ib; Graveling 2009, EK III]:

Milde Hypoglykämie: die Hypoglykämie kann durch den Patienten selbstständig durch Kohlenhydrateinnahme therapiert werden.

Schwere Hypoglykämie: der Patient ist bei der Therapie der Hypoglykämie auf Fremdhilfe (z. B. durch Zugehörige oder medizinisches Personal) angewiesen.

Die Definition einer so genannten asymptomatischen, biochemischen Hypoglykämie anhand von bestimmten Blutglukosewerten ist aufgrund der individuell unterschiedlichen Reaktionen bei bestimmten Schwellenwerten problematisch und wird kontrovers diskutiert [Frier 2009, EK III; McAulay 2001, EK III]. Während die Amerikanische Diabetes-Gesellschaft (ADA) seit 2005 und das NIDDK [National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) 2016, EK IV] einen Schwellenwert von 70 mg/dl (3,9 mmol/l) empfiehlt, wird in anderen Arbeiten ein geringerer Wert vorgeschlagen [Frier 2009, EK III; Swinnen 2009, EK III].

8.1.2 Ursachen und Symptome

Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sind Hypoglykämien stets die Folge einer absoluten oder relativen Insulinüberdosierung. Ursachen für die Insulinüberdosierung können sein [Cryer 2008, EK III]:

- Insulindosierung ist zu hoch, Insulininjektion zur falschen Zeit, oder es wird die falsche Insulinsorte gespritzt
- Erniedrigte exogene Glukosezufuhr (vergessene Mahlzeiten)
- Glukoseverbrauch ist erhöht (beispielsweise nach Sport)
- Endogene Glukoseproduktion ist erniedrigt (beispielsweise nach Alkoholkonsum, bei Niereninsuffizienz)
- Insulinsensitivität ist erhöht (während der Nacht, nach verbesserter glykämischer Kontrolle, nach verbessertem körperlichen Trainingszustand)
- Insulinclearance ist erniedrigt (zum Beispiel bei Niereninsuffizienz)

Die verringerte Blutglukosekonzentration äußert sich klinisch zunächst in einer Aktivierung des autonomen Nervensystems (adrenerge Reaktion). Wenn die Blutglukosekonzentration weiter sinkt, kommt es

zu Einschränkungen der mnestischen Funktionen (Neuroglykopenische Reaktion), die bis zu Bewusstlosigkeit und Krämpfen reichen können. Die typischen Symptome einer Hypoglykämie sind in Tabelle 10 aufgeführt. Da diese Symptome unspezifisch sind, basiert die Diagnose der Hypoglykämie auf dem gleichzeitigen Vorliegen von typischen Symptomen, einer niedrigen Blutglukosekonzentration und der Verbesserung der Symptomatik infolge der Anhebung der Blutglukosekonzentration (Whipple Trias).

Tabelle 10: Typische Symptome der Hypoglykämie (mod. n. Canadian Diabetes Association 2013, EK IV; Deary 1993, EK III/LoE 3; Graveling 2009, EK III; McAulay 2001, EK III)

Autonome Symptome	Neuroglykopenische Symptome	Allgemeines Unwohlsein
Schwitzen	Gedankenflucht	Übelkeit
Zittern	Logorrhoe	Kopfschmerzen
Heißhunger	Wortfindungsstörungen	
Herzklopfen	Reizbarkeit	
	Doppelbilder und andere Sehstörungen	
	Kopfschmerzen	
	Ängstlichkeit	
	Schläfrigkeit	
	Koordinationsschwierigkeiten	
	Bewusstseins- und Handlungseinschränkung	
	Bewusstlosigkeit	
	Krämpfe	

8.1.3 Häufigkeit und Risikofaktoren

In der DCC-Studie wurden in der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie ca. 0,6 schwere Hypoglykämien pro Jahr (vs. ca. 0,2 in der Gruppe mit konventioneller Therapie) beobachtet [DCCT Research Group 1997, EK Ib]. Aufgrund des unterdurchschnittlichen Alters dieser Population und dem Ausschluss von Patienten mit häufigen Hypoglykämien unterschätzen diese Daten die tatsächliche Inzidenz von schweren Hypoglykämien [Pedersen-Bjergaard 2009, EK III]. In retrospektive und prospektive Beobachtungsstudien von nicht selektionierten Kohorten wurden 1,0-1,7 schwere Hypoglykämien pro Jahr beobachtet [Pedersen-Bjergaard 2009, EK III].

Die Inzidenz von schweren Hypoglykämien, die eine Injektion von Glukose oder Glukagon erfordern, bewegt sich in Deutschland im Rahmen von 0,1–0,4 Episoden pro Jahr [Bott 1997, EK IIb; Sämann 2005, EK IIb] und 0,96 Episoden/Jahr [Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme 2014, EK III/LoE 3]. Hinsichtlich der Vermeidung von Hypoglykämien zeigt sich zunächst die Art der Betreuung als bedeutsam: Werden die Diabetiker in einer diabetologischen Schwerpunktpraxis betreut, so ist die Chance, eine schwere Stoffwechselentgleisung zu vermeiden, um den Faktor 2,2 erhöht. Hingegen wird die Chance zur Vermeidung von Hypoglykämien durch das Vorliegen diabetischer Folgekomplikationen alleine um 36 % bzw. in Kombination mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen um 55 % reduziert. Ebenso zeigt sich, dass ein HbA1c-Wert unter 8,5% (69 mmol/mol) mit einer um 32% reduzierten Chance zur Vermeidung von Hypoglykämien einhergeht. Da bei der Stoffwechseleinstellung immer ein Kompromiss gefunden werden muss zwischen einer adäquaten glykämischen Kontrolle einerseits und hypoglykämischen Entgleisungen andererseits, könnten hier die Hypoglykämien dem Versuch einer möglichst normnahen Stoffwechseleinstellung geschuldet sein. Das Risiko für schwere Hypoglykämien ist ungleich verteilt, d. h. der Großteil der Menschen mit Typ-1-Diabetes erleidet pro Jahr keine schweren Hypoglykämien, während einige Patienten mehrmals im Jahr Fremdhilfe bei der Therapie einer Hypoglykämie benötigen [Pedersen-Bjergaard 2009, EK III; Pedersen-Bjergaard 2004, EK III].

In Studien sind mehrere Faktoren beschrieben worden, die mit einem höheren Risiko für Hypoglykämien bei Menschen mit Typ-1-Diabetes assoziiert sind. Hierzu zählen unter anderem die sich zwangsläufig ergebende C-Peptid-Negativität, eine lange Diabetesdauer, die Einstellung auf zu niedrige Glukosezielwerte und die autonome Neuropathie. Des Weiteren ist bekannt, dass Hypoglykämien per se das Entstehen weiterer Hypoglykämien begünstigen [Bott 1997, EK IIb; DCCT Research Group 1997, EK Ib; Donnelly 2005, EK IIb; Gold 1994, EK IIb; Graveling 2009, EK III; Graveling 2004, EK III; Leese 2003, EK IIb; Pedersen-Bjergaard 2004, EK III; Pedersen-Bjergaard 2003, EK IIb; Pramming 1991, EK IIb; ter Braak 2000, EK IIb].

Die so genannte Hypoglykämiewahrnehmungsstörung (Hypoglycaemia unawareness) ist ein wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten von schweren Hypoglykämien. Die Hypoglykämiewahrnehmungsstörung wird durch das Fehlen von autonomen Warnsymptomen vor dem Auftreten von neuroglykopenen Symptomen definiert [Gerich 1991, EK III]. Dieser Zustand kann unmittelbar und ohne Vorwarnung in Bewusstlosigkeit übergehen [Cranston 1994, EK III]. Das Phänomen wird als Anpassung des Körpers an eine Dauerhypoglykämie oder wiederkehrende Hypoglykämien aufgefasst [Clarke 1995, EK IIb; Geddes 2008, EK IIb]. Demnach sind rezidivierende leichte Hypoglykämien und ein niedriger HbA1c Risikofaktoren für eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung. Zur Diagnostik und Klassifikation dieser Störung werden derzeit verschiedene Ansätze diskutiert [Geddes 2007, EK IIb; Hoi-Hansen 2009, EK IIb; Pedersen-Bjergaard 2009, EK III; Vignesh 2004, EK III]. Durch die konsequente Vermeidung von Hypoglykämien kann die Hypoglykämiewahrnehmung verbessert bzw. wiederhergestellt werden [Fanelli 1993, EK IIb; Fritsche 2001, EK IIb].

In einer britischen Kohorte (n = 518) von Menschen mit Typ-1-Diabetes wurde bei ca. 20% eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung ermittelt [Geddes 2008, EK IIb]. Bei diesen Probanden wurden durchschnittlich 1,98 schwere Hypoglykämien mehr pro Jahr gezählt (0,38 vs. 2,36, nicht adjustiert). Höheres Alter und längere Diabetesdauer waren in dieser Kohorte mit einer höheren Prävalenz der Hypoglykämiewahrnehmungsstörung verbunden.

8.1.4 Morbidität/Mortalität

Die kurzfristigen Einschränkungen von Hypoglykämien auf kognitive Funktionen sind gut dokumentiert [Kodl 2008, EK III]. Bisher gibt es keine Belege, dass Hypoglykämien zu langfristigen Einschränkungen der kognitiven Funktionen bei erwachsenen Menschen mit Typ-1-Diabetes führen [Brands 2005, EK Ia; Brismar 2007, EK IIb; Jacobson 2007, EK IIb]. Allerdings sind in einer langjährigen Beobachtungsstudie fast ebenso viele Menschen mit Typ-1-Diabetes an den direkten Folgen von Stoffwechselerkrankungen verstorben, wie an Herz-Kreislauferkrankungen.

Der Einfluss von Diabetes mellitus auf das Risiko für Autounfälle wurde in zahlreichen Studien untersucht [Stork 2006, EK III]. Die Befragung von 450 deutschen Menschen mit Diabetes mellitus (davon 176 mit Typ-1-Diabetes) ergab ein sehr geringes Risiko für einen Autounfall wegen einer Hypoglykämie (0,01–0,49 Unfälle auf 100.000 km, kein signifikanter Unterschied zwischen Diabetestypen oder Therapiestrategien) [Harsch 2002, EK III].

In einer großen, britischen Beobachtungsstudie (n = 23752) wurde die Mortalität von insulinpflichtigen Menschen (schätzungsweise 94% Typ-1-Diabetes) zwischen 1972 und 1997 untersucht [Laing 1999, EK IIb]. Im Durchschnitt aller Altersgruppen wurden Hypoglykämien bei 6% der Frauen mit Typ-1-Diabetes und bei 18% der Männer mit Typ-1-Diabetes als Ursache des Todes angegeben. In der EDIC-Studie wurden innerhalb von 18 Jahren drei Todesfälle mit Sicherheit auf eine Hypoglykämie zurückgeführt [Jacobson 2007, EK IIb]. Bei insgesamt 1.355 dokumentierten Hypoglykämien mit Koma oder Krampfanfällen entspricht dies einem Mortalitätsrisiko von ca. 0,2% bei solchen Ereignissen.

Man muss jedoch davon ausgehen, dass wegen der strengeren HbA1c-Ziele der letzten 15 Jahre insbesondere ohne enge Studienüberwachung solche Unfälle, auch tödliche, deutlich häufiger stattfinden. In der Erhebung von Lind sind nach 30 Jahren Diabetesdauer Unfälle als Todesursache bei Typ-1-Diabetes ebenso häufig wie kardiovaskuläre Todesfälle oder Todesfälle als Folge von Ketoazidose und Hypoglykämien. [Lind 2014, EK IIa/LoE 2+]

In einer weiteren Untersuchung von durchschnittlich 58-Jährigen überwiegend männlichen Menschen mit Diabetes und einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 20 Jahren stieg im Vergleich zu einem HbA1c von 9% (75 mmol/mol) das Unfallrisiko um 26% je niedrigerem HbA1c-Prozentpunkt. Das höchste Unfallrisiko lag bei einem HbA1c \leq 6,9% (52 mmol/mol) [Redelmeier 2009, EK III/LoE 3].

8.1.5 Behandlung der Hypoglykämie

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>8-1</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer milden Hypoglykämie (typische Symptome und geringe Blutglukosekonzentration, Selbsttherapie möglich) sollen 15-20 g Kohlenhydrate vorzugsweise in Form von Glukose zu sich nehmen. Diese Maßnahme soll nach 15 Minuten wiederholt werden, wenn die Blutglukosekonzentration weiter gering (50–60 mg/dl (2,8–3,3 mmol/l)) bleibt.</p> <p><i>Expertenkonsens nach [American Diabetes Association (ADA) 2017, EK IV; Canadian Diabetes Association 2013, EK IV] (starker Konsens)</i></p>	A
<p>8-2</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer schweren Hypoglykämie (Selbsttherapie nicht möglich), die bei Bewusstsein sind, sollen 30 g Kohlenhydrate in Form von Glukose verabreicht werden. Diese Maßnahme soll nach 15 Minuten wiederholt werden, wenn die Blutglukosekonzentration weiter gering (50–60 mg/dl (2,8–3,3 mmol/l)) bleibt.</p> <p>(Zum weiteren Vorgehen Hintergrundtext beachten)</p> <p><i>Expertenkonsens nach [American Diabetes Association (ADA) 2017, EK IV; Canadian Diabetes Association 2013, EK IV] (starker Konsens)</i></p>	A
<p>8-3</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer schweren Hypoglykämie (Selbsttherapie nicht möglich), die bewusstlos sind, sollen mindestens 50 ml 40%ige Glukose im Bolus i.v. oder alternativ (wenn intravenöser Zugang nicht verfügbar ist) 1 mg Glukagon i.m. oder s.c. erhalten.</p> <p><i>Expertenkonsens nach [American Diabetes Association (ADA) 2017, EK IV; Canadian Diabetes Association 2013, EK IV] (starker Konsens)</i></p>	A
<p>8-4</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes und ihre An- und Zugehörigen oder primären Betreuungspersonen sollten über die Anwendung der Glukagonspritze und anderer Sofortmaßnahmen bei einer Hypoglykämie aufgeklärt werden.</p> <p><i>Expertenkonsens nach [Haak 2009, EK IV] (starker Konsens)</i></p>	B

Hintergrund zu den Empfehlungen 8-1 bis 8-3

Die Therapie einer Hypoglykämie besteht in der Gabe von Kohlenhydraten, abhängig vom Schweregrad in unterschiedlicher Dosierung und Applikationsform. Der Nutzen dieser Maßnahmen ist direkt beobachtbar und bedarf daher keines Nachweises in klinischen Studien (All-or-None-Prinzip). Die in Tabelle 11 aufgeführten Therapiemaßnahmen, insbesondere Mengenangaben, basieren auf einem Expertenkonsens. Hinsichtlich der angegebenen Kohlenhydratmengen ist zu beachten, dass diese individuell angepasst werden können. Dies gilt insbesondere bei geschulten Menschen mit Typ-1-Diabetes. Bei klinischer Einschätzung der Hypoglykämie als Notfall ist eine umgehende stationäre Einweisung anzustreben.

Tabelle 11: Therapiemaßnahmen bei hypoglykämischen Menschen mit Typ-1-Diabetes

Milde Hypoglykämie	Schwere Hypoglykämie	
Therapie durch Patienten möglich	Patient ist bei Bewusstsein aber Therapie nicht mehr durch Patienten möglich	Bei Bewusstlosigkeit
		ohne i.v.-Zugang (z. B. Familie/Fremde)
20 g Kohlenhydrate (vorzugsweise Glukose, auch z. B. 200 ml Fruchtsaft möglich)	30 g Kohlenhydrate (Glukose)	mit i.v.-Zugang
		1 mg Glukagon i.m. oder s.c. (CAVE: Erbrechen und Aspirationsgefahr)
		50 ml 40%ige Glukose* im Bolus i.v.
Nach 15 Minuten Blutglukose messen und bei weiterhin geringer (50–60 mg/dl (2,8–3,3 mmol/l) Blutglukosekonzentration Therapie wiederholen.		Bei fehlendem Ansprechen nach spätestens 5 Minuten Therapie wiederholen
Nach erfolgreicher Therapie Mahlzeit oder Snack einnehmen, um wiederkehrende Hypoglykämie zu vermeiden.		Nach erfolgreicher Therapie Mahlzeit oder Snack einnehmen, um wiederkehrende Hypoglykämie zu vermeiden.

Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung kann eine spezifische strukturierte Schulung angeboten werden (siehe Kapitel 4.4 Schulung/strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme).

Hintergrund zu Empfehlungen 8-4

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens und orientiert sich an einer existierenden Leitlinie [Haak 2009, EK IV]. Da der Erfolg bzw. patientenrelevante Nutzen der empfohlenen Aufklärungsmaßnahmen derzeit unklar ist, wurde die Empfehlung mit einem schwachen Empfehlungsgrad versehen. Die Schulung der Zugehörigen sollte durch medizinisches Fachpersonal erfolgen. Im Rahmen der Schulung sollte den Zugehörigen die Angst vor dem Einsatz der Glukagonspritze genommen werden.

8.2 Diabetische Ketoazidose

Die diabetische Ketoazidose (DKA) ist eine Stoffwechselentgleisung aufgrund eines absoluten oder relativen Insulinmangels und konsekutiver Verstoffwechselung von Fettsäuren, die mit oder ohne hyperosmolarer Diurese und somit auch ohne massive Hyperglykämie entstehen kann. Das Spektrum der Symptomatik reicht von einer leichten ketoazidotischen Stoffwechselentgleisung bis hin zur schwersten diabetischen Ketoazidose mit diabetischem Koma. Es wird empfohlen, dass Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus über Teststreifen zur Messung der Ketonkörper im Urin oder im Blut (sofern ein geeignetes Messgerät hierfür vorhanden ist) verfügen und im Umgang mit diesen sowie der Interpretation der Messwerte geschult sind.

