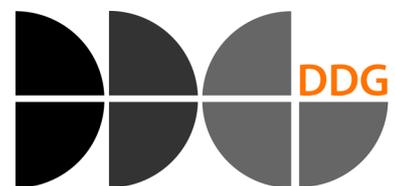


Therapie des Typ-1-Diabetes

Herausgeber: S. Matthaei, M. Kellerer

Autoren: Böhm B. O., Dreyer M., Fritsche A., Füchtenbusch M., Götz S., Martin S.



Deutsche Diabetes Gesellschaft

S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes - Version 1.0; September / 2011

Impressum

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

Präsident DDG: Prof. Dr. med. Stephan Matthaei (2011 – 2013)

Vom Vorstand der DDG benannte Expertengruppe:

- Prof. Dr. Manfred Dreyer, Hamburg (Koordinator)
- Prof. Dr. Bernhard O. Böhm, Ulm
- Dr. Stefan Gölz, Esslingen
- Prof. Dr. Andreas Fritsche, Tübingen
- PD Dr. Martin Füchtenbusch, München
- Prof. Dr. Stephan Martin, Düsseldorf

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

- Evelyn Drobinski (bis 01/2011) und Elisabeth Schnellbacher (ab 01/2011) Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschlands
- Prof. Dr. 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
- Kai Woltering, Deutscher Diabetiker Bund

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

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

- Dr. Monika Nothacker, MPH
- Thomas Langer, Dipl.-Soz.Wiss.
- Marga Cox, Dipl.-Soz.Päd.
- Dana Rütters, Informationswissenschaftlerin
- Dr. med. Susanne Weinbrenner, MPH
- Prof. Dr. Dr. Günter Ollenschläger

Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie:

S. Matthaei, M. Kellerer (Hrsg.): Methodenreport zur Aktualisierung der S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes 2011, verfügbar unter: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/Methodenreport_S3-LL_Therapie_des_Typ-1-Diabetes.pdf

Kurzfassung der Leitlinie voraussichtlich ab Oktober in „Diabetes und Stoffwechsel“ (Supplement) verfügbar.

Alle Dokumente zur Leitlinie sind außerdem auf den Seiten der AWMF unter der Registernummer 057/013 verfügbar:

Copyright © Deutsche Diabetes-Gesellschaft, vertreten durch den jeweiligen Präsidenten

Inhaltsverzeichnis

Impressum	2
Abkürzungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	8
Abbildungsverzeichnis	9
1. Hintergrund und Methoden	10
1.1. Adressaten der Leitlinie	10
1.2. Ziele	10
1.3. Grundlagen der Methodik	10
1.3.1. Quellen, systematische Recherchen	10
1.3.2. Evidenzklassifizierung	11
1.3.3. Empfehlungsgraduierung	12
1.4. Redaktionelle Unabhängigkeit / Interessenkonflikte	12
1.5. Gültigkeit der Leitlinie, Zuständigkeit für die Aktualisierung	13
2. Definition und Klassifikation des Typ-1-Diabetes	14
2.1. Definition	14
2.2. Klassifikation	14
2.2.1. Typ-1a-Diabetes	14
2.2.2. Typ-1b-Diabetes	15
3. Therapieziele	16
4. Therapie des Typ-1-Diabetes	21
4.1. Insulintherapie	21
4.1.1. Individueller Insulinbedarf	21
4.1.2. Intraindividuelle Variation der Insulinwirkung	22
4.1.3. Strategien der Insulintherapie	23
4.1.4. Insulinarten	29
4.1.5. Insulinapplikation	34
4.1.6. Lokale Nebenwirkungen der Insulintherapie	37
4.2. Ernährung	40
4.3. Schulung/strukturierte Therapieprogramme	42
4.4. Psychosoziale Betreuung	45
5. Therapie in Sondersituationen	46
5.1. Krankenhausaufenthalte	46
5.2. Operationen	48
5.3. Therapie des adipösen Menschen mit Typ-1-Diabetes	50
5.4. Therapie bei Reisen	51
6. Weitere Therapieformen (kausale Therapieansätze)	52
7. Therapie diabetesassoziierter Folgekomplikationen	55
8. Akutkomplikationen	57
8.1. Diabetische Ketoazidose	57
8.2. Hyperosmolares Hyperglykämisches Syndrom	63
8.3. Hypoglykämie	63