* bzw. 25ml 40%ige Glukose

8.2.1 Ursachen der diabetischen Ketoazidose

Die diabetische Ketoazidose tritt im klinischen Alltag auf bei:

- Nicht erkannter Erstmanifestation eines Typ-1-Diabetes mellitus;
- Unterbrechung einer laufenden Insulintherapie;
- Unterbrechung der Insulingabe bei Insulinpumpentherapie;
- Akuten, schwere Erkrankungen, die mit einer gesteigerten, katabolen Verstoffwechselung und erhöhtem Insulinbedarf einhergehen.

Als häufigste Ursachen der diabetischen Ketoazidose bei bekanntem Typ-1-Diabetes gelten eine nicht angemessene Insulintherapie (z. B. nach Operationen) und fieberhafte Infektionen (Harnwegsinfekt, Pneumonie, GI-Trakt) [Kitabchi 2009, EK IV]. Weitere wesentliche Begleiterkrankungen, die eine Ketoazidose auslösen können, sind z. B. Pankreatitis, Hyperthyreose, Myokardinfarkt oder zerebrovaskuläre Unfälle. Eine Ketoazidose kann jedoch auch durch Arzneimittelleinnahme (z. B. Diuretika, Kortikosteroide) ausgelöst werden [Canadian Diabetes Association 2013, EK IV; Kitabchi 2009, EK IV].

8.2.2 Biochemische Definition und Verdachtsdiagnose

Die diabetische Ketoazidose ist biochemisch definiert durch:

- Blutglukose > 250 mg/dl (13,9 mmol/l)* und
- Ketonämie und/oder
- Ketonurie arteriellen pH < 7,35 oder
- venösen pH < 7,3-Serum-Bikarbonat < 270 mg/dl (15 mmol/l)

Die Verdachtsdiagnose „Ketoazidose“ ist zu stellen, wenn eine persistierende Hyperglykämie > 250 mg/dl (13,9 mmol/l) in Verbindung mit einer Ketonurie nachgewiesen wird, insbesondere wenn dieser Befund durch entsprechende klinische Symptome (siehe 8.2.3 Symptome) begleitet wird oder eine Begleiterkrankung vorliegt. Zur Bestätigung der Diagnose sind weitere Laboruntersuchungen erforderlich (siehe 8.2.4 Laborchemische Diagnostik).

8.2.3 Symptome

Die klinischen Symptome bei einer Ketoazidose sind nicht immer eindeutig [Canadian Diabetes Association 2013, EK IV]. Klinisch führend kann das auslösende Krankheitsbild sein (z. B. Infektion, Myokardinfarkt, Schlaganfall). Die Klinik kann aber auch sehr blande sein, z. B. bei Unterbrechung der Insulinzufuhr beim Insulinpumpenträger. Die Ausprägung der klinischen Symptome korreliert mit dem Schweregrad der Ketoazidose (siehe Tabelle 13). Häufig klinisch führend sind Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen. Eine Ketoazidose mittleren Schweregrades ist bereits mit einer Einschränkung des Bewusstseins verbunden (Schläfrigkeit), schwere Ketoazidosen können mit einem Bewußtseinsverlust einhergehen.

* Für das Vorliegen einer diabetischen Ketoazidose werden international unterschiedliche Blutglukosegrenzwerte definiert. Der Grenzwert von 250 mg/dl (13,9 mmol/l) basiert auf dem Konsens der Autorengruppe. Da die klinischen Auswirkungen von hohen Blutglukosewerten stark variieren können, sollten die Blutglukosewerte auf der Grundlage des klinischen Bildes beurteilt werden. Eine einmalige Blutzuckermessung von mehr als 250 mg/dl (13,9 mmol/l) ohne entsprechende Begleitparameter ist noch keine Ketoazidose.

Tabelle 12: Symptome der diabetischen Ketoazidose

Nach [Canadian Diabetes Association 2013, EK IV; Haak 2009, EK IV; Kitabchi 2006, EK IV]

Gastrointestinale Symptome	Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen bis zur so genannten Pseudoperitonitis.
Zeichen der Dehydratation	Symptome der Dehydratation sind: trockene Mundhöhle, abhebbare Hautfalten, Muskelkrämpfe (Waden, Bauch), weiche Bulbi, Blutdruckabfall, Polyurie (primär), Oligo-Anurie (sekundär) Ursächlich ist die osmotische Diurese aufgrund der erhöhten Blutglukosekonzentration (bis zu 100–200 g Glukose/Tag!), die zu einem deutlichen Flüssigkeitsverlust führt. Durch diesen kann es in der Folge zu Mikrozirkulationsstörungen und auch zu Hyperviskosität mit thrombotischen Ereignissen führen.
Respiratorische Symptome	Das klinische Charakteristikum der schweren Entgleisung ist die metabolische Azidose, die respiratorisch kompensiert wird. Um eine Azidose mit pH-Werten von 7,1 und weniger zu kompensieren, fällt der Kohlendioxidpartialdruck der Blutgasanalyse ab bis auf 15 mmHg. Die stark vertiefte, normofrequente oder leicht beschleunigte Atmung heißt „Kussmaul-Atmung“. Die Ausatemluft riecht nach Azeton, dem typischen, fruchtigen Geschmack bei der Ketoazidose.
Bewusstseinsveränderungen	Während der Bewußtseinszustand bei einer leichten Ketoazidose nicht eingeschränkt ist, ist eine Ketoazidose mittleren Schweregrads mit Bewusstseins Einschränkungen (Schläfrigkeit) verbunden. Patienten mit schwerer diabetischer Ketoazidose sind stuporös oder komatös.

8.2.4 Laborchemische Diagnostik

Folgende Laborparameter sollen unter Verwendung qualitätskontrollierter Laborstandards bei Verdacht auf eine diabetische Ketoazidose initial bestimmt werden: Blutglukose und Ketonkörper im Urin oder im Blut.

Sind diese Werte pathologisch, sollen eine arterielle oder venöse Blutgasanalyse durchgeführt und Kaliumspiegel, Serum-Kreatinin, Blutbild und das CRP bestimmt werden, da sie entscheidend das Therapieregime mitbestimmen. Im ambulanten Bereich ist hierzu eine eilige stationäre Einweisung zu veranlassen. Bei Verdacht auf Infektionen sollten Bakterienkulturen (z. B. Blut, Urin, Rachen) angelegt werden.

Eine erweiterte Diagnostik soll jeweils in Abhängigkeit der Begleiterkrankungen im Rahmen der Ursachenforschung erfolgen.

8.2.5 Schweregrade der diabetischen Ketoazidose

Die Einteilung der diabetischen Ketoazidose in drei Schweregrade erfolgt nach der Klassifizierung der American Diabetes Association (ADA) (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Schweregrade der diabetischen Ketoazidose

Nach ADA 2006 [Kitabchi 2009, EK IV]

Parameter	Schweregrade		
	leicht	Mittel	schwer
pH	< 7,3	≤ 7,2	≤ 7,1
Bikarbonat	< 270 mg/dl (15 mmol/l)	≤ 180 mg/dl (10 mmol/l)	< 90 mg/dl (5 mmol/l)

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>8-5</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes und dem klinischen Verdacht auf eine mittlere oder schwere diabetische Ketoazidose sollen umgehend stationär eingewiesen werden.</p> <p>Sie sollen in der Klinik auf der Grundlage eines detaillierten schriftlichen Behandlungsplans versorgt werden.</p> <p><i>[Bull 2007, EK IIb] (starker Konsens)</i></p>	<p>A</p>
<p>8-6</p> <p>Die Überwachung von Menschen mit Typ-1-Diabetes, die wegen einer diabetischen Ketoazidose behandelt werden, soll unter intensivmedizinischen Bedingungen erfolgen.</p> <p>Während der Behandlung der schweren Ketoazidose sollen klinische Beurteilung und Monitoring mindestens stündlich erfolgen.</p> <p><i>Expertenkonsens nach [Canadian Diabetes Association 2013, EK IV] (starker Konsens)</i></p>	<p>A</p>
<p>8-7</p> <p>Die diabetische Ketoazidose soll nach folgenden Therapieprinzipien behandelt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kreislaufstabilisierung mit initialer Volumengabe von 1 l in der ersten Stunde mit isotoner Lösung (0,9% NaCl); • dann weiterer Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich in Abhängigkeit von Alter, Größe, Gewicht und etwaigen Begleiterkrankungen (Gesamtflüssigkeitszufuhr kann bis zu 6 l/24 h und mehr bei einem 70 kg schweren Patienten betragen, Beispiel s. u.); • Substitution von Kalium bereits im Normbereich in Abhängigkeit vom Schweregrad der Ketoazidose durch Zugabe von 40 mval Kaliumchlorid pro 1 000 ml NaCl 0,9%, Beispiel s. u.; • langsame Normalisierung der Blutglukose durch „Niedrig-Dosis-Insulin“ (siehe Tabelle 15); • Ausgleich von Azidose und Ketose (Gabe von Bicarbonat nur bei pH-Wert < 7,0 und dann bis zu einer Korrektur bis 7,1); • Vermeidung von Therapiekomplikationen (Hypokaliämie, Hirn-ödem); • Diagnose und Therapie der auslösenden Ursachen der DKA. <p><i>Expertenkonsens nach [Joint British Diabetes Societies for inpatient care (JBDS-IP) 2013, EK IV] (starker Konsens)</i></p>	<p>A</p>

Tabelle 14: Beispiel eines Infusionsplans zur Substitution von Flüssigkeit und zum Ausgleich des Kaliummangels

Infusionslösung	Menge und Zeitraum
0,9% NaCl 1 000 ml	1 000 ml über 1 Stunde
0,9% NaCl 1 000 ml mit Kaliumchlorid	1 000 ml über die nächsten 2 Stunden
0,9% NaCl 1 000 ml mit Kaliumchlorid	1 000 ml über die nächsten 2 Stunden
0,9% NaCl 1 000 ml mit Kaliumchlorid	1 000 ml über die nächsten 4 Stunden
0,9% NaCl 1 000 ml mit Kaliumchlorid	1 000 ml über die nächsten 4 Stunden
0,9% NaCl 1 000 ml mit Kaliumchlorid	1 000 ml über die nächsten 6 Stunden
Kaliumspiegel in den ersten 24 Stunden (mmol/l)	Kaliumzugabe pro 1 000 ml Infusionslösung (mval/l)
Höher als 5,5	keine Zugabe
3,5-5,5	40
Unter 3,5	ggf. zusätzlich orale Gabe von Kalium
Nach 12 Stunden ist die Herzkreislauftsituation zu beurteilen und die Flüssigkeitszufuhr entsprechend anzupassen.	

Hintergrundtext zu Empfehlung 8-5

Die Einweisung in die Klinik soll abhängig von der klinischen Symptomatik und der Höhe der Blutglukose sowie der Ketonurie erfolgen. Bei Verdacht auf eine leichte Ketoazidose kann in Abhängigkeit der Möglichkeiten und der Adhärenz der Betroffenen auch eine ambulante Behandlung stattfinden. Als unbedingt erforderlich wird eine Einweisung bei dem klinischen Verdacht auf eine mittlere oder schwere Ketoazidose eingeschätzt.

Aufgrund der Komplexität der Behandlung der diabetischen Ketoazidose ist ein detaillierter schriftlicher Behandlungsplan unter Berücksichtigung von Schweregrad und potenziellen Komplikationen anzulegen. In einer amerikanischen Beobachtungsstudie ergaben sich Hinweise, dass die Einführung eines festen Behandlungsplanes für erwachsene Menschen mit Diabetes (Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes) die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus reduziert und die Zeit bis zur Überwindung von Anionenlücke und Abbau der Ketonkörper („Time to Keton clearance“) verringert, ohne das Risiko für Hypoglykämien zu erhöhen [Bull 2007, EK IIb].

Hintergrund zu Empfehlung 8-6

Die intensivmedizinische Überwachung während der Behandlung einer diabetischen Ketoazidose sollte routinemäßig durch ein Monitoring folgender Parameter unter Verwendung eines Überwachungsbogens erfolgen:

- Halbstündlich: Blutdruck, Herzfrequenz
- Stündlich: Blutzucker, Blutgasanalyse mit pH-Wert, Bicarbonat, Base excess, Natrium, Kalium, Glasgow Coma Scale

Bei Gastroparese sollte eine Magensonde gelegt werden, da Aspirationsgefahr besteht.

Die ADA benennt als Kriterien für die Überwindung der Ketoazidose eine Blutglukosewert < 200 mg/dl (11,1 mmol/l), Serum Bikarbonat \geq 324 mg/dl (18 mmol/l) und einen venösen pH-Wert > 7,3. Das engmaschige Monitoring sollte grundsätzlich erst dann beendet werden, wenn die unmittelbare Gefährdung des Patienten durch die Entgleisung gebannt ist. Eine schnelle Normalisierung der Blutglukosewerte stellt für sich keinen Therapieerfolg dar, sondern birgt im Gegenteil die Gefahr, ein Hirnödem zu verursachen, (insbesondere bei Kindern Haak 2009, EK IV).

Hintergrund zu Empfehlung 8-7

Die Therapie der diabetischen Ketoazidose besteht aus der Stabilisierung der Vitalfunktionen, der Rehydrierung mittels adäquatem Flüssigkeits- und Elektrolytersatz sowie der langsamen Normalisierung der Blutglukosekonzentration mittels Volumensubstitution und parenteraler, dosissicherer Insulinsubstitution unter engmaschiger Verlaufskontrolle. Darüber hinaus sollen auslösende Faktoren identifiziert und therapiert werden (z. B. Infektionen). Die Normalisierung der diabetischen Ketoazidose sollte grundsätzlich über einen längeren Zeitraum (ca. 24–36 Stunden) erfolgen, da eine zu schnelle Wiederherstellung des normalen Stoffwechsels mit Gefahren (z. B. Hirnödemen) verbunden ist. Von entscheidender Bedeutung ist die Flüssigkeitszufuhr. Die niedrigdosierte Gabe von Insulin dient zunächst der Hemmung von Lipolyse und Glukoneogenese. Zur Flüssigkeitssubstitution wird 0,9% Kochsalzlösung empfohlen.

Tabelle 15: Grundzüge der Therapie der diabetischen Ketoazidose (Joint British Diabetes Societies for inpatient care (JBDS-IP) 2013, EK IV)

1	Legen eines Zugangs: peripherer Zugang oder zentraler Venenkatheter (abhängig vom Alter, Schwere der Entgleisung, Vorliegen von Begleiterkrankungen).								
2	<p>Rehydrierung (ggf. ZVD-gesteuerte Volumenzufuhr) mit 0,9 % NaCl*.</p> <p>In Abhängigkeit von Herz- und Nierenfunktion bis zu 1–2 l 0,9 % NaCl in 60 min.; weitere Infusionsgeschwindigkeit zwischen 250–500 ml/Std.</p> <p>Der gesamte Bedarf liegt bei etwa 5–10 l oder ca. 15% des Körpergewichts, in Einzelfällen auch darüber.</p>								
3	<p>Blutglukosesenkung</p> <p>Insulingabe immer intravenös über Perfusor (0,05–0,1 U/kg KG/h i.v.)</p> <p>Zielwerte für die Blutglukosesenkung</p> <p>Abfall der Blutglukosekonzentration pro Stunde um 50–100 mg/dl (5,6–2,8 mmol/l). Nicht tiefer als 250 mg/dl (13,9 mmol/l) während der ersten 24 h senken, um ein Hirnödem zu vermeiden (dies gilt besonders bei schweren Ketoazidosen).</p> <p>Ab 300 mg/dl (16,7 mmol/l) Infusion von Glukose 10% zur Vermeidung eines zu raschen Blutglukoseabfalls und wegen intrazellulären Glukosebedarfs. Die Infusionsgeschwindigkeit richtet sich nach der Blutglukose.</p>								
4	<p>Kaliumgabe:</p> <p>Wichtig: Kaliumspiegel beachten, bei subnormalem Kaliumspiegel erst Kaliumgabe, dann Insulingabe, ansonsten Risiko von Herzrhythmusstörungen.</p> <p>Die Kaliumsubstitution richtet sich nach folgendem Schema:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kaliumspiegel in den ersten 24 Stunden (mmol/l)</th> <th>Kaliumzugabe pro 1 000 ml Infusionslösung (mval/l)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Höher als 5,5</td> <td>keine Zugabe</td> </tr> <tr> <td>3,5–5,5</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>Unter 3,5</td> <td>ggf. zusätzlich orale Gabe von Kalium</td> </tr> </tbody> </table> <p>Solange kein Insulin oder Bikarbonat gegeben wurde, ist die Kaliumsubstitution problemlos. Mit der Gabe von Insulin kann Kalium sehr rasch fallen, so dass eine adäquate Substitution nicht mehr möglich ist. Der Insulinperfusor sollte dann gestoppt werden, bis sich das Kalium wieder im normalen Bereich befindet.</p>	Kaliumspiegel in den ersten 24 Stunden (mmol/l)	Kaliumzugabe pro 1 000 ml Infusionslösung (mval/l)	Höher als 5,5	keine Zugabe	3,5–5,5	40	Unter 3,5	ggf. zusätzlich orale Gabe von Kalium
Kaliumspiegel in den ersten 24 Stunden (mmol/l)	Kaliumzugabe pro 1 000 ml Infusionslösung (mval/l)								
Höher als 5,5	keine Zugabe								
3,5–5,5	40								
Unter 3,5	ggf. zusätzlich orale Gabe von Kalium								

* die Gabe von 0,45%igem NaCl-Lösung wird im Gegensatz zur Leitlinie der ADA [Kitabchi 2006] auch bei Hyponatriämie nicht grundsätzlich empfohlen. Eine Hyponatriämie sollte nur sehr langsam gesenkt werden (ca. 1 mmol/l Natrium/Stunde), 0,45%ige NaCl-Lösung ist nicht erforderlich.

5	Nur im Ausnahmefall: Bikarbonatgabe Bikarbonatgabe ist die Ausnahme und nicht die Regel bei Vorliegen einer Ketoazidose. Gabe nur bei pH < 7,0, als 8,4% Natriumbicarbonat, 50 mmol über eine Stunde (um einen Wasserstoff-Kalium-Shift nicht zu sehr zu beschleunigen). Gepuffert wird nur bis zu einem pH von 7,1.
6	Ursachenforschung der Entgleisung und spezifische Therapie (Antibiose, Heparinungen etc.).

8.2.6 Studienergebnisse zur Therapie der diabetischen Ketoazidose

Die Therapieempfehlungen zu den hyperglykämischen Stoffwechselentgleisungen bei Typ-1-Diabetes basieren überwiegend auf pathophysiologischen Überlegungen und unmittelbar beobachtbaren Wirksamkeitsbelegen. Es liegen Studien zum Vorteil einer niedrig dosierten Insulintherapie gegenüber einer hoch dosierten Insulintherapie [Heber 1977, EK Ib; Kitabchi 1976, EK Ib] vor. Die Datenlage zum Nutzen eines initialen Bolus bei der Insulinsubstitution ist unzureichend für eine zuverlässige Beurteilung [Butkiewicz 1995, EK IIb; Fort 1980, EK IIa; Kitabchi 2008, EK Ib; Lindsay 1989, EK Ib]. In mehreren RCTs wurde eine Insulintherapie s.c. mit kurzwirksamen Insulinanaloga (Lispro, Aspart, Glulisin) mit der Insulintherapie i.v. mit Normalinsulin verglichen [Della Manna 2005, EK Ib; Ersoz 2006, EK Ib; Mazer 2009, EK III; Umpierrez 2004, EK Ib; Umpierrez 2009, EK Ib; Umpierrez 2004, EK Ib]. In diesen Studien ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Therapieschemata bzgl. Dauer bis zur Beherrschung der Ketoazidose, Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, Hypoglykämiehäufigkeit und Insulinverbrauch. Auf den Nachweis einer Nichtunterlegenheit waren diese Studien nicht angelegt, so dass gegenwärtig eine äquivalente oder überlegene Wirksamkeit der Insulintherapie s.c. mit kurzwirksamen Insulinanaloga nicht belegt ist.

In einigen, teilweise randomisierten, kontrollierten Studien zeigten sich keine Vorteile für eine Therapie mit Bikarbonat bei schwerer diabetischer Ketoazidose [Gamba 1991, EK Ib; Hale 1984, EK IIa; Morris 1986, EK Ib; Viallon 1999, EK IIb]. Daher sollte Bikarbonat nur in vital bedrohlichen Situationen gegeben werden.

8.2.7 Hirnödem bei diabetischer Ketoazidose

Das Hirnödem stellt eine bei Erwachsenen im Gegensatz zu Kindern noch seltener auftretende, schwerwiegende Komplikation in der Stoffwechselkrise dar [Kitabchi 2008, EK III]. Mitverursachend ist ein zu schneller Ausgleich der Hypovolämie bzw. der Hyperglykämie mit Verschiebungen osmotisch aktiver Substanzen nach intrazellulär. Die genauen pathophysiologischen Mechanismen des ketoazidotischen Hirnödems sind nicht geklärt [Levin 2008, EK III]. Es besteht unmittelbare Lebensgefahr. Im Folgenden werden die Grundzüge der Diagnostik und Therapie [Chiasson 2003, EK IV; Kitabchi 2009, EK IV; Kitabchi 2006, EK IV; Magee 2001, EK IV] dargestellt.

8.2.8 Früherkennung

Die Früherkennung ist geboten durch eine engmaschige Erhebung des neurologischen Status (Pupillenweite, Pupillenlichtreflex, Reflexstatus, Atemfrequenz/-muster).

8.2.9 Klinische Zeichen des Hirnödems

Klinische Zeichen eines Hirnödems bei der Behandlung einer diabetischen Ketoazidose sind:

- Kopfschmerzen;
- Erbrechen;
- Desorientiertheit, aggressives Verhalten;
- Veränderung der Vitalzeichen;
- Änderung der Pupillenweite;
- Auftreten zerebraler Krämpfe.

8.2.10 Bildgebende Diagnostik

Kraniale Computertomographie und/oder Magnetresonanztomographie.

8.2.11 Therapie des Hirnödems

Die Gabe von Mannitol oder hyberbarer Kochsalzlösung; Barbituratgaben (z. B. Thiopental) und Hyperventilation sollte aufgrund schwerer Nebenwirkungen (Kardiodepression, Infektionsraten) und nicht gesichertem Nutzen nur als Mittel letzter Wahl erfolgen [Chiasson 2003, EK IV; Kitabchi 2009, EK IV; Kitabchi 2006, EK IV; Magee 2001, EK IV].

8.3 Hyperosmolares Hyperglykämisches Syndrom

Das Hyperosmolare Hyperglykämische Syndrom (HSHS) unterscheidet sich von der diabetischen Ketoazidose dadurch, dass keine signifikante Hyperketonämie vorliegt ($< 54 \text{ mg/dl}$ (3 mmol/l)), eine meist sehr ausgeprägtere Hyperglylämie besteht ($> 540 \text{ mg/dl}$ (30 mmol/l)) und eine ausgeprägte lebensbedrohliche Hypovolämie und Hyperosmolarität (Serumosmolarität 320 mosmol/kg oder mehr) im Vordergrund stehen. Ein Mischbild von HHS und Diabetischer Ketoazidose ist möglich. Das HHS tritt häufiger bei Menschen mit Typ-2-Diabetes auf, kommt aber auch bei Typ-1-Diabetes vor. Es erfordert eine Überwachung auf Intensivstation. Gegenüber der diabetischen Ketoazidose fehlen Ketonurie und Ketoanämie oder sind gering ausgeprägt (Serum Hydroxybutyrat $1 \pm 0,2 \text{ mmol/l}$, $\text{pH} > 7,3$) während die Hyperglykämie ($> 600 \text{ mg/dl}$ ($33,3 \text{ mmol/l}$)) und die Hyperosmolarität ($> 320 \text{ mOsm/kg}$) deutlicher ausgeprägt sind [Canadian Diabetes Association 2013, EK IV; Kitabchi 2009, EK IV].

Die Therapieziele des HHS sind: Normalisierung der Osmolarität, Ersetzen des Flüssigkeit und Elektrolytmangels und Normalisierung der Blutglucose sowie die Verhinderung thromboembolischer Komplikationen, des Hirnödems und der zentralen pontinen Myelinolyse.

Die Therapie des HSS unterscheidet sich von der Therapie der diabetischen Ketoazidose dadurch, dass bei fehlender Ketonämie ($< 18 \text{ mg/dl}$ (1 mmol/l)) zunächst kein Insulin gegeben werden sollte. Der Volumenersatz mit 0,9% Kochsalzlösung führt in der Regel allein zu einer langsamen Blutzuckersenkung. Durch einen noch langsameren hypotonen Flüssigkeitserersatz mit 0,45%iger Kochsalzlösung sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn die Osmolarität trotz adaequater positiver Volumenbilanz nicht abfällt. Die Natrium-Konzentration sollte nicht schneller als 180 mg/dl (10 mmol/l) in 24 h fallen. Der Blutzucker sollte nicht mehr als 90 mg/dl (5 mmol/l) pro h fallen. Fällt der Blutzucker nicht mehr durch die i.v.-Flüssigkeitsgabe oder wenn eine Ketonnämie $> 18 \text{ mg/dl}$ (1 mmol/l) vorliegt soll mit einer $0,05 \text{ IE/kg/h}$ Insulininfusion begonnen werden. [Kitabchi 2009, EK IV]. Die Kaliumsubstitution entspricht der bei diabetischer Ketoazidose. [Joint British Diabetes Societies for inpatient care (JBDS-IP) 2012, EK IV; Nyenwe 2011, EK IV/LoE 4].

9 Kontrollen in der Behandlung

Kontrollen in der Behandlung des Typ-1-Diabetes sind zum einen zur Überprüfung der Stoffwechseleinstellung erforderlich. Dazu gehören die Blutglukose(selbst-)messung und die Messung des HbA1c-Wertes. Weiterhin ist eine klinische Kontrolle der Spritzstellen unabdingbar, um entsprechende Veränderungen rechtzeitig zu erkennen.

Zum anderen sind Früherkennungsuntersuchungen in Bezug auf Risikofaktoren für diabetesassoziierte Folgeerkrankung und die direkte Untersuchung auf diabetesassoziierte Folgeerkrankungen notwendig, um frühzeitig entsprechende Maßnahmen zu ergreifen. Bei sehr guter Stoffwechseleinstellung und Fehlen von Risikofaktoren können ggf. längere Zeiträume vereinbart werden als bei schlechter Stoffwechseleinstellung. Die folgenden Empfehlungen sind demzufolge als Richtwerte aufzufassen.

9.1 Kontrolle der Stoffwechseleinstellung

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
9-1a Menschen mit Typ-1-Diabetes sollten mindestens 4-mal täglich (vor dem Essen und vor dem zu Bett gehen) eine Blutglukoseselbstmessung durchführen. <i>[DAFNE Study Group 2002, EK Ib; DCCT Research Group 1991, EK Ib; Mühlhauser 1987, EK IIa; Sämann 2005, EK IIb] (starker Konsens)</i>	B
9-1b Blutglukosemessungen können in vielen, jedoch nicht in allen Fällen durch die interstitielle Glukosemessung ersetzt werden. <i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i>	Statement
9-2 Häufigere tägliche Blutglukoseselbstmessungen sind unter anderem in folgenden Situationen angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> • vor, evtl. während und nach intensiver körperlicher Bewegung/Sport zur Vermeidung von Hypoglykämien; • nach einer Hypoglykämie; • bei Krankheit (u.a. bei dadurch erforderlicher Glukokortikoidgabe); • bei geplanter Schwangerschaft und während der Schwangerschaft; • vor aktiver Teilnahme am Straßenverkehr und bei längerer Teilnahme auch zwischendurch; • auf Reisen. <i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i>	Statement

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>9-3</p> <p>Folgende Maßnahmen zur Kontrolle der Stoffwechseleinstellung sollten alle drei Monate erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung des HbA1c-Wertes, • Besprechung der Blut- bzw. interstitiellen Glukoseselbstmessungen und Insulinanpassungen. <p><i>Expertenkonsens, [DCCT Research Group 1993, EK Ib; Nathan 2005, EK IIb; White 2008, EK III] (starker Konsens)</i></p>	<p>B</p>
<p>9-4</p> <p>Mit Betroffenen, die eine kontinuierliche Glukosemessung (CGSM, FGM) durchführen kann ein individuell festzulegender Zielbereich vereinbart werden. Die prozentuale Zeit, die in diesem Zielbereich zugebracht werden sollte, kann als eigenständiger Parameter der Stoffwechselkontrolle erfasst werden (Zeit im Zielbereich, Time in Range, TIR).</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	<p>O</p>
<p>9-5</p> <p>Die Ergebnisse der Eigenmesswerte sollten auf Vorhandensein und Plausibilität in der Regel vierteljährlich geprüft werden.</p> <p>Betroffenen sollte die Möglichkeit gegeben werden, diese mit dem Behandlungsteam regelmäßig zu reflektieren.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	<p>B</p>

Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 9-1 und Statement 9-2

Die Stoffwechselselbstkontrolle ist für ein tägliches selbstverantwortliches Management des Diabetes unerlässlich zur präprandialen Ermittlung der erforderlichen Insulindosis, zur Insulindosisanpassung, zur Vermeidung von Hypo- und Hyperglykämien sowie zur Bewältigung von speziellen Situationen wie Sport und Reisen und Sondersituationen wie Krankheit oder auch krankheitsbedingte Krankenhausaufenthalte. Dabei richtet sich die Häufigkeit der Messungen nach der gewählten Therapieform und der aktuellen Stoffwechselsituation. Höhere tägliche Messfrequenzen können zu einer Verbesserung der glykämischen Kontrolle führen, wenn sie mit den entsprechenden Konsequenzen bezüglich der Insulindosis und der Glukosezufuhr verbunden sind.

Für den Nutzen der Blutglukoseselbstmessung bei erwachsenen Menschen mit Typ-1-Diabetes wurden in einem HTA-Bericht keine ausreichenden direkten Belege aus randomisierten kontrollierten Studien identifiziert [Coster 2000, EK Ia]. Die dort ausgewerteten Studien hatten eine geringe Fallzahl (max. 38), untersuchten verschiedene Therapieschemata in der Interventionsgruppe und wiesen eine schlechte Berichtsqualität auf [Gordon 1991, EK Ib; Terent 1985, EK Ib; Worth 1982, EK Ib].

Studien, die den Effekt der Anwendung einer zusätzlichen, teilweise alternativen kontinuierlichen Messung der Gewebeglukose weisen neben eventuell auch langfristig möglichen Verbesserungen der angestrebten Reduktion von Hypoglykämien als primäres Therapieziel auf ein aktuell noch nicht etabliertes neues Ziel, die „Zeit in einem vordefinierten Zielbereich“ („Time in Range“, TiR) hin. [Haak 2017, LoE 1-]

Die Empfehlung für die Blutglukoseselbstmessung bei erwachsenen Menschen mit Typ-1-Diabetes beruht auf den Ergebnissen der DCC-Studie sowie den Studien zu Schulungsprogrammen für Menschen mit Typ-1-Diabetes in Verbindung mit einer intensivierten Insulintherapie [DAFNE Study Group 2002, EK Ib; DCCT Research Group 1991, EK Ib; Mühlhauser 1987, EK IIa; Sämann 2005, EK IIb]. In diesen Studien war die Blutglukoseselbstmessung Bestandteil der intensivierten Insulintherapie und entsprechenden Schulungsmaßnahmen. Die Blutglukoseselbstmessung wird deshalb als notwendige Bedingung betrachtet, um einerseits die in diesen Studien beobachteten positiven Effekte (verbesserte glykämische Kontrolle, geringeres Risiko für diabetesassoziierte Folgekomplikationen) zu erreichen und andererseits die negativen Effekte (Hypoglykämien) zu verhindern [American Diabetes Association (ADA) 2017, EK IV; Canadian Diabetes Association 2013, EK IV]. Die Maßgabe von mindestens 4 Messungen am Tag orientiert sich an den Daten der DCC-Studie, in der die Patienten mit intensivierter Insulintherapie die Blutglukose mindestens 4mal pro Tag messen sollten [Diabetes Control and Complications Trial Group 1995, EK Ia].

Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 9-3

Der HbA1c-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 [DCCT Research Group 1993, EK Ib; Nathan 2005, EK IIb; White 2008, EK III]. Der HbA1c-Wert ist in seiner Aussage bezüglich der Stoffwechsellage jedoch auch begrenzt, da er die auftretenden Blutglukoseschwankungen und die klinisch relevanten Hypo- oder Hyperglykämien nicht abbildet. Die Wahl des Kontrollzeitraums von drei Monaten entspricht einem Expertenkonsens.

Aus den dokumentierten Blutglukosewerten und dem dokumentierten HbA1c-Wert ergeben sich verschiedene Konsequenzen in der Stoffwechseleinstellung, falls die Werte nicht im Zielbereich sind.

Hintergrund und Evidenz zu Statement 9-4

Siehe Kapitel 4.2.3 rtCGM

Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 9-5

Hinsichtlich der optimalen Frequenz und Zeitpunkte für die Blutglukoseselbstmessung gibt es keine ausreichenden Belege für die generelle Überlegenheit bestimmter Schemata. Häufigkeit und Zeitpunkt der Blutglukoseselbstmessungen sollten Aspekte wie Therapiestrategie und glykämische Kontrolle berücksichtigen. In der Regel sollte die Blutglukose mindestens präprandial und vor der Nachtruhe gemessen werden. Die Verwendung einer Insulinpumpe erfordert häufigere Selbstmessungen. Bei schlechter Stoffwechseleinstellung bzw. bei Vorliegen der in Statement 9-2 beschriebenen besonderen Situationen ist eine häufigere Blutglukoseselbstmessung ebenfalls dringend anzuraten.

Eine Dokumentation der Glukosewerte (in schriftlicher oder elektronischer Form) dient der kontinuierlichen Abbildung nicht nur der HbA1c-Werte sondern auch der Abbildung der kurzfristigen Blutglukoseschwankungen und setzt eine regelmäßige Blutglukoseselbstmessung und deren Dokumentation voraus. Die Patienten sind auf möglicher Fehlerquellen (falsche oder unregelmäßige schriftliche Werteeingabe, falsche Programmierung, Löschen elektronischer Aufzeichnungen) hinzuweisen, bzw. diese Fehler sind zu eruieren.