9.	Kontrollen in der Behandlung	69
9.1.	Kontrolle der Stoffwechseleinstellung	69
9.2.	Kontrolle auf diabetesassoziierte Folgeerkrankungen und begleitende Risikofaktoren	72
9.3.	Kontrolle der Spritzstellen	75
10.	Leitlinien-Empfehlungen im Überblick	76
11.	Anlagen	82
11.1.	Anlage 1: Einweisungskriterien (ambulant-stationär) für Menschen mit Typ 1 Diabetes	82
11.2.	Anlage 2: Screening auf Nephropathie bei Menschen mit Diabetes	83
11.3.	Anlage 3: Standardisierter augenärztlicher Untersuchungsbogen	84
11.4.	Anlage 4: Screening auf sensomotorische diabetische Polyneuropathie	85
11.5.	Anlage 5: Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen	86
11.6.	Anlage 6: Algorithmus zur Verlaufskontrolle bei Menschen mit Diabetes mellitus und Herzerkrankungen	87
11.7.	Anlage 7: Indikationen für eine weitergehende kardiale Diagnostik bei Menschen mit Diabetes mellitus	88
11.8.	Anlage 8: Interessenkonflikte der inhaltlich Beteiligten an der DDG-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes	89
12.	Literatur	93

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung (ggf. deutsche Übersetzung)
%ile	Perzentile
µg	Mikrogramm
ADA	American Diabetes Association
ADAG-Studie	A1c-Derived Average Glucose-Studie
ADDQoL	Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life
AK	Antikörper
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ARR	Absolute Risk Reduction (Absolute Risikoreduktion)
AT-1-Blocker	Angiotensin Typ 1 Rezeptor Blocker
ATA	American Thyroid Association (amerikanische Schilddrüsen-Vereinigung)
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve) = statistisches Maß
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
BARFUSS	Schulungsprogramm für Menschen mit diabetischen Fußproblemen
BCG	Bacille-Calmette-Guérin, Impfstoff gegen Tuberkulose
BE/KHE	Broteinheit/Kohlenhydrateinheit
BG	Blutglukose
BGAT	Blutglukosewahrnehmungstraining
BGSM	Blutglukoseselbstmessung
BIOSIS	BIOSIS Previews
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
CCT	Craniale Computertomographie
CDA	Canadian Diabetes Association
CG	Control Group (Kontrollgruppe)
CGM	Continuous Glucose Monitoring
CI	Confidence Intervall (Konfidenzintervall)
CK	Creatine Kinase (Kreatin Kinase) = Enzym zur Messung der Muskelaktivität
C-Peptid	Connecting Peptid (Verbindendes Peptid) = Teil des Proinsulins
CRP	C-reaktives Protein
CSII	Continous Subcutaneous Insulin Injection (kontinuierliche subkutane Insulin Injektion) = Insulinpumpe
DCC	Diabetes Control And Complications Trial (Studie zur Kontrolle und Komplikationen von Diabetes)

Abkürzung	Erläuterung (ggf. deutsche Übersetzung)
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DDB	Deutscher Diabetiker Bund
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DELBI	Deutsches Leitlinienbewertungsinstrument
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DGIM	Deutsche Gesellschaft für innere Medizin
DKA	diabetische Ketoazidose
DQOL	Diabetes Quality of Lifes Measure
DSQOLS	Diabetes-Specific Quality-of-Life Scale
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
EASD	European Association for The Study of Diabetes
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
EK	Evidenzklasse
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GAD65A	Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der B-Zelle
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
GoR	Grade of Recommendation
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HHS	Hyperosmolares Hyperglykämisches Syndrom
HLA	Human Leucocyte Antigen (humane Leukozytenantigen)
HRV	Herzfrequenzvariabilität
HTA	Health Technology Assessment
HyPOS	Schulungsprogramm für Menschen mit Typ-1-Diabetes und Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen
i.m.	intra muskulär
i.v.	intra venös
IA-2a	Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase
IAA	Insulinautoantikörper
ICA	Inselzellantikörper
IE	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITSQ	Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire
ITT	Intention-to-Treat
JDRFCGM	The Juvenile Diabetes Research Foundation CGM-Study