9.2 Kontrolle auf diabetesassoziierte Folgeerkrankungen und begleitende Risikofaktoren

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>9-6</p> <p>Zur Diagnostik von Lipohypertrophien sollten eine Inspektion der Einstichstellen und die Palpation der Haut mindestens jährlich, bei Auffälligkeiten und insbesondere bei unerklärlich schwankender Stoffwechsellaage vierteljährlich erfolgen.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	B
<p>9-7</p> <p>Ab dem elften Lebensjahr oder nach einer Diabeteserkrankungsdauer von fünf Jahren sollten bei Menschen mit Typ-1-Diabetes ohne bekannte diabetesassoziierte Folge- oder Begleiterkrankungen folgende Früherkennungs-Untersuchungen regelmäßig durchgeführt werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Bestimmung der Albumin-Kreatinin-Ratio und Berechnung der glomerulären Filtrationsrate zur Früherkennung einer Mikroalbuminurie und Nephropathie. <i>Expertenkonsens EK IV nach [Bundesärztekammer 2010, EK IV] (starker Konsens)</i> b. Ein ophthalmologisches Screening des Fundus in Mydriasis <ol style="list-style-type: none"> I. Wenn keine diabetische Netzhautveränderung festgestellt wird, soll das Screeningintervall bei bekanntem geringem Risiko (= kein ophthalmologisches Risiko und kein allgemeines Risiko) alle zwei Jahre betragen; II. Sind dem Augenarzt die allgemeinen Risikofaktoren nicht bekannt, soll der Patient vom ihm so behandelt werden, als ob ein ungünstiges allgemeines Risikoprofil vorliegt, für alle anderen Risikokonstellationen ein Jahr betragen. vergl. <i>[Bundesärztekammer (BÄK) 2015, EK IV] (starker Konsens)</i> c. Anamnese und Untersuchung zur Früherkennung einer Neuropathie, mindestens jährlich. <i>Expertenkonsens nach NVL Neuropathie [Bundesärztekammer 2010, EK IV] (starker Konsens)</i> d. Anamnese und Untersuchung zur Früherkennung von Fußkomplikationen, mindestens jährlich. <i>Expertenkonsens nach [Bundesärztekammer 2006, EK IV] (starker Konsens)</i> e. Untersuchung des Herz-Kreislaufsystems, risikoadaptiert <i>[Expertenkonsens nach [Bundesärztekammer 2010, EK IV].</i> Hierzu gehört neben einer körperlichen Untersuchung die Bestimmung biochemischer Parameter für kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Blutdruckmessung, Bestimmung der Blutlipide zur Früherkennung von Fettstoffwechselstörungen. <i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i> 	B

Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 9-6

Siehe Kapitel 4.1.5 Insulinapplikation.

Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 9-7

Die Zeiträume für die genannten Kontrollen sind nicht direkt aus Studien zu belegen, sondern stellen einen Expertenkonsens dar. Grundsätzlich wird für Menschen mit Typ-1-Diabetes ein Beginn fünf Jahre nach Diagnosestellung angeraten, dieser Zeitraum wird auch in den beiden berücksichtigten Leitlinien empfohlen [American Diabetes Association (ADA) 2017, EK IV; Canadian Diabetes Association 2013, EK IV].

Die genannten Empfehlungen wurden in Anlehnung der Empfehlungen der Nationalen Versorgungs-Leitlinie (NVL) zu diabetischer Nephro- und Neuropathie sowie Fuß- und Augenkomplikationen und den DDG-Leitlinien zu Herzerkrankungen formuliert.

10 Leitlinien-Empfehlungen im Überblick

Kapitel 3 Therapieziele: Empfehlungen (Empfehlungsgrad)

- 3-1: Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen in Bezug auf die glykämische Kontrolle individualisierte Therapieziele mit den Patienten vereinbart werden.
Die Wahl des HbA1c-Zielwertes soll stets als ein Kompromiss zwischen dem Risiko für Hypo- und Hyperglykämien und deren Folgen, dem erwartbaren Nutzen der Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Akut- und Folgekomplikationen, der Patientenpräferenz und den Möglichkeiten des Patienten zur Therapieadhärenz behandelt werden, wobei etwaige Komorbiditäten, das Alter und die Erkrankungsdauer zu berücksichtigen sind. **(A)**
- 3-2: Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen neben dem Nutzen auch über die Gefahren einer intensiven Insulintherapie aufgeklärt werden. Diese Aufklärung soll insbesondere das Thema der Hypoglykämien und dabei auch das der unbemerkten Stoffwechselentgleisungen beinhalten sowie den dadurch möglichen negativen Einfluss einer intensiven Insulintherapie auf kognitive Fähigkeiten, Wahrscheinlichkeiten für z. B. Herzrhythmusstörungen, Unfälle und Unfalltod umfassen.
Diese Aufklärung soll in verständlichen Worten und ergebnisoffen geschehen. **(A)**
- 3-2a: Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes sollte ein HbA1c-Wert $\leq 7,5\%$ (≤ 58 mmol/mol) angestrebt werden, solange keine problematischen Hypoglykämien auftreten. **(B)**
- 3-2b: Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes kann auch ein HbA1c-Wert $\leq 6,5\%$ (≤ 48 mmol/mol) angestrebt werden, wenn ein niedriges intrinsisches Hypoglykämierisiko besteht (z. B. neu manifestierter Typ-1-Diabetes, stabil geringe glykämische Variabilität). **(0)**
- 3-2c: Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes sollte ein weniger strenger HbA1c-Wert $< 8,5\%$ (69 mmol/mol) angestrebt werden, wenn die Therapiesicherheit nicht gewährleistet werden kann, gehäuft schwere Hypoglykämien aufgetreten sind, extensive Komorbiditäten oder fortgeschrittene makrovaskuläre Komplikationen vorliegen. **(B)**
- 3-2d: Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes ist ab einem HbA1c-Wert $> 9\%$ (75 mmol/mol) von Symptomen der Polyurie und einem deutlich gesteigerten Risiko für Folgeerkrankungen auszugehen. **(Statement)**
- 3-3: Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und schweren Hypoglykämien in den letzten Monaten sollte eine Anhebung des HbA1c-Ziels erfolgen. **(B)**
- 3-4: Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und geringer Lebenserwartung oder bedeutenden Komorbiditäten kann eine Anhebung des Blutzuckers mit dem alleinigen Therapieziel der Symptombefreiheit erwogen werden. **(0)**

Kapitel 4 Therapie des Typ-1-Diabetes: Empfehlungen (Empfehlungsgrad)

- 4-1: Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes beeinflussen folgende Faktoren die adäquate Insulinersatztherapie:
 - a) das Ausmaß des Insulindefizits,
 - b) die individuelle Insulinempfindlichkeit unter Berücksichtigung von BMI (Body Mass Index), körperlicher Aktivität, Vorliegen weiterer Erkrankungen und Einnahme von Medikamenten,

Kapitel 4 Therapie des Typ-1-Diabetes: Empfehlungen (Empfehlungsgrad)

- c) die Pharmakokinetik und -dynamik der verwendeten Insulinpräparate (siehe dort),
- d) die Nahrungszufuhr. **(Statement)**
- 4-2: Die intensivierte Insulintherapie sollte der Behandlungsstandard bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sein. **(B)**
- 4-3: Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes soll die Insulintherapie im Rahmen einer strukturierten Diabetesbetreuung erfolgen. Ebenso soll die Schulung strukturiert erfolgen. **(A)**
- 4-4: Zur Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen Humaninsuline (Normalinsulin oder Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip) oder Insulinanaloga (kurzwirksame oder langwirksame) eingesetzt werden. **(A)**
- 4-5: Werden strenge Therapieziele angestrebt, ist der Einsatz kurzwirksamer und langwirksamer Insulinanaloga im Vergleich zu Normalinsulinen mit Vorteilen hinsichtlich HbA1c-Absenkung sowie dem Risiko für Hypoglykämien assoziiert. **(Statement)**
- 4-6: Die Injektionsbereiche und Injektionsstellen sollen regelmäßig von einem Mitglied des Diabetes-Teams untersucht werden (Inspektion und Palpation). Menschen mit Diabetes sollen lernen, ihre eigenen Injektionsbereiche und Spritzstellen zu inspizieren und Lipohypertrophien zu erkennen. **(A)**
- 4-7: Zur Vermeidung von Lipohypertrophien soll die Injektionsstelle bei jeder Injektion gewechselt werden. Es sollen zudem die Nutzung größerer Injektionszonen und die Einmalverwendung der Nadel sichergestellt werden. **(A)**
- 4-8: Menschen mit Diabetes sollen nicht in den Bereich einer Lipodystrophie (Lipohypertrophie/Lipoatrophie) injizieren. **(A)**
- 4-9: Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen über die Pharmakodynamik von Insulinen in Bezug auf einen Spritz-Ess-Abstand aufgeklärt werden. **(A)**
- 4-10: Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollte der Einsatz einer Insulinpumpentherapie bei Nichterreichen der individuellen Therapieziele unter intensivierter Insulintherapie überprüft werden. **(B)**
- 4-11: Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollte bei häufigen Hypoglykämien bzw. bei rezidivierenden schweren Hypoglykämien unter intensivierter Insulintherapie der Einsatz einer Insulinpumpentherapie überprüft werden. **(B)**
- 4-12: Menschen mit Typ-1-Diabetes kann eine Insulinpumpentherapie bei folgenden Konstellationen angeboten werden:
 - bei häufig unregelmäßigem Tagesablauf, z. B. Schichtarbeit, Tätigkeiten mit variierender körperlicher Aktivität, Probleme bei der Durchführung einer klassischen ICT/Spritzentherapie (unter anderem zur Verbesserung der Lebensqualität);
 - bei geplanter Schwangerschaft (Beginn präkonzeptionell) bzw. zu Beginn einer Schwangerschaft;
 - bei geringem Insulinbedarf;
 - bei unzureichender glykämischer Kontrolle der Stoffwechsellage unter ICT, z. B. Dämmerungsphänomen. **(0)**

Kapitel 4 Therapie des Typ-1-Diabetes: Empfehlungen (Empfehlungsgrad)

- 4-13: Voraussetzungen für den Beginn einer Insulinpumpentherapie bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sind:
 - Beherrschung einer intensivierten Insulintherapie durch den Patienten;
 - die Sicherstellung der Betreuung durch eine qualifizierte diabetologische Einrichtung mit entsprechender Erfahrung in der Anwendung von Insulinpumpen;
 - Schulung zur Insulinpumpentherapie durch ein ausgebildetes Schulungsteam. **(Statement)**
- 4-14: Selbstmanagement mithilfe rtCGM oder iscCGM (FGM) sollte angeboten werden, wenn individuelle Therapieziele nicht erreicht werden. **(B)**

Zu **rtCGM** liegt Evidenz für folgende Endpunkte vor:

- Senkung des HbA1c
- Reduktion von Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien
- Systeme mit Basalratenabschaltung reduzieren die Rate an Hypoglykämien weiter.
- Je größer die Adhärenz zur Nutzung eines solchen Systems, desto größer der Benefit der Anwender.
- bei Schwangeren: Verbesserung des neonatalen Outcomes
- Verbesserung der Lebensqualität

Zu **iscCGM (FGM)** liegt Evidenz für folgende Endpunkte vor:

- Reduktion von Hypoglykämien;
- Verbesserung der Behandlungszufriedenheit.

Um die Vorteile eines rtCGM/iscCGM-Systems effektiv nutzen zu können, bedarf es einer adäquaten Schulung und regelmäßigen diabetologischen Betreuung durch in der Nutzung dieser Systeme versierte Diabetestteams. **(Statement)**

- 4-15: Für Menschen mit Typ-1-Diabetes ist weder eine spezifische Ernährungsform oder Diät noch sind spezifische „Diät-Lebensmittel“ erforderlich. Für sie gelten die allgemeinen Empfehlungen hinsichtlich einer gesunden Kost. **(Statement)**
- 4-16: Die Beratung von Menschen mit Typ-1-Diabetes soll folgende besondere Komponenten umfassen:
 - Glukosewirksamkeit von Kohlenhydraten, Fetten und Eiweißen. **(A)**
- 4-17: Zur Begrenzung der Proteinaufnahme bei Menschen mit Typ-1-Diabetes wird auf die entsprechende Leitlinie verwiesen.

Zur Begrenzung oder gesteigerten Proteinzufuhr als Teil einer spezifischen Diabetes-Kost liegen widersprüchliche Aussagen hinsichtlich der Nutzen-/Schadensbilanz vor. Allenfalls bei bestehenden Nierenerkrankungen kann unter wenigen spezifischen Umständen eine Beschränkung der täglichen Eiweißzufuhr sinnvoll sein. **(Statement)**
- 4-18: Menschen mit Typ-1-Diabetes sollten, wie auch für die Allgemeinbevölkerung empfohlen, die Menge des Alkoholgenußes begrenzen (in der Regel Frauen 10 g Alkohol am Tag, Männer 20 g am Tag).

Im Besonderen sollte darauf hingewiesen werden, dass bei Genuss größerer Alkoholmengen

- das Risiko für schwere, insbesondere nächtliche Hypoglykämien ansteigt und
- dieses Risiko durch Nahrungsaufnahme während der Zeit des Alkoholgenußes reduziert wird. **(B)**

Kapitel 4 Therapie des Typ-1-Diabetes: Empfehlungen (Empfehlungsgrad)

- 4-19: Jedem Menschen mit Typ-1-Diabetes mellitus sollen strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme sowie gegebenenfalls wichtigen Bezugspersonen (z. B. An- und Zugehörigen) unmittelbar nach Diagnosestellung des Diabetes und regelmäßig im Verlauf der Erkrankung als unverzichtbarer Bestandteil der Diabetesbehandlung angeboten werden. **(A)**
- 4-20: Menschen mit Typ-1-Diabetes und Problemen im Zusammenhang mit Hypoglykämien (z. B. Hypoglykämiewahrnehmungsstörung, rezidivierende schwere Hypoglykämien) sollte ein Schulungs- und Behandlungsprogramm zur Verbesserung der Wahrnehmung und des Umgangs mit Hypoglykämien angeboten werden. **(B)**
- 4-21: Wiederholungs-, Refresher- und Ergänzungsschulungen sowie problemorientierte Schulungen sollten bei Menschen mit Typ-1-Diabetes bei besonderen Problemen bei der Umsetzung der Diabetestherapie, dem Nichterreichen bedeutsamer Therapieziele (z. B. glykämischer Kontrolle, Vermeidung von Hypoglykämien, Ketoazidosen), dem Auftreten von Folge- und Begleiterkrankungen, die besondere Kenntnisse und Fähigkeiten des Patienten erfordern sowie bei bedeutsame Motivationsprobleme bei der Durchführung der Diabetestherapie angeboten werden. **(B)**

Kapitel 5 Therapie in Sondersituationen: Empfehlungen (Empfehlungsgrad)

- 5-1: Die Erkrankung „Typ-1-Diabetes“ soll in der Krankenakte während eines Krankenhausaufenthalts klar ersichtlich ausgewiesen werden. **(A)**
- 5-2: Bei allen Menschen mit Typ-1-Diabetes soll während eines stationären Aufenthalts eine Anordnung zum Blutglukosemonitoring erfolgen. Dabei sollen geschulte Patienten soweit wie möglich das Selbstmanagement fortführen können. Die Blutglukosewerte sollen allen betreuenden Teammitgliedern zugänglich sein. Ist kein HbA1c-Wert aus den letzten 3 Monaten verfügbar, soll dieser bestimmt werden. **(A)**
- 5-3a: Hospitalisierte Patienten mit Typ-1-Diabetes sollen eine intensivierte Insulintherapie mit Basalinsulin und Bolusinsulin/Pumpentherapie erhalten. **(A)**
- 5-3b: Die Gabe von schnellwirkendem Insulin nur zur Korrektur mittels eines „Nachspritzplans“ ist einer solchen Insulintherapie unterlegen, daher sollte die Gabe von Insulin nur in Form eines Nachspritzplans nicht erfolgen. **(B)**
- 5-4: Hospitalisierte Patienten mit Typ-1-Diabetes und akut lebensbedrohlicher Erkrankung sollen kontinuierlich Insulin i.v. erhalten. Dabei soll ein Ziel-Blutglukosewert zwischen 140 und 180 mg/dl (7,8–10,00 mmol/l) angestrebt werden. **(A)**
- 5-5: Die intravenöse Insulintherapie soll nach einem standardisierten, evaluierten Protokoll erfolgen, das hinsichtlich der Hypoglykämievermeidung sicher ist. **(A)**
- 5-6: Hospitalisierte Patienten mit Typ-1-Diabetes sollten im Rahmen einer strukturierten Versorgung betreut werden. **(B)**
- 5-7: Die perioperative Diabeteseinstellung sollte in Absprache mit dem Patienten unter interdisziplinärer Zusammenarbeit von Diabetologe, Operateur und Anästhesist erfolgen. **(B)**

Kapitel 5 Therapie in Sondersituationen: Empfehlungen (Empfehlungsgrad)

- 5-8: Vor elektiven Eingriffen soll bei Menschen mit Typ-1-Diabetes mit nicht ausreichender Blutglukoseeinstellung eine Optimierung der Blutglukoseeinstellung angestrebt werden. **(A)**
- 5-9a: Bei dringlichen Operationsindikationen sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden:
 - Glukose, Elektrolyte, Nierenretentionswerte im Serum;
 - Blutgasanalysewerte. **(B)**
- 5-9b: Eine präoperative Korrektur einer Hyperglykämie, Ketoazidose oder Elektrolytentgleisung soll angestrebt werden. **(A)**
- 5-10: Für das alleinige Therapieziel Verbesserung der glykämischen Kontrolle sollte der zusätzliche Einsatz von Metformin bei Menschen mit Typ-1-Diabetes nicht erfolgen. **(B)**
- 5-11: Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes, bei welchen kardiovaskuläre Risikofaktoren und ein Übergewicht/Adipositas vorliegen, kann die zusätzliche Gabe von Metformin wegen vorteilhafter Effekte auf das LDL-Cholesterin, das Körpergewicht sowie auf Surrogatparameter der Arteriosklerose erwogen werden. Der Zulassungsstatus von Metformin ist zu beachten. **(0)**

Kapitel 6 Weitere Therapieformen: Empfehlungen (Empfehlungsgrad)