Abkürzung	Erläuterung (ggf. deutsche Übersetzung)
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
LINDA	lebensnah, interaktiv, neu, differenziert, aktivierend (Basisschulungsprogramm)
LoE	Level of Evidence
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
MDI	Multiple Daily Injections
Medline	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MITRE-Studie	Monitoring and Modelling Initiative on the Targets for Renewable Energy-Studie
n.s.	nicht signifikant
NaCl	Natriumchlorid
NEUROS	Schulungsprogramm für Menschen mit Diabetes und Neuropathie
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNRI	Nebennierenrindeninsuffizienz
NPH	Neutral-Protamin-Hagedorn
NPO	nothing by mouth
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
RCT	Randomised Controlled Trial
RR	Risikoreduktion
RRR	Relative Risikoreduktion
s.c.	subkutan
SDIS	Stockholm Diabetes Intervention Study
SF-36	Fragebogen zum Gesundheitszustand
SIGN	Scottish Colleague International Network
SMBG	Selbstmessung der Blutglukose
SOP	Standard Operating Procedures
SUBITO	Schulungsprogramm für erwachsene Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer Insulinpumpe (CSII)
T1DM	Typ-1-Diabetes mellitus
UAW	Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen
VAS	visuelle Analogskala
VDBD	Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschlands e.V.
W-BQ22	Well-being Questionnaire
WENUS	spezifisches Schulungsprogramm für Männer mit Diabetes und Erektionsstörungen
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WMD	Weighted mean difference (gewichtete Mittelwertdifferenz)
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.....	11
Tabelle 2: Evidenzbewertung nach SIGN	11
Tabelle 3: Empfehlungsgraduierung	12
Tabelle 4: Geschätzte Äquivalente der durchschnittlichen Blutglukose zu HbA1c-Werten	19
Tabelle 5: Anhaltswerte zur Dosierung der Insulintherapie.....	26
Tabelle 6: Insulinarten - Wirkeigenschaften, unerwünschte Wirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen.....	31
Tabelle 7: Diabeteseinstellung vor operativen Eingriffen	49
Tabelle 8: Erforderliche perioperative Diabetestherapie	50
Tabelle 9: Angaben zur Prävalenz (in %) diabetischer Folgekomplikationen im DMP Diabetes mellitus Typ 1 in Nordrhein-Westfalen.....	55
Tabelle 10: Leitlinien zu diabetesassoziierten Folgekomplikationen bei Diabetes mellitus	55
Tabelle 11: Symptome der diabetischen Ketoazidose	58
Tabelle 12: Schweregrade der diabetischen Ketoazidose nach ADA 2006 [Kitabchi et al. 2009 EK IV]	58
Tabelle 13: Grundzüge der Therapie der diabetischen Ketoazidose.....	61
Tabelle 14: Typische Symptome der Hypoglykämie (mod. n. [Canadian Diabetes Association 2008 EK IV; Graveling et al. 2009 EK III; Deary et al. 1993; McAulay et al. 2001 EK III]).....	64
Tabelle 15: Therapiemaßnahmen bei hypoglykämischen Menschen mit Typ-1-Diabetes	67
Tabelle 16 Angaben zu Interessenkonflikten der Experten der weiteren beteiligten Organisationen für die Aktualisierung der DDG-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes (Stand 05.02.2011)	91

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Faktoren, die mit einem höheren Risiko für Hypoglykämien bei Menschen mit Typ-1-Diabetes assoziiert sind 65

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.

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 eine systematische Leitlinienrecherche sowie insgesamt 13 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 Literaturdatenbanken (z. B. Pubmed) 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 Evidenztabellen extrahiert. Diese können ebenfalls dem Methodenreport zu dieser Leitlinie entnommen werden.

1.3.2. Evidenzklassifizierung

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

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

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

Die aufgeführte Evidenzklassifizierung wird in den Evidenztabelle als „Evidenzniveau DDG“ geführt.

Die methodische Güte einer Studie wird nicht nur von dem zugrunde liegenden Studiendesign bestimmt. Die aktuelle Evidenzklassifikation des Scottish Colleague International Network (SIGN) erlaubt darüber hinaus eine weitergehende Beurteilung von Studien der Evidenzklasse 1 und 2 im Hinblick auf ihr Risiko, eine systematische Verzerrung zu beinhalten (Bias). Diese Klassifikation wurde deshalb parallel zu der oben genannten bestimmt und wird in den Evidenztabelle als „Evidenzniveau SIGN“ geführt (siehe Tabelle 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.

1.3.3. Empfehlungsgraduierung

Die Nomenklatur und Graduierung der Empfehlungen wurde entsprechend dem Vorgehen bei Nationalen Versorgungsleitlinien [Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2010 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 zugrunde liegenden 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 Konsensverfahrens konsentiert und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

Minderheitsvoten / Sondervoten: Wünschte eine einzelne der beteiligten Organisationen oder eine Person der Leitliniengruppe bei Ablehnung einer Empfehlung ausdrücklich eine abweichende Empfehlung bzw. ein abweichendes Statement, wird dies als Minderheitsvotum geführt. Hiermit sollen die unterschiedlichen Interpretationen der Evidenzlage für den Leser transparent gemacht werden. Dies war für zwei Empfehlungen (4-4b) und (4-9b) der Fall (siehe hierzu auch den Methodenreport zu dieser Leitlinie). In einem Fall kam es bei vorliegendem Minderheitsvotum eines DDG-Experten zur Unterstützung dieses Minderheitsvotums durch eine weitere Organisation. Dieses Votum wird als Sondervotum geführt (4-8b).