- 6-1: Bei allen Patienten mit Typ-1-Diabetes und (prä-) terminaler Niereninsuffizienz sollte die Möglichkeit einer kombinierten Pankreas-Nierentransplantation geprüft werden. **(B)**
- 6-2: Bei allen Patienten mit Typ-1-Diabetes und schwerer metabolischer Instabilität mit Hypoglykämien und/oder Hypoglykämiewahrnehmungsstörung sollten zunächst die konservativen Möglichkeiten der Therapieoptimierung einschließlich technischer Hilfsmittel ausgeschöpft und bei Versagen die Optionen einer Betazellersatztherapie (Insel- oder Pankreastransplantation) geprüft werden. **(B)**

Kapitel 8 Akutkomplikationen: Empfehlungen (Empfehlungsgrad)

- 8-1: Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer milden Hypoglykämie (typische Symptome und geringe Blutglukosekonzentration, Selbsttherapie möglich) sollen 15-20 g Kohlenhydrate vorzugsweise in Form von Glukose zu sich nehmen. Diese Maßnahme soll nach 15 Minuten wiederholt werden, wenn die Blutglukosekonzentration weiter gering (50–60 mg/dl (2,8–3,3 mmol/l)) bleibt. **(A)**
- 8-2: Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer schweren Hypoglykämie (Selbsttherapie nicht möglich), die bei Bewusstsein sind, sollen 30 g Kohlenhydrate in Form von Glukose verabreicht werden. Diese Maßnahme soll nach 15 Minuten wiederholt werden, wenn die Blutglukosekonzentration weiter gering (50–60 mg/dl (2,8–3,3 mmol/l)) bleibt.
(Zum weiteren Vorgehen Hintergrundtext beachten) **(A)**

Kapitel 8 Akutkomplikationen: Empfehlungen (Empfehlungsgrad)

- 8-3: Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer schweren Hypoglykämie (Selbsttherapie nicht möglich), die bewusstlos sind, sollen mindestens 20 ml 50%ige Glukose im Bolus i.v. oder alternativ (wenn intravenöser Zugang nicht verfügbar ist) 1 mg Glukagon i.m. oder s.c. erhalten. **(A)**
- 8-4: Menschen mit Typ-1-Diabetes und ihre An- und Zugehörigen oder primären Betreuungspersonen sollten über die Anwendung der Glukagonspritze und anderer Sofortmaßnahmen bei einer Hypoglykämie aufgeklärt werden. **(B)**
- 8-5: Menschen mit Typ-1-Diabetes und dem klinischen Verdacht auf eine mittlere oder schwere diabetische Ketoazidose sollen umgehend stationär eingewiesen werden.
Sie sollen in der Klinik auf der Grundlage eines detaillierten schriftlichen Behandlungsplans versorgt werden. **(A)**
- 8-6: Die Überwachung von Menschen mit Typ-1-Diabetes, die wegen einer diabetischen Ketoazidose behandelt werden, soll unter intensivmedizinischen Bedingungen erfolgen.
Während der Behandlung der schweren Ketoazidose sollen klinische Beurteilung und Monitoring mindestens stündlich erfolgen. **(A)**
- 8-7: Die diabetische Ketoazidose soll nach folgenden Therapieprinzipien behandelt werden:
 - Kreislaufstabilisierung mit initialer Volumengabe von 1 l in der ersten Stunde mit isotoner Lösung (0,9% NaCl);
 - dann weiterer Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich in Abhängigkeit von Alter, Größe, Gewicht und etwaigen Begleiterkrankungen (Gesamtflüssigkeitszufuhr kann bis zu 6 l/24 h und mehr bei einem 70 kg schweren Patienten betragen, Beispiel s. u.);
 - Substitution von Kalium bereits im Normbereich in Abhängigkeit vom Schweregrad der Ketoazidose durch Zugabe von 40 mval Kaliumchlorid pro 1000 ml NaCl 0,9%, Beispiel s. u.;
 - langsame Normalisierung der Blutglukose durch „Niedrig-Dosis-Insulin“ (siehe Tabelle 15);
 - Ausgleich von Azidose und Ketose (Gabe von Bicarbonat nur bei pH-Wert < 7,0 und dann bis zu einer Korrektur bis 7,1);
 - Vermeidung von Therapiekomplicationen (Hypokaliämie, Hirnödem);
 - Diagnose und Therapie der auslösenden Ursachen der DKA. **(A)**

Kapitel 9 Kontrollen in der Behandlung: Empfehlungen (Empfehlungsgrad)

- 9-1a: Menschen mit Typ-1-Diabetes sollten mindestens 4-mal täglich (vor dem Essen und vor dem zu Bett gehen) eine Blutglukoseselbstmessung durchführen. **(B)**
- 9-1b: Blutglukosemessungen können in vielen, jedoch nicht in allen Fällen durch die interstitielle Glukosemessung ersetzt werden. **(Statement)**
- 9-2: Häufigere tägliche Blutglukoseselbstmessungen sind unter anderem in folgenden Situationen angezeigt:
 - vor, evtl. während und nach intensiver körperlicher Bewegung/Sport zur Vermeidung von Hypoglykämien;
 - nach einer Hypoglykämie;
 - bei Krankheit (u.a. bei dadurch erforderlicher Glukokortikoidgabe);
 - bei geplanter Schwangerschaft und während der Schwangerschaft;

Kapitel 9 Kontrollen in der Behandlung: Empfehlungen (Empfehlungsgrad)

- vor aktiver Teilnahme am Straßenverkehr und bei längerer Teilnahme auch zwischendurch;
- auf Reisen. **(Statement)**
- 9-3: Folgende Maßnahmen zur Kontrolle der Stoffwechseleinstellung sollten alle drei Monate erfolgen:
 - Bestimmung des HbA1c-Wertes,
 - Besprechung der Blut- bzw. interstitiellen Glukoseselbstmessungen und Insulinanpassungen. **(B)**
- 9-4: Mit Betroffenen, die eine kontinuierliche Glukosemessung (CGSM, FGM) durchführen kann ein individuell festzulegender Zielbereich vereinbart werden. Die prozentuale Zeit, die in diesem Zielbereich zugebracht werden sollte, kann als eigenständiger Parameter der Stoffwechselkontrolle erfasst werden (Zeit im Zielbereich, Time in Range, TIR). **(0)**
- 9-5: Die Ergebnisse der Eigenmesswerte sollten auf Vorhandensein und Plausibilität in der Regel vierteljährlich geprüft werden.

Betroffenen sollte die Möglichkeit gegeben werden, diese mit dem Behandlungsteam regelmäßig zu reflektieren. **(B)**
- 9-6: Zur Diagnostik von Lipohypertrophien sollten eine Inspektion der Einstichstellen und die Palpation der Haut mindestens jährlich, bei Auffälligkeiten und insbesondere bei unerklärlich schwankender Stoffwechsellage vierteljährlich erfolgen. **(B)**
- 9-7: Ab dem elften Lebensjahr oder nach einer Diabeteserkrankungsdauer von fünf Jahren sollten bei Menschen mit Typ-1-Diabetes ohne bekannte diabetesassoziierte Folge- oder Begleiterkrankungen folgende Früherkennungs-Untersuchungen regelmäßig durchgeführt werden:
 - a. Bestimmung der Albumin-Kreatinin-Ratio und Berechnung der glomerulären Filtrationsrate zur Früherkennung einer Mikroalbuminurie und Nephropathie.
 - b. Ein ophthalmologisches Screening des Fundus in Mydriasis
 - I. Wenn keine diabetische Netzhautveränderung festgestellt wird, soll das Screeningintervall bei bekanntem geringem Risiko (= kein ophthalmologisches Risiko und kein allgemeines Risiko) alle zwei Jahre betragen;
 - II. Sind dem Augenarzt die allgemeinen Risikofaktoren nicht bekannt, soll der Patient vom ihm so behandelt werden, als ob ein ungünstiges allgemeines Risikoprofil vorliegt, für alle anderen Risikokonstellationen ein Jahr betragen.
 - c. Anamnese und Untersuchung zur Früherkennung einer Neuropathie, mindestens jährlich.
 - d. Anamnese und Untersuchung zur Früherkennung von Fußkomplikationen, mindestens jährlich.
 - e. Untersuchung des Herz-Kreislaufsystems, risikoadaptiert. Hierzu gehört neben einer körperlichen Untersuchung die Bestimmung biochemischer Parameter für kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Blutdruckmessung, Bestimmung der Blutlipide zur Früherkennung von Fettstoffwechselstörungen. **(B)**

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung (ggf. deutsche Übersetzung)
µg	Mikrogramm
ADA	American Diabetes Association
AK	Antikörper
ARR	Absolute Risk Reduction (Absolute Risikoreduktion)
BG	Blutglukose
BGAT	Blutglukosewahrnehmungstraining
BGSM	Blutglukoseselbstmessung
BIOSIS	BIOSIS Previews
BMI	Body Mass Index
CCT	Craniale Computertomographie
CDA	Canadian Diabetes Association
rtCGM	real-time Continuous Glucose Monitoring
KI	Konfidenzintervall
C-Peptid	Connecting Peptid (Verbindendes Peptid) = Teil des Proinsulins
CRP	C-reaktives Protein
CSII	Continuous Subcutaneous Insulin Injection (kontinuierliche subkutane Insulin Injektion) = Insulinpumpe
DCC	Diabetes Control And Complications Trial (Studie zur Kontrolle und Komplikationen von Diabetes)
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DKA	diabetische Ketoazidose
DQOL	Diabetes Quality of Lifes Measure
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
EK	Evidenzklasse
GAD65A	Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der B-Zelle
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
HHS	Hyperosmolares Hyperglykämisches Syndrom
HLA	Human Leucocyte Antigen (humane Leukozytenantigen)
HTA	Health Technology Assessment
HyPOS	Schulungsprogramm für Menschen mit Typ-1-Diabetes und Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen
i.m.	intra muskulär

Abkürzung	Erläuterung (ggf. deutsche Übersetzung)
i.v.	intra venös
IA-2a	Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase
IAA	Insulinautoantikörper
ICA	Inselzellantikörper
IE	Internationale Einheit
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
LoE	Level of Evidence
n.s.	nicht signifikant
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NPH	Neutral-Protamin-Hagedorn
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
RCT	Randomised Controlled Trial
RR	Risikoreduktion
RRR	Relative Risikoreduktion
s.c.	subkutan
SF-36	Fragebogen zum Gesundheitszustand
SIGN	Scottish Colleague International Network
SMBG	Selbstmessung der Blutglukose
SOP	Standard Operating Procedures
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZnT8	Autoantikörper gegen den Zink Transporter 8 der B-Zelle
ZVD	Zentraler Venendruck

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bewertung der publizierten Literatur gemäß ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen.....	6
Tabelle 2: Evidenzbewertung nach SIGN	6
Tabelle 3: Empfehlungsgraduierung	7
Tabelle 4: Effekte einer intensivierten Therapie, [Fullerton 2014, EK Ia].....	15
Tabelle 5: Negative Effekte	16
Tabelle 6: Insulinarten - Wirkeigenschaften, unerwünschte Wirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen.....	24
Tabelle 7: Diabetesereinstellung vor operativen Eingriffen	52
Tabelle 8: Erforderliche perioperative Diabetestherapie	53
Tabelle 9: Leitlinien zu diabetesassoziierten Folgekomplikationen bei Diabetes mellitus	62
Tabelle 10: Typische Symptome der Hypoglykämie (mod. n. Canadian Diabetes Association 2013, EK IV; Deary 1993, EK III/LoE 3; Graveling 2009, EK III; McAulay 2001, EK III)	64
Tabelle 11: Therapiemaßnahmen bei hypoglykämischen Menschen mit Typ-1-Diabetes.....	67
Tabelle 12: Symptome der diabetischen Ketoazidose	69
Tabelle 13: Schweregrade der diabetischen Ketoazidose	69
Tabelle 14: Beispiel eines Infusionsplans zur Substitution von Flüssigkeit und zum Ausgleich des Kaliummangels.....	71
Tabelle 15: Grundzüge der Therapie der diabetischen Ketoazidose (Joint British Diabetes Societies for inpatient care (JBDS-IP) 2013, EK IV).....	72

Literatur

1. Adams G, Hunter J, Langley J. Is nurse-managed blood glucose control in critical care as safe and effective as the traditional sliding scale method? *Intensive Crit Care Nurs.* 2009; 25(6):294–305, EK III.
2. Adler AI, Erqou S, Lima TAS, et. al. Association between glycosylated haemoglobin and the risk of lower extremity amputation in patients with diabetes mellitus-review and meta-analysis. *Diabetologia* 2010; 53(5):840–9, EK IIb/LoE 2++.
3. Ahola AJ, Freese R, Mäkimattila S, et. al. Dietary patterns are associated with various vascular health markers and complications in type 1 diabetes. *J Diabetes Complicat* 2016; 30(6):1144–50, EK III.
4. Alto WA, Meyer D, Schneid J, et. al. Assuring the accuracy of home glucose monitoring. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15(1):1–6, EK III.
5. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1), EK IV.
6. American Diabetes Association (ADA). 14. Diabetes Care in the Hospital. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl 1):S120–S127, EK IV.
7. American Diabetes Association (ADA). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl 1):S11–S24, EK IV.
8. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl 1), EK IV.
9. Arai K, Yokoyama H, Okuguchi F, et. al. Association between body mass index and core components of metabolic syndrome in 1486 patients with type 1 diabetes mellitus in Japan (JDDM 13). *Endocr. J* 2008; 55(6):1025–32, EK III.
10. Arbeitsgemeinschaft Diabetes & Technologie (AGDT). Stellungnahme der AGDT zum Ersatz von Blutglukosemessungen durch Messungen mit Systemen zum kontinuierlichen real-time Glukosemonitoring (rt CGM) oder CGM mit intermittierendem Scannen (iscCGM); 2016. Available from: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Dokumente_Startseite/Aktuelles/AGDT_Stellungnahme_Replacement_2016_11_11_korr_2016_12_15_final_clean.pdf [cited 2017-12-19].
11. Arranz A, Andia V, Lopez-Guzman A. A case of lipoatrophy with Lispro insulin without insulin pump therapy. *Diabetes Care* 2004; 27(2):625–6, EK III.
12. Ashwell SG, Bradley C, Stephens JW, et. al. Treatment satisfaction and quality of life with insulin glargine plus insulin lispro compared with NPH insulin plus unmodified human insulin in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(6):1112–7, EK Ib.
13. Barnard KD, Lloyd CE, Skinner TC. Systematic literature review: quality of life associated with insulin pump use in Type 1 diabetes. *Diabet. Med* 2007; 24(6):607–17, EK Ia.
14. Barrou Z, Seaquist ER, Robertson RP. Pancreas transplantation in diabetic humans normalizes hepatic glucose production during hypoglycemia. *Diabetes* 1994; 43(5):661–6, EK III.
15. Battelino T, Conget I, Olsen B, et. al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012; 55(12):3155–62, EK Ia.
16. Battelino T, Phillip M, Bratina N, et. al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(4):795–800, EK Ia.
17. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et. al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317(4):371–8, EK Ia.
18. Becker BN, Rush SH, Dykstra DM, et. al. Preemptive transplantation for patients with diabetes-related kidney disease. *Arch. Intern Med* 2006; 166(1):44–8.
19. Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, et. al. New insulin glargine 300 Units · mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL⁻¹: The ELEMENT 1 study. *Diabetes Care* 2015; 38(4):637–43, EK II.
20. Becker RHA, Frick AD. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glulisine. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47(1):7–20, EK III.
21. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, et. al. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: Implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care* 2015; 38(6):1008–15, EK III.

22. Bell KJ, Toschi E, Steil GM, et. al. Optimized Mealtime Insulin Dosing for Fat and Protein in Type 1 Diabetes: Application of a Model-Based Approach to Derive Insulin Doses for Open-Loop Diabetes Management. *Diabetes Care* 2016; 39(9):1631–4, EK IIa.
23. Bellin MD, Kandaswamy R, Parkey J, et. al. Prolonged insulin independence after islet allotransplants in recipients with type 1 diabetes. *Am J Transplant* 2008; 8(11):2463–70.
24. Bergenstal R, Pearson J, Cembrowski GS, et. al. Identifying variables associated with inaccurate self-monitoring of blood glucose: proposed guidelines to improve accuracy. *Diabetes Educ.* 2000; 26(6):981–9, EK III.
25. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et. al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369(3):224–32, EK Ib.
26. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et. al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363(4):311–20.
27. Bingley PJ, Bonifacio E, Mueller PW. Diabetes Antibody Standardization Program: first assay proficiency evaluation. *Diabetes* 2003; 52(5):1128–36, EK III.
28. Bird P, Fowler I, Boyle MJ. Early rapid onset lipohypertrophy in a patient with type 1 diabetes mellitus. *Aust. N. Z J Med* 1998; 28(4):467–8, EK III.
29. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, et. al. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab* 2013; 39(5):445–53, EK III/LoE 3.
30. Bode BW. Use of rapid-acting insulin analogues in the treatment of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: insulin pump therapy versus multiple daily injections. *Clin Ther* 2007; 29 Suppl D:S135-S144, EK IV/LoE 4.
31. Boer I de, Kestenbaum B, Rue TC, et. al. Insulin therapy, hyperglycemia, and hypertension in type 1 diabetes mellitus. *Arch. Intern Med* 2008; 168(17):1867–73, EK Ib und EK IIa.
32. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, et. al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10057):2254–63, EK Ib.
33. Bolli GB, Kerr D, Thomas R, et. al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care* 2009; 32(7):1170–6, EK Ib.
34. Bonadonna RC, Cucinotta D, Fedele D, et. al. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes: results from Metascreen, a multicenter diabetes clinic-based survey. *Diabetes Care* 2006; 29(12):2701–7, EK III/LoE 3.
35. Bott S, Bott U, Berger M, et. al. Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycaemia. *Diabetologia* 1997; 40(8):926–32, EK IIb.
36. Bott U, Ebrahim S, Hirschberger S, et. al. Effect of the rapid-acting insulin analogue insulin aspart on quality of life and treatment satisfaction in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003; 20(8):626–34, EK Ib/LoE 1-.
37. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974; 2(7892):1279–83, EK III.
38. Brands AM, Biessels GJ, Haan EH de, et. al. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2005; 28(3):726–35, EK Ia.
39. Brismar T, Maurex L, Cooray G, et. al. Predictors of cognitive impairment in type 1 diabetes. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32(8-10):1041–51, EK IIb.
40. Broers S, Le Cessie S, van Vliet KP, et. al. Blood Glucose Awareness Training in Dutch Type 1 diabetes patients. Short-term evaluation of individual and group training. *Diabet. Med* 2002; 19(2):157–61, EK IIb.
41. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et. al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358(2):125–39, EK Ib.
42. Brunner GA, Hirschberger S, Sendlhofer G, et. al. Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med* 2000; 17(5):371–5, EK Ib.
43. Brunner M, Pieber T, Korsatko S, et. al. The Distinct Prandial and Basal Pharmacodynamics of IDegAsp Observed in Younger Adults Are Preserved in Elderly Subjects with Type 1 Diabetes. *Drugs Aging* 2015; 32(7):583–90, EK II.
44. Buchleitner AM, Martínez-Alonso M, Hernández M, et. al. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9):CD007315, EK II.

45. Bühn S, Breuing J, Mathes T, et. al. Evidenzbericht zu ausgewählten Rechercheaufträgen im Rahmen der S3-Leitlinie "Therapie des Typ-1-Diabetes". Witten / Herdecke: IFOM - Institut für Forschung in der Operativen Medizin (Universität Witten/Herdecke); 2016.
46. Bull SV, Douglas IS, Foster M, et. al. Mandatory protocol for treating adult patients with diabetic ketoacidosis decreases intensive care unit and hospital lengths of stay: results of a nonrandomized trial. *Crit Care Med* 2007; 35(1):41–6, EK Ib.
47. Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter; 2010.
48. Bundesärztekammer; Kassenärztliche Bundesvereinigung; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien – Methodenreport, 5. Auflage. Version 1; 2017. Available from: <http://www.leitlinien.de/methodik> [cited 2018-01-30], EK IV.
49. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter; 2010.
50. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes - Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Version Konsultation 1.0; 2010.
51. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes - Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen. Version 2.8; 2006.
52. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes – Langfassung, 2. Auflage. Version 2; 2015. Available from: <http://www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de> [cited 2017-10-19], EK IV.
53. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Diabetes – Strukturierte Schulungsprogramme – Langfassung, 1. Auflage. Version 4; 2012. Available from: <http://www.dm-schulung.versorgungsleitlinien.de> [cited 2017-11-04], EK IV.
54. Butkiewicz EK, Leibson CL, O'Brien PC, et. al. Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Bolus insulin injection versus continuous insulin infusion. *Diabetes Care* 1995; 18(8):1187–90, EK Ib.
55. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et. al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (6):CD007543, EK Ib.
56. Campbell PM, Senior PA, Salam A, et. al. High risk of sensitization after failed islet transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7(10):2311–7.
57. Canadian Diabetes Association. 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada; 2013. Available from: http://guidelines.diabetes.ca/app_themes/cdacpg/resources/cpg_2013_full_en.pdf [cited 2017-07-23], EK IV.
58. Cantor AB, Krischer JP, Cuthbertson DD, et. al. Age and family relationship accentuate the risk of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in relatives of patients with IDDM. *J Clin Endocrinol. Metab* 1995; 80(12):3739–43, EK Ib.
59. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et. al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32(10):2426–32, EK III.
60. Chen H-S, Wu T-E, Jap T-S, et. al. Effects of health education on glycemic control during holiday time in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Manag Care* 2008; 14(1):45–51, EK Ib/LoE 1-.
61. Chen R, Ben-Haroush A, Weismann-Brenner A, et. al. Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusions. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(4):404–5, EK Ib.
62. Cheng D, Fei Y, Liu Y, et. al. HbA1C variability and the risk of renal status progression in Diabetes Mellitus: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(12):e115509, EK Ib.
63. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymannlou N, et. al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014; 129(5):587–97, EK Ib/LoE 2+.
64. Chiasson JL, ris-Jilwan N, Belanger R, et. al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ*. 2003; 168(7):859–66, EK IV.
65. Chillarón JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, et. al. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metab Clin Exp* 2014; 63(2):181–7, EK IV/LoE 4.

66. Chillarón JJ, Goday A, Flores-Le-Roux JA, et. al. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9):3530–4, EK III/LoE 3.
67. Choudhary P, Rickels MR, Senior PA, et. al. Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. *Diabetes Care* 2015; 38(6):1016–29, EK IV.
68. Christensen MB, Gotfredsen A, Nørgaard K. Efficacy of basal-bolus insulin regimens in the inpatient management of non-critically ill patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33(5), EK Ia/LoE 1+.
69. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, et. al. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care* 1995; 18(4):517–22, EK IIb.
70. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, et. al. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 2006; 55(12):3556–65, EK III.
71. Conway B, Miller RG, Costacou T, et. al. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2010; 27(4):398–404, EK III/LoE 3.
72. Conwell LS, Pope E, Ariles AM, et. al. Dermatological complications of continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents. *J Pediatr*. 2008; 152(5):622–8, EK III/LoE 3.
73. Cordell HJ, Todd JA. Multifactorial inheritance in type 1 diabetes. *Trends Genet*. 1995; 11(12):499–504, EK IV.
74. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, et. al. Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2000; 4(12):i-93, EK Ia.
75. Cox D, Gonder-Frederick L, Polonsky W, et. al. A multicenter evaluation of blood glucose awareness training-II. *Diabetes Care* 1995; 18(4):523–8, EK IIb.
76. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Julian DM, et. al. Long-term follow-up evaluation of blood glucose awareness training. *Diabetes Care* 1994; 17(1):1–5, EK IIb.
77. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Polonsky W, et. al. Blood glucose awareness training (BGAT-2): long-term benefits. *Diabetes Care* 2001; 24(4):637–42, EK IIb.
78. Cranston I, Lomas J, Amiel SA, et. al. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1994; 344(8918):283–7, EK III.
79. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008; 57(12):3169–76, EK III.
80. Cypryk K, Kosinski M, Kaminska P, et. al. Diabetes control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes treated during pregnancy with continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily insulin injections. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118(6):339–44, EK IIb.
81. 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. *BMJ* 2002; 325(7367):746, EK Ib.
82. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et. al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017, EK Ib/LoE 1-.
83. DCCT Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1997; 46(2):271–86, EK Ib.
84. DCCT 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(10):1289–98, EK III.
85. 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. *N Engl J Med* 1993; 329(14):977–86, EK Ib.
86. DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am. J. Med.* 1991; 90(4):450–9, EK Ib.
87. Deary IJ, Hepburn DA, MacLeod KM, et. al. Partitioning the symptoms of hypoglycaemia using multi-sample confirmatory factor analysis. *Diabetologia* 1993; 36(8):771–7, EK III/LoE 3.

88. Del Carro U, Fiorina P, Amadio S, et. al. Evaluation of polyneuropathy markers in type 1 diabetic kidney transplant patients and effects of islet transplantation: Neurophysiological and skin biopsy longitudinal analysis. *Diabetes Care* 2007; 30(12):3063–9, EK IIb.
89. Della Manna T, Steinmetz L, Campos PR, et. al. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2005; 28(8):1856–61, EK Ib.
90. Deng S, Markmann JF, Rickels M, et. al. Islet alone versus islet after kidney transplantation: Metabolic outcomes and islet graft survival. *Transplantation* 2009; 88(6):820–5, EK IIb.
91. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. Angemeldete Leitlinie in Entstehung; 2017. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/057-017.html>, EK IV.
92. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Positionspapier der DDG zur Therapie des Diabetes mellitus im Krankenhaus: Fassung Mai 2017; 2016. Available from: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2017/Positionspapier_der_DDG_zur_Therapie_des_DM_im_Krankenhaus_2._revidierte_Fassung_Dreyer_2017_SV_30052017.pdf [cited 2017-09-23], EK IV.
93. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG); Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter; 2015. Available from: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/DM_im_Kinder-_und_Jugendalter_20151206.pdf [cited 2017-11-04], EK IV.
94. Dewey CM, Riley WJ. Have diabetes, will travel. *Postgrad. Med.* 1999; 105(2):111-8, 124, EK IV.
95. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003; 289(17):2254–64, EK Ib.
96. Dhatariya K, Levy N, Kilvert A, et. al. NHS Diabetes guideline for the perioperative management of the adult patient with diabetes. *Diabet Med* 2012; 29(4):420–33, EK IV/LoE 4.
97. Diabetes Control and Complications Trial Group. Implementation of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1995; 18(3):361–76, EK Ia.
98. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Mortality in Type 1 Diabetes in the DCCT/EDIC Versus the General Population. *Diabetes Care* 2016; 39(8):1378–83, EK III.
99. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et. al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet. Med* 2005; 22(6):749–55, EK IIb.
100. Driessen SO, Cobelens FG, Ligthelm RJ. Travel-related morbidity in travelers with insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Travel. Med.* 1999; 6(1):12–5, EK III.
101. Ehrmann D, Bergis-Jurgan N, Haak T, et. al. Comparison of the Efficacy of a Diabetes Education Programme for Type 1 Diabetes (PRIMAS) in a Randomised Controlled Trial Setting and the Effectiveness in a Routine Care Setting: Results of a Comparative Effectiveness Study. *PLoS One* 2016; 11(1):e0147581, EK IIb.
102. Elbelt U, Hahner S, Allolio B. Altered insulin requirement in patients with type 1 diabetes and primary adrenal insufficiency receiving standard glucocorticoid replacement therapy. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160(6):919–24, EK III.
103. El-Menyar A, Mekkodathil A, Al-Thani H. Traumatic injuries in patients with diabetes mellitus. *J Emerg Trauma Shock* 2016; 9(2):64–72, EK III.
104. Ersoz HO, Ukinc K, Kose M, et. al. Subcutaneous lispro and intravenous regular insulin treatments are equally effective and safe for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in adult patients. *Int J Clin Pract* 2006; 60(4):429–33, EK Ib.
105. Famulla S, Hovelmann U, Fischer A, et. al. Insulin Injection Into Lipohypertrophic Tissue: Blunted and More Variable Insulin Absorption and Action and Impaired Postprandial Glucose Control. *Diabetes Care* 2016; 39(9):1486–92, EK II/LoE 1-.
106. Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, et. al. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes* 1993; 42(11):1683–9, EK IIb.
107. Farrar D, Tuffnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3):CD005542, EK Ia.
108. Fatourehchi MM, Kudva YC, Murad MH, et. al. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(3):729–40, EK Ia.

109. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et. al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): A multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 2017, EK Ib.
110. Ferrari-Lacraz S, Berney T, Morel P, et. al. Low risk of anti-human leukocyte antigen antibody sensitization after combined kidney and islet transplantation: CD154:CD40 costimulatory blockade at primary bone marrow transplantation promotes engraftment for secondary bone marrow transplantation after engraftment failure. *Transplantation* 2008; 86(2):357–9, EK IIb.
111. Fiorina P, Folli F, Bertuzzi F, et. al. Long-Term Beneficial Effect of Islet Transplantation on Diabetic Macro-/Microangiopathy in Type 1 Diabetic Kidney-Transplanted Patients. *Diabetes Care* 2003; 26(4):1129–36, EK IIa.
112. Fiorina P, Venturini M, Folli F, et. al. Natural History of Kidney Graft Survival, Hypertrophy, and Vascular Function in End-Stage Renal Disease Type 1 Diabetic Kidney-Transplanted Patients: Beneficial impact of pancreas and successful islet cotransplantation. *Diabetes Care* 2005; 28(6):1303–10, EK IIa.
113. Fort P, Waters SM, Lifshitz F. Low-dose insulin infusion in the treatment of diabetic ketoacidosis: bolus versus no bolus. *J Pediatr.* 1980; 96(1):36–40, EK IIa.
114. Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, et. al. Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: Injecting Complications and the Role of the Professional. *Mayo Clin Proc* 2016a; 91(9):1224–30, EK Ib.
115. Frid AH, Kreugel G, Grassi G, et. al. New Insulin Delivery Recommendations. *Mayo Clin Proc* 2016b; 91(9):1231–55, EK Ib.
116. Fridell JA, Mangus RS, Hollinger EF, et. al. The case for pancreas after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2009; 23(4):447–53, EK 3.
117. Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? *Diabetologia* 2009; 52(1):31–4, EK III.
118. Fritsche A, Stefan N, Haring H, et. al. Avoidance of hypoglycemia restores hypoglycemia awareness by increasing beta-adrenergic sensitivity in type 1 diabetes. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134(9 Pt 1):729–36, EK IIb.
119. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, et. al. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (2):CD009122, EK Ia.
120. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, et. al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (6):CD012161, EK Ia/LoE 1++.
121. Gale SC, Sicoutris C, Reilly PM, et. al. Poor glycemic control is associated with increased mortality in critically ill trauma patients. *Am. Surg.* 2007; 73(5):454–60, EK III.
122. Gamba G, Oseguera J, Castrejon M, et. al. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. A double blind, randomized, placebo controlled trial. *Rev Invest Clin* 1991; 43(3):234–8, EK Ib.
123. Gandhi GY, Murad MH, Flynn DN, et. al. Immunotherapeutic agents in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69(2):244–52, EK Ia.
124. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, et. al. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet. Med* 2008; 25(4):501–4, EK IIb.
125. Geddes J, Wright RJ, Zammitt NN, et. al. An evaluation of methods of assessing impaired awareness of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(7):1868–70, EK IIb.
126. Gehr B, Holder M, Kulzer B, et. al. SPECTRUM. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11(2):284–9, EK 4.
127. Gerber PA, Pavlicek V, Demartines N, et. al. Simultaneous islet-kidney vs pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes mellitus: A 5 year single centre follow-up. *Diabetologia* 2008; 51(1):110–9, LoE 2++.
128. Gerich JE, Mokan M, Veneman T, et. al. Hypoglycemia unawareness. *Endocr. Rev.* 1991; 12(4):356–71, EK III.
129. Gimenez M, Conget I, Nicolau J, et. al. Outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes intensively treated with continuous subcutaneous insulin infusion or conventional therapy. A case-control study. *Acta Diabetol.* 2007; 44(1):34–7, EK III.
130. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994; 17(7):697–703, EK IIb.
131. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, et. al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004; 27(2):461–7, EK IIb.
132. Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, et. al. Depression and diabetes treatment nonadherence: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2008; 31(12):2398–403, EK IIb.
133. Gordon D, Semple CG, Paterson KR. Do different frequencies of self-monitoring of blood glucose influence control in type 1 diabetic patients? *Diabet. Med* 1991; 8(7):679–82, EK Ib.

134. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, et. al. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* 2015; 38(12):2354–69, EK Ib.
135. Grassi G, Scuntero P, Trepiccioni R, et. al. Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control. *J Clin Transl Endocrinol* 2014; 1(4):145–50, EK III/LoE 3.
136. Graveling AJ, Frier BM. Hypoglycaemia: an overview. *Prim. Care Diabetes* 2009; 3(3):131–9, EK III.
137. Graveling AJ, Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and driving in people with insulin-treated diabetes: adherence to recommendations for avoidance. *Diabet. Med* 2004; 21(9):1014–9, EK III.
138. Gray RS, Cowan P, Duncan LJ, et. al. Reversal of insulin resistance in type 1 diabetes following initiation of insulin treatment. *Diabet. Med* 1986; 3(1):18–23, EK III.
139. Griesdale DE, Souza RJ de, van Dam RM, et. al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*. 2009; 180(8):821–7, EK Ia.
140. Grigoryan OR, Grodnitskaya EE, Andreeva EN, et. al. Contraception in perimenopausal women with diabetes mellitus. *Gynecol. Endocrinol.* 2006; 22(4):198–206, EK IIb.
141. Groos; Kretschmann, J.; Macare, C.; Weber, A.; Hagen, B. Qualitätssicherungsbericht 2015 Disease Management Programme in Nordrhein, Langfassung. Version 4; 2016. Available from: http://www.zi-dmp.de/Files/QSB15_Gesamtdokument_V4.pdf [cited 2017-04-24], EK III.
142. Gruessner AC, Gruessner RWG. Pancreas Transplantation of US and Non-US Cases from 2005 to 2014 as Reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud* 2016; 13(1):35–58, LoE 3.
143. Gruessner RWG, Sutherland DER, Gruessner AC. Mortality assessment for pancreas transplants. *Am J Transplant* 2004; 4(12):2018–26, LoE 3.
144. Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53(9):787–800, EK I.
145. Haak. Insulintherapie. In: Haak T, Palitzsch K-D, editors. *Diabetologie für die Praxis: Fallorientierte Darstellung; Diagnostik und Therapie*. 1. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2012. p. 345–8.
146. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, et. al. Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2017; 8(3):573–86, LoE 1-.
147. Haak T, Kellerer M, Deutsche Diabetes-Gesellschaft. *Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter*. Mainz: Kirchheim; 2009.
148. Hale PJ, Crase J, Natrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J (Clin Res. Ed)* 1984; 289(6451):1035–8, EK IIa.
149. Hamann A, Matthaei S, Rosak C, et. al. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(6):1738–44, EK Ib/LoE 1-.
150. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, et. al. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 26(1):138–43, EK Ib/LoE 1-.
151. Harsch IA, Stocker S, Radespiel-Troger M, et. al. Traffic hypoglycaemias and accidents in patients with diabetes mellitus treated with different antidiabetic regimens. *J Intern. Med* 2002; 252(4):352–60, EK III.
152. Hasslacher C, Vogt C, Raupp D, et. al. Insulinbedarf bei Typ-1-Diabetikern mit nachlassender Nierenfunktion: Human-Insulin versus Analog-Insulin. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132(47):2500–4, EK III.
153. Hauner H, Stockamp B, Haastert B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. *Exp. Clin Endocrinol. Diabetes* 1996; 104(2):106–10, EK III.
154. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, et. al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care* 2013; 36(4):908–13, EK III LoE 3.
155. Heber D, Molitch ME, Sperling MA. Low-dose continuous insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Prospective comparison with "conventional" insulin therapy. *Arch. Intern Med* 1977; 137(10):1377–80, EK Ib.
156. Heise T, Eckers U, Kanc K, et. al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of different formulations of biphasic insulin aspart: A randomized, glucose clamp, crossover study. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10(6):479–85, EK II.
157. Heise T, Hövelmann U, Nosek L, et. al. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11(8):1193–201, EK III.

158. Heise T, Nosek L, Roepstorff C, et. al. Distinct Prandial and Basal Glucose-Lowering Effects of Insulin Degludec/Insulin Aspart (IDegAsp) at Steady State in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* 2014; 5(1):255–65, EK II.
159. Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes. Metab* 2007; 9(5):648–59, EK I.
160. Heise T, Pieber TR, Danne T, et. al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56(5):551–9, EK II.
161. Heise T, Weyer C, Serwas A, et. al. Time-Action Profiles of Novel Premixed Preparations of Insulin Lispro and NPL Insulin. *Diabetes Care* 1998; 21(5):800–3, EK III.
162. Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, et. al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Diabetes Care* 2015; 38(3):412–9, EK Ib/LoE 1-.
163. Hermanns N, Kulzer B, Ehrmann D, et. al. The effect of a diabetes education programme (PRIMAS) for people with type 1 diabetes: Results of a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 102(3):149–57, EK Ib.
164. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, et. al. Long-term effect of an education program (HyPOS) on the incidence of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(3):e36, EK Ib.
165. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M. Problemspezifische Patientenschulung. Übersicht zu einem wesentlichen Bestandteil der Diabetestherapie. *Diabetologie* 2008; 4(5):361–7, EK III.
166. Hermanns N, Kulzer B, Kubiak T, et. al. The effect of an education programme (HyPOS) to treat hypoglycaemia problems in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res. Rev* 2007; 23(7):528–38, EK Ib.
167. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, et. al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47(4):622–9, EK Ib.
168. Hill M, Garcia R, Dunn T, et. al. What happens to the kidney in an SPK transplant when the pancreas fails due to a technical complication? *Clin Transplant* 2008; 22(4):456–61, LoE 3.
169. Hirst JA, Aronson JK, Feakins BG, et. al. Short- and medium-term effects of light to moderate alcohol intake on glycaemic control in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Diabet Med* 2017; 34(5):604–11, EK Ia.
170. Hofmann M, Köhler B, Leichsenring F, et. al. Depression as a risk factor for mortality in individuals with diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2013; 8(11):e79809, EK I.
171. Hoi-Hansen T, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B. Classification of hypoglycemia awareness in people with type 1 diabetes in clinical practice. *J Diabetes Complications* 2009, EK Ib.
172. Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, et. al. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. *Diabet. Med* 2006; 23(2):141–7, EK Ib.
173. House of Commons - Science and Technology Committee. Alcohol guidelines. Eleventh Report of Session 2010–12; 2011. Available from: <http://publications.parliament.uk/pa/cm201012/cmselect/cmsctech/1536/1536.pdf> [cited 2017-11-24], LoE 4.
174. Huang E, Wiseman A, Okumura S, et. al. Outcomes of Preemptive Kidney With or Without Subsequent Pancreas Transplant Compared With Preemptive Simultaneous Pancreas/Kidney Transplantation. *Transplantation* 2011; 92(10):1115–22, EK Ib.
175. Huang W, Connor E, Rosa TD, et. al. Although DR3-DQB1*0201 may be associated with multiple component diseases of the autoimmune polyglandular syndromes, the human leukocyte antigen DR4-DQB1*0302 haplotype is implicated only in beta-cell autoimmunity. *J Clin Endocrinol. Metab* 1996; 81(7):2559–63, EK Ib.
176. Hussein SF, Siddique H, Coates P, et. al. Lipoatrophy is a thing of the past, or is it? *Diabet. Med* 2007; 24(12):1470–2, EK III.
177. Huurman VA, Decochez K, Mathieu C, et. al. Therapy with the hsp60 peptide DiaPep277 in C-peptide positive type 1 diabetes patients. *Diabetes Metab Res. Rev* 2007; 23(4):269–75, EK Ib.
178. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, et. al. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342(5):301–7, EK III.
179. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et. al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38(10):1964–74, EK IV/LoE 4.

180. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag A05-01. Version 1.0; 2010.
181. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag A05-02. Version 1.0; 2007. Available from: http://www.iqwig.de/download/A05-02_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.
182. Isermann B, Ritzel R, Zorn M, et. al. Autoantibodies in diabetes mellitus: current utility and perspectives. *Exp. Clin Endocrinol. Diabetes* 2007; 115(8):483–90, EK IV.
183. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, et. al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(18):1842–52, EK IIb.
184. James ML, Green L, Amiel SA, et. al. Evaluation of the Effect of Carbohydrate Intake on Postprandial Glucose in Patients With Type 1 Diabetes Treated With Insulin Pumps. *J Diabetes Sci Technol* 2016; 10(6):1287–93, EK III.
185. Jannasch F, Kröger J, Schulze MB. Dietary Patterns and Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Nutr* 2017; 147(6):1174–82, EK III.
186. Jefferies C, Cutfield SW, Derraik JGB, et. al. 15-year incidence of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children from a regional setting (Auckland, New Zealand). *Sci Rep* 2015; 5:10358, EK III.
187. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et. al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008; 51(6):941–51, EK Ia.
188. Johansson B-L, Borg K, Fernqvist-Forbes E, et. al. Beneficial effects of C-peptide on incipient nephropathy and neuropathy in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med* 2000; 17(3):181–9, LoE 1-.
189. Johansson UB, Amsberg S, Hannerz L, et. al. Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites. *Diabetes Care* 2005; 28(8):2025–7, EK Ib.
190. Johnson DD, Palumbo PJ, Chu CP. Diabetic ketoacidosis in a community-based population. *Mayo Clin Proc.* 1980; 55(2):83–8, EK III.
191. Joint British Diabetes Societies for inpatient care (JBDS-IP). The Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults: Second Edition Update: September 2013; 2013. Available from: http://www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS_IP_DKA_Adults_Revised.pdf [cited 2017-09-23], EK IV.
192. Joint British Diabetes Societies for inpatient care (JBDS-IP). The management of the hyperosmolar The management of the hyperosmolar hyperglycaemic state (HHS) in adults with diabetes: August 2012; 2012. Available from: <https://diabetes-resources-production.s3-eu-west-1.amazonaws.com/diabetes-storage/migration/pdf/JBDS-IP-HHS-Adults.pdf> [cited 2017-09-23], EK IV.
193. Joint British Diabetes Societies for inpatient care (JBDS-IP). Management of adults with diabetes undergoing surgery and elective procedures: Improving standards. Summary. Revised March 2016; 2011. Available from: http://www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/Surgical_guideline_2015_summary_FI-NAL_amended_Mar_2016.pdf [cited 2017-10-19], EK IV/LoE 4.
194. Katon WJ, Young BA, Russo J, et. al. Association of depression with increased risk of severe hypoglycemic episodes in patients with diabetes. *Ann Fam Med* 2013; 11(3):245–50, EK I.
195. Kendall DM, Rooney DP, Smets YF, et. al. Pancreas transplantation restores epinephrine response and symptom recognition during hypoglycemia in patients with long-standing type I diabetes and autonomic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46(2):249–57, EK III.
196. Kinsley BT, Weinger K, Bajaj M, et. al. Blood glucose awareness training and epinephrine responses to hypoglycemia during intensive treatment in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(7):1022–8, EK Ib.
197. Kitabchi AE, Ayyagari V, Guerra SM. The efficacy of low-dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *Ann. Intern. Med.* 1976; 84(6):633–8, EK Ib.
198. Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, et. al. Is a priming dose of insulin necessary in a low-dose insulin protocol for the treatment of diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* 2008; 31(11):2081–5, EK Ib.
199. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, et. al. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol. Metab* 2008; 93(5):1541–52, EK III.
200. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et. al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(7):1335–43, EK IV.
201. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et. al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29(12):2739–48, EK IV.

202. Klein BEK, Klein R. Further insight on the limits of success of glycemic control in type 1 diabetes. *Diabetes* 2015; 64(2):341–3, EK III.
203. Kleinwechter, Bühner, C.; Hunger-Battefeld, W.; Kainer, F.; Kautzky-Willer, A.; Pawlowski, B. Diabetes und Schwangerschaft: Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft [Stand 12/2014]; 2008. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-023l_S3_Diabetes_und_Schwangerschaft_2014-12.pdf, EK IV.
204. Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr. Rev.* 2008; 29(4):494–511, EK III.
205. Koehler G, Treiber G, Wutte A, et. al. Pharmacodynamics of the long-acting insulin analogues detemir and glargine following single-doses and under steady-state conditions in patients with type 1 diabetes: 57-62; EK II. *Diabetes Obes. Metab* 2014; 16(1):57–62, EK II.
206. Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(3):634, EK IIb.
207. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78(12):1471–8, EK III.
208. Kufeldt J, Kovarova M, Adolph M, et. al. Prevalence and Distribution of Diabetes Mellitus in a Maximum Care Hospital: Urgent Need for HbA1c-Screening. *Exp. Clin Endocrinol. Diabetes* 2017, EK IV.
209. Kulzer B, Albus C, Herpertz S, et. al. Psychosoziales und Diabetes (Teil 1). *Diabetologie und Stoffwechsel* 2013a; 8(03):198–242, EK IV.
210. Kulzer B, Albus C, Herpertz S, et. al. Psychosoziales und Diabetes (Teil 2). *Diabetologie und Stoffwechsel* 2013b; 8(04):292–324, EK IV.
211. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, et. al. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. *Diabetes* 2008; 57(4):995–1001, EK III.
212. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, et. al. The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet. Med* 1999; 16(6):466–71, EK IIb.
213. Langeland LBL, Salvesen O, Selle H, et. al. Short-term continuous glucose monitoring: effects on glucose and treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes mellitus; a randomized controlled trial. *Int J Clin Pract* 2012; 66(8):741–7, EK Ia.
214. Langendam M, Luijck YM, Hooft L, et. al. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1:CD008101, EK Ia/LoE 1+.
215. Lean ME, Ng LL, Tennison BR. Interval between insulin injection and eating in relation to blood glucose control in adult diabetics. *Br Med J (Clin Res. Ed)* 1985; 290(6462):105–8, EK III.
216. Leese GP, Wang J, Broomhall J, et. al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care* 2003; 26(4):1176–80, EK IIb.
217. Lehmann R, Graziano J, Brockmann J, et. al. Glycemic Control in Simultaneous Islet-Kidney Versus Pancreas-Kidney Transplantation in Type 1 Diabetes: A Prospective 13-Year Follow-up. *Diabetes Care* 2015; 38(5):752–9, LoE 2-.
218. Lehmann R, Spinaz GA, Moritz W, et. al. Has time come for new goals in human islet transplantation? *Am J Transplant* 2008; 8(6):1096–100, LoE 4.
219. Levin DL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr. Crit Care Med.* 2008; 9(3):320–9, EK III.
220. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et. al. Design and Methods of a Randomized Trial of Continuous Glucose Monitoring in Persons With Type 1 Diabetes With Impaired Glycemic Control Treated With Multiple Daily Insulin Injections (GOLD Study). *J Diabetes Sci Technol* 2016; 10(3):754–61, EK III.
221. Lind M, Svensson A-M, Kosiborod M, et. al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371(21):1972–82, EK IIa/LoE 2+.
222. Lindahl JP, Reinholt FP, Eide IA, et. al. In patients with type 1 diabetes simultaneous pancreas and kidney transplantation preserves long-term kidney graft ultrastructure and function better than transplantation of kidney alone. *Diabetologia* 2014; 57(11):2357–65, EK III.
223. Lindsay R, Bolte RG. The use of an insulin bolus in low-dose insulin infusion for pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr. Emerg. Care* 1989; 5(2):77–9, EK Ib.
224. Lipska KJ, Hirsch IB, Riddle MC. Human Insulin for Type 2 Diabetes: An Effective, Less-Expensive Option. *JAMA* 2017; 318(1):23–4, EK IV/LoE 4.
225. Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E, et. al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2 × 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily

- p>injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPaSS).
- Diabetes Care*
- 2014; 37(8):2114–22, EK Ia.
226. Lopez X, Castells M, Ricker A, et. al. Human insulin analog--induced lipoatrophy. *Diabetes Care* 2008; 31(3):442–4, EK III.
 227. Lucidi P, Porcellati F, Marinelli Andreoli A, et. al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NPH Insulin in Type 1 Diabetes: The Importance of Appropriate Resuspension Before Subcutaneous Injection. *Diabetes Care* 2015; 38(12):2204–10, EK IV.
 228. Lund SS, Tarnow L, Astrup AS, et. al. Effect of adjunct metformin treatment in patients with type-1 diabetes and persistent inadequate glycaemic control. A randomized study. *PLoS. One.* 2008; 3(10):e3363, EK Ib.
 229. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et. al. Effect of Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy and Automated Insulin Suspension vs Standard Insulin Pump Therapy on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA* 2013; 310(12):1240–7, EK Ib.
 230. Magee MF, Bhatt BA. Management of decompensated diabetes. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Crit Care Clin.* 2001; 17(1):75–106, EK IV.
 231. Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, et. al. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Insulin Treatment in Type 1 Diabetes: The ADJUNCT ONE Treat-To-Target Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016; 39(10):1702–10, EK Ib/LoE 1-.
 232. Mazer M, Chen E. Is subcutaneous administration of rapid-acting insulin as effective as intravenous insulin for treating diabetic ketoacidosis? *Ann Emerg. Med* 2009; 53(2):259–63, EK III.
 233. McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet. Med* 2001; 18(9):690–705, EK III.
 234. McConnell YJ, Johnson PM, Porter GA. Surgical site infections following colorectal surgery in patients with diabetes: association with postoperative hyperglycemia. *J. Gastrointest. Surg.* 2009; 13(3):508–15, EK III.
 235. McIntyre HD, Knight BA, Harvey DM, et. al. Dose adjustment for normal eating (DAFNE) - an audit of outcomes in Australia. *Med J Aust* 2010; 192(11):637–40, EK Ib.
 236. Molina JE, Sutherland DER, Wang Y, et. al. Coronary Bypass before Simultaneous Pancreas-Kidney Transplants for Type 1 Diabetics in Renal Failure. *World J. Surg.* 2004; 28(10):1036–9, EK IV.
 237. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab* 2009; 11(4):372–8, EK Ia.
 238. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann. Intern. Med.* 1986; 105(6):836–40, EK Ib.
 239. Mühlhauser I, Bruckner I, Berger M, et. al. Evaluation of an intensified insulin treatment and teaching programme as routine management of type 1 (insulin-dependent) diabetes. The Bucharest-Dusseldorf Study. *Diabetologia* 1987; 30(9):681–90, EK IIa.
 240. Muis MJ, Bots ML, Bilo HJ, et. al. Determinants of daily insulin use in Type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2006; 20(6):356–60, EK III.
 241. Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, et. al. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(5):447–56, EK Ia.
 242. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, et. al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007; 29(8):1607–19, EK Ia.
 243. Murao S, Hirata K, Ishida T, et. al. Lipoatrophy induced by recombinant human insulin injection. *Intern. Med* 1998; 37(12):1031–3, EK III.
 244. Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014; 37(1):9–16, EK III.
 245. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et. al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353(25):2643–53, EK Ib.
 246. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et. al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch. Intern Med* 2009; 169(14):1307–16, EK Ib.
 247. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management; 2015 [cited 2017-04-22]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17>.

248. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Low Blood Glucose (Hypoglycemia); 2016. Available from: <http://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing-problems/low-blood-glucose-hypoglycemia>, EK IV.
249. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme. Qualitätssicherungsbericht 2015. Disease-Management-Programme in Nordrhein. Brustkrebs, Diabetes mellitus Typ 1/Typ 2, Koronare Herzkrankheit, Asthma/COPD; 2016. Available from: http://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp15.pdf [cited 2017-11-24], EK III.
250. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme. Qualitätssicherungsbericht 2014. Disease-Management-Programme in Nordrhein. Brustkrebs, Diabetes mellitus Typ 1/Typ 2, Koronare Herzkrankheit, Asthma/COPD; 2014. Available from: https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp14.pdf [cited 2017-09-23], EK III/LoE 3.
251. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme. Qualitätssicherungsbericht 2008. Disease-Management-Programme in Nordrhein. Brustkrebs, Diabetes mellitus Typ 1/Typ 2, Koronare Herzkrankheit, Asthma/COPD; 2009. Available from: http://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp08.pdf [cited 2017-11-24], EK III.
252. Nosek L, Coester H-V, Roepstorff C, et. al. Glucose-Lowering Effect of Insulin Degludec is Independent of Subcutaneous Injection Region. *Clin Drug Investig* 2014; 34(9):673–9, EK II.
253. Nyenwe EA, Kitabchi AE. Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94(3):340–51, EK IV/LoE 4.
254. Ojo AO, Meier-Kriesche H-U, Arndorfer JA, et. al. Long-term benefit of kidney-pancreas transplants in type 1 diabetics. *Transplant. Proc* 2001; 33(1-2):1670–2.
255. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, et. al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science* 1983; 222(4630):1337–9, EK III.
256. Partridge H, Perkins B, Mathieu S, et. al. Clinical recommendations in the management of the patient with type 1 diabetes on insulin pump therapy in the perioperative period: a primer for the anaesthetist. *Br J Anaesth* 2016; 116(1):18–26, EK IV/LoE 4.
257. Paterson MA, Smart CEM, Lopez PE, et. al. Influence of dietary protein on postprandial blood glucose levels in individuals with Type 1 diabetes mellitus using intensive insulin therapy. *Diabet. Med* 2016; 33(5):592–8, EK Ib.
258. Paty BW, Lanz K, Kendall DM, et. al. Restored hypoglycemic counterregulation is stable in successful pancreas transplant recipients for up to 19 years after transplantation. *Transplantation* 2001; 72(6):1103–7, EK III.
259. Pavlovic MD, Milenkovic T, Dinic M, et. al. The prevalence of cutaneous manifestations in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(8):1964–7, EK IIb.
260. Pedersen-Bjergaard U. Severe hypoglycaemia in type 1 diabetes: impact of the renin-angiotensin system and other risk factors. *Dan. Med Bull.* 2009; 56(4):193–207, EK III.
261. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, et. al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: Influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res. Rev* 2004; 20(6):479–86, EK III.
262. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B. Recall of severe hypoglycaemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res. Rev* 2003; 19(3):232–40, EK IIb.
263. Perkins BA, Cherney DZI, Partridge H, et. al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and glycemic control in type 1 diabetes: results of an 8-week open-label proof-of-concept trial. *Diabetes Care* 2014; 37(5):1480–3, EK IIb/LoE 2+.
264. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, et. al. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(22):2143–52, EK Ib.
265. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et. al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(8):597–609, EK Ib/LoE 1-.
266. Pfeiffer, Gebauer, S.; Rubin, D.; Schulze, M.; Buchholz, G.; Klein, H. Ernährungsempfehlungen zur Behandlung des Ernährungsempfehlungen zur Behandlung des Diabetes mellitus – Empfehlungen zur Proteinzufuhr; 2015. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-025I_S3_Diabetes_mellitus_Empfehlungen_Proteinzufuhr_2015-10.pdf [cited 2017-11-24], EK IV.
267. Pfohl. Diabetes, Sport und Reisen. In: Schatz H, Hg., editors. *Diabetologie kompakt: Grundlagen und Praxis*. 4., erweiterte und aktualisierte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006.

268. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011; 343:d3805, EK Ia.
269. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet. Med* 2008; 25(7):765–74, EK IIb.
270. Plank J, Köhler G, Rakovac I, et. al. Long-term evaluation of a structured outpatient education programme for intensified insulin therapy in patients with Type 1 diabetes: A 12-year follow-up. *Diabetologia* 2004; 47(8):1370–5, EK IIb.
271. Plener PL, Molz E, Berger G, et. al. Depression, metabolic control, and antidepressant medication in young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015; 16(1):58–66, EK III.
272. Polonsky WH, Hessler D. What are the quality of life-related benefits and losses associated with real-time continuous glucose monitoring? A survey of current users. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(4):295–301, EK III/LoE 3.
273. Polonsky WH, Hessler D, Ruedy KJ, et. al. The Impact of Continuous Glucose Monitoring on Markers of Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes: Further Findings From the DIAMOND Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2017; 40(6):736–41, EK Ib.
274. Posselt AM, Bellin MD, Tavakol M, et. al. Islet Transplantation in Type 1 Diabetics Using an Immunosuppressive Protocol Based on the Anti-LFA-1 Antibody Efalizumab. *American Journal of Transplantation* 2010; 10(8):1870–80, EK V.
275. Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtsen I, et. al. Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabet. Med* 1991; 8(3):217–22, EK IIb.
276. Ramos M, Khalpey Z, Lipsitz S, et. al. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery. *Ann Surg* 2008; 248(4):585–91, EK III.
277. Rave K, Heinemann L, Puhl L, et. al. Premixed formulations of insulin lispro. Activity profiles in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22(5):865–6, EK III.
278. Rave K, Klein O, Frick AD, et. al. Advantage of premeal-injected insulin glulisine compared with regular human insulin in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(8):1812–7, EK Ib.
279. Raz I, Avron A, Tamir M, et. al. Treatment of new-onset type 1 diabetes with peptide DiaPep277 is safe and associated with preserved beta-cell function: extension of a randomized, double-blind, phase II trial. *Diabetes Metab Res. Rev* 2007; 23(4):292–8, EK Ib.
280. Redelmeier DA, Kenshole AB, Ray JG. Motor vehicle crashes in diabetic patients with tight glycemic control: A population-based case control analysis. *PLoS Med* 2009; 6(12):e1000192, EK III/LoE 3.
281. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, et. al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care* 2004; 27(11):2590–6, EK Ia.
282. Rickels MR, Fuller C, Dalton-Bakes C, et. al. Restoration of Glucose Counterregulation by Islet Transplantation in Long-standing Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2015; 64(5):1713–8, EK III.
283. Robert Koch-Institut (RKI). RKI - Nationale Diabetes Surveillance - Nationale Diabetes-Surveillance am Robert Koch-Institut; 2017. Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Diabetes_Surveillance/diab_surv_inhalt.html [cited 2017-11-24], EK IV.
284. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: A systematic review. *J Affect Disord* 2012; 142 Suppl:S8-21, EK III.
285. Ryan EA, Lakey JRT, Paty BW, et. al. Successful Islet Transplantation: Continued Insulin Reserve Provides Long-Term Glycemic Control. *Diabetes* 2002; 51(7):2148–57, EK III.
286. Sämann A, Mühlhauser I, Bender R, et. al. Glycaemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible, intensive insulin therapy to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: a prospective implementation study. *Diabetologia* 2005; 48(10):1965–70, EK IIb.
287. Sanches ACC, Correr CJ, Venson R, et. al. Insulin analogues versus human insulin in type 1 diabetes: Direct and indirect meta-analyses of efficacy and safety. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2013; 49(3):501–9, EK Ia/LoE 1-.
288. Sane T, Koivisto VA, Nikkanen P, et. al. Adjustment of insulin doses of diabetic patients during long distance flights. *BMJ* 1990; 301(6749):421–2, EK III.
289. Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA* 2006; 295(14):1688–97, EK IV.
290. Schachinger H, Hegar K, Hermanns N, et. al. Randomized controlled clinical trial of Blood Glucose Awareness Training (BGAT III) in Switzerland and Germany. *J Behav Med* 2005; 28(6):587–94, EK Ib.

291. Scheen AJ, Letiexhe MR, Lefebvre PJ. Minimal influence of the time interval between injection of regular insulin and food intake on blood glucose control of type 1 diabetic patients on a basal-bolus insulin scheme. *Diabetes Metab* 1999; 25(2):157–62, EK IIb.
292. Schloot NC, Meierhoff G, Lengyel C, et. al. Effect of heat shock protein peptide DiaPep277 on beta-cell function in paediatric and adult patients with recent-onset diabetes mellitus type 1: two prospective, randomized, double-blind phase II trials. *Diabetes Metab Res. Rev* 2007; 23(4):276–85, EK Ib.
293. Schlosser M, Mueller PW, Torn C, et. al. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for insulin autoantibodies. *Diabetologia* 2010; 53(12):2611–20, EK III.
294. Schmidt S, Schelde B, Nørgaard K. Effects of advanced carbohydrate counting in patients with type 1 diabetes: A systematic review. *Diabet Med* 2014; 31(8):886–96, EK III.
295. Schmülling RM, Pfohl M, Renn W, et. al. Flugreisen trotz Diabetes? Der Einfluß einer westlichen und östlichen Zeitverschiebung auf den Rhythmus zirkadianer Hormone und die Stoffwechseleinstellung von Typ I-Diabetikern. *Z Allg Med* 1995; 71:212–25, EK IIa.
296. Seissler J, Scherbaum WA. Autoimmune diagnostics in diabetes mellitus. *Clin Chem. Lab Med* 2006; 44(2):133–7, EK IV.
297. Seissler J, Sonnaville JJ de, Morgenthaler NG, et. al. Immunological heterogeneity in type I diabetes: presence of distinct autoantibody patterns in patients with acute onset and slowly progressive disease. *Diabetologia* 1998; 41(8):891–7, EK III/LoE 3.
298. Shapiro AJ, Lakey JRT, Ryan EA, et. al. Islet Transplantation in Seven Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using a Glucocorticoid-Free Immunosuppressive Regimen. *N Engl J Med* 2000; 343(4):230–8, EK III.
299. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et. al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(13):1318–30, EK III.
300. Sheldon B, Russell-Jones D, Wright J. Insulin analogues: an example of applied medical science. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(1):5–19, EK IV/LoE 4.
301. Shiramoto M, Eto T, Irie S, et. al. Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. *Diabetes Obes. Metab* 2015; 17(3):254–60, EK II.
302. Singh SR, Ahmad F, Lal A, et. al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180(4):385–97, EK Ia.
303. Sollinger HW, Odorico JS, Becker YT, et. al. One Thousand Simultaneous Pancreas-Kidney Transplants at a Single Center With 22-Year Follow-Up. *Ann. Surg.* 2009; 250:618–30, EK III.
304. Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ, et. al. Experience With 500 Simultaneous Pancreas-Kidney Transplants. *Ann Surg* 1998; 228(3):284–96, EK III.
305. Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, et. al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ* 2015; 350:h3234, EK IIb.
306. Stork AD, van Haeften TW, Veneman TF. Diabetes and driving: Desired data, research methods and their pitfalls, current knowledge, and future research. *Diabetes Care* 2006; 29(8):1942–9, EK III.
307. Studer C, Sankou W, Penfornis A, et. al. Efficacy and safety of an insulin infusion protocol during and after cardiac surgery. *Diabetes Metab* 2010; 36(1):71–8, EK IIb.
308. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, et. al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 2001; 233(4):463–501, EK III.
309. Swinnen SG, Mullins P, Miller M, et. al. Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. *Diabetologia* 2009; 52(1):38–41, EK III.
310. Tamás G, Marre M, Astorga R, et. al. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54(2):105–14, EK Ib/LoE 1-.
311. Tamayo; Rathmann, W. Epidemiologie des Diabetes in Deutschland. In: Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2016. Die Bestandsaufnahme; 2016. Available from: http://www.diabetesde.org/system/files/documents/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2016.pdf [cited 2017-11-14], EK III.
312. ter Braak EW, Appelman AM, van de Laak M, et. al. Clinical characteristics of type 1 diabetic patients with and without severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2000; 23(10):1467–71, EK IIb.
313. Terent A, Hagfall O, Cederholm U. The effect of education and self-monitoring of blood glucose on glycosylated hemoglobin in type I diabetes. A controlled 18-month trial in a representative population. *Acta Med. Scand.* 1985; 217(1):47–53, EK Ib.

314. Thompson DM, Begg IS, Harris C, et. al. Reduced progression of diabetic retinopathy after islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation* 2008; 85(10):1400–5, EK IIa.
315. Thompson DM, Meloche M, Ao Z, et. al. Reduced progression of diabetic microvascular complications with islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation* 2011; 91(3):373–8, EK IIa.
316. Törn C, Mueller PW, Schlosser M, et. al. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2. *Diabetologia* 2008; 51(5):846–52, EK III.
317. Trout KK, Rickels MR, Schutta MH, et. al. Menstrual cycle effects on insulin sensitivity in women with type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9(2):176–82, EK III.
318. Tumminia A, Crimi S, Sciacca L, et. al. Efficacy of real-time continuous glucose monitoring on glycaemic control and glucose variability in type 1 diabetic patients treated with either insulin pumps or multiple insulin injection therapy: a randomized controlled crossover trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; 31(1):61–8, EK Ia.
319. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, et. al. The many faces of diabetes: A disease with increasing heterogeneity. *The Lancet* 2014; 383(9922):1084–94, EK IV/LoE 4.
320. Turner R, Stratton I, Horton V, et. al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1997; 350(9087):1288–93, EK III/LoE 3.
321. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, et. al. Randomized Controlled Trial of Intensive Versus Conservative Glucose Control in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: GLUCO-CABG Trial. *Diabetes Care* 2015; 38(9):1665–72, EK I.
322. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, et. al. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004; 27(8):1873–8, EK Ib.
323. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, et. al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2009; 32(7):1164–9, EK Ib.
324. Umpierrez GE, Latif K, Stoevers J, et. al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am. J. Med.* 2004; 117(5):291–6, EK Ib.
325. Underwood P, Askari R, Hurwitz S, et. al. Preoperative A1C and clinical outcomes in patients with diabetes undergoing major noncardiac surgical procedures. *Diabetes Care* 2014; 37(3):611–6, EK I.
326. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et. al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345(19):1359–67, EK Ib.
327. Vardar B, Kizilci S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77(2):231–6, EK III.
328. Vardi M, Jacobson E, Nini A, et. al. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3):CD006297, EK Ia/LoE 1+.
329. Vella S, Buetow L, Royle P, et. al. The use of metformin in type 1 diabetes: A systematic review of efficacy. *Diabetologia* 2010; 53(5):809–20, EK IIa/LoE 2++.
330. Venstrom JM, McBride MA, Rother KI, et. al. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. *JAMA* 2003; 290(21):2817–23, EK Ib.
331. Verge CF, Howard NJ, Rowley MJ, et. al. Anti-glutamate decarboxylase and other antibodies at the onset of childhood IDDM: a population-based study. *Diabetologia* 1994; 37(11):1113–20, EK III/LoE 3.
332. Viallon A, Zeni F, Lafond P, et. al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* 1999; 27(12):2690–3, EK Ib.
333. Vignesh JP, Mohan V. Hypoglycaemia unawareness. *J Assoc. Physicians India* 2004; 52:727–32, EK III.
334. Wai PY, Sollinger HW. Long-term outcomes after simultaneous pancreas–kidney transplant. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2011; 16(1):128–34, EK III.
335. Waldhäusl W, Bratusch-Marrain P, Gasic S, et. al. Insulin production rate following glucose ingestion estimated by splanchnic C-peptide output in normal man. *Diabetologia* 1979; 17(4):221–7, EK III.
336. Walter M, Philotheou A, Bonnici F, et. al. No effect of the altered peptide ligand NBI-6024 on beta-cell residual function and insulin needs in new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(11):2036–40, EK Ib.
337. Wang B, An X, Shi X, et. al. Management of endocrine disease: Suicide risk in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2017; 177(4):R169–R181, EK Ib.

338. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993; 341(8856):1306–9, EK Ib.
339. Warncke K, Frohlich-Reiterer EE, Thon A, et. al. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care* 2010; 33(9):2010–2, EK III.
340. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et. al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U. S. A* 2007; 104(43):17040–5, EK III.
341. Weyer C, Heise T, Heinemann L. Insulin Aspart in a 30/70 Premixed Formulation: Pharmacodynamic properties of a rapid-acting insulin analog in stable mixture. *Diabetes Care* 1997; 20(10):1612–4, EK III.
342. White NH, Sun W, Cleary PA, et. al. 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(12):1707–15, EK III.
343. White R, Tata P, Burns T. Mood, learned resourcefulness and perceptions of control in type 1 diabetes mellitus. *J. Psychosom. Res.* 1996; 40(2):205–12, EK IIb.
344. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(8):933–44, EK Ia.
345. Wiest-Ladenburger U, Hartmann R, Hartmann U, et. al. Combined analysis and single-step detection of GAD65 and IA2 autoantibodies in IDDM can replace the histochemical islet cell antibody test. *Diabetes* 1997; 46(4):565–71, EK III.
346. Williams KV, Erbey JR, Becker D, et. al. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes* 2000; 49(4):626–32, EK IIb/LoE 2+.
347. Wiseman AC, Huang E, Kamgar M, et. al. The impact of pre-transplant dialysis on simultaneous pancreas-kidney versus living donor kidney transplant outcomes: A Single Institution Experience. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(4):1047–58, EK Ib.
348. Wolpert HA, Atakov-Castillo A, Smith SA, et. al. Dietary fat acutely increases glucose concentrations and insulin requirements in patients with type 1 diabetes: Implications for carbohydrate-based bolus dose calculation and intensive diabetes management. *Diabetes Care* 2013; 36(4):810–6, EK III.
349. Woodworth JR, Howey DC, Bowsher RR, et. al. Comparative pharmacokinetics and glucodynamics of two human insulin mixtures. 70/30 and 50/50 insulin mixtures. *Diabetes Care* 1994; 17(5):366–71, EK II.
350. Worth R, Home PD, Johnston DG, et. al. Intensive attention improves glycaemic control in insulin-dependent diabetes without further advantage from home blood glucose monitoring: results of a controlled trial. *Br Med J (Clin Res. Ed)* 1982; 285(6350):1233–40, EK Ib.
351. Wutte A, Plank J, Sinner F. Dose-response relationship and within-subject variability of insulin detemir and NPH insulin in subjects with Type 1 diabetes. *Diabetes.* *Diabetes* 2004; 53(Suppl. 2):A152, EK IV.
352. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et. al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013; 173(14):1300–6, EK II.
353. Yeoh E, Choudhary P, Nwokolo M, et. al. Interventions That Restore Awareness of Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* 2015; 38(8):1592–609, EK I.
354. Yosipovitch G, Hodak E, Vardi P, et. al. The prevalence of cutaneous manifestations in IDDM patients and their association with diabetes risk factors and microvascular complications. *Diabetes Care* 1998; 21(4):506–9, EK III.