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 offen gelegt (siehe Anlage 4 im Methodenreport). Alle Autoren haben finanzielle Interessenkonflikte (z. B. durch Vortrags- oder Beratungstätigkeiten für die Industrie) erklärt (siehe Anlage 8). Die Ergebnisse der Interessenkonfliktdarlegung und mögliche Konsequenzen wurden zu Beginn der Konsensuskonferenz am 30.04.2010 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. Nach Meinung der bei der Konsensuskonferenz anwesenden Leitlinienautoren werden vor allem die folgenden Themen durch die dargelegten Interessenkonflikte tangiert: Insulinarten (Insuline, lang- und kurzwirksame Insulinanaloga), Insulinpumpe, Blutglukoseteststreifen.

1.5. Gültigkeit der Leitlinie, Zuständigkeit für die Aktualisierung

Die Leitlinie ist von 09/2011 bis mind. 09/2014 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. Manfred Dreyer (inhaltlicher Leitlinienkoordinator),
Leiter des Zentrums für Innere Medizin,
Asklepios Westklinik,
Suurheid 20,
20251 Hamburg,
manfred.dreyer@asklepios.com

2. Definition und Klassifikation des Typ-1-Diabetes

2.1. Definition

Derzeitig werden bei der Erkrankung „Diabetes mellitus“ gemäß der Ursache für die Stoffwechselstörung vier Kategorien (Typen) unterschieden (ätiologische Klassifikation):

- Typ 1 (Subtypen 1a und 1b),
- Typ 2,
- andere spezifische Diabetes-Typen (Subtypen A: Genetische Defekte der B-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),
- Gestationsdiabetes.

Der Typ-1-Diabetes ist gekennzeichnet durch eine progrediente Zerstörung der insulinproduzierenden B-Zellen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas. Es besteht ein Insulinmangel mit einem Insulinmangelsyndrom, das gekennzeichnet ist durch die klassischen Zeichen Polyurie, Polydipsie, Ketoazidose und Gewichtsverlust.

Der Typ-1-Diabetes tritt bevorzugt in jüngeren Lebensjahren auf, kann sich jedoch auch im späteren Lebensalter manifestieren. In der Regel beginnt er abrupt, mit plötzlich einsetzenden Beschwerden und Symptomen. 15–25 % der schweren, bis zu Bewusstseinsverlust gehenden ketoazidotischen Stoffwechsellentgleisungen stehen als Manifestationskoma am Beginn der Krankheit [Johnson et al. 1980 EK III].

Die Definition des Typ-1-Diabetes schließt auch Patienten mit der seltenen Form des LADA-Diabetes ein (LADA = Latent Autoimmune Diabetes in Adults). Beim LADA-Diabetes bleibt über Jahre eine Restfunktion der B-Zellen erhalten, die eine ketoazidotische Stoffwechsellentgleisung verhindert [Martin et al. 1998 EK IV]. Klinisch manifestiert sich der LADA-Diabetes wie ein Typ-2-Diabetes, obwohl bei diesen Patienten die für den Typ-1-Diabetes typischen Autoantikörper nachgewiesen werden können.

2.2. Klassifikation

Innerhalb der Kategorie „Typ-1-Diabetes“ werden gegenwärtig zwei Subtypen unterschieden:

- die immunologisch vermittelte Form (Typ 1a),
- die idiopathische Form (Typ 1b).

2.2.1. Typ-1a-Diabetes

Beim Typ-1a-Diabetes kann eine chronische, immunvermittelte Erkrankung als Ursache der Zerstörung der B-Zellen identifiziert werden. Die folgenden serologischen Marker sind geeignet, den Typ 1a nachzuweisen [Bottazzo et al. 1974 EK III; Palmer et al. 1983 EK III; Wiest-Ladenburger et al. 1997 EK III; Bingley et al. 2003 EK III; Törn et al. 2008 EK III; Schlosser et al. 2010 EK III]

- Inselzellantikörper (ICA),
- Insulinoantikörper (IAA),
- Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der B-Zelle (GAD65A) und
- Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase (IA-2^a),
- Autoantikörper gegen den Zink Transporter 8 der B-Zelle (ZnT8)

Die Prävalenz der Antikörper ist wie folgt:

IAA kommen in bis zu 90% vor - bei hoher Altersabhängigkeit. Je jünger Menschen bei Manifestation eines Typ-1- Diabetes sind, desto desto wahrscheinlicher sind IAA. Bei Manifestation nach dem 17. Lebensjahr liegt die Prävalenz unter 20% [Seissler et al. 2006 EK IV; Isermann et al. 2007 EK IV;

Warncke et al. 2010 EK III]. IA2A werden ebenso wie GADA Autoantikörper in 65 – 80% der Fälle nachgewiesen [Seissler et al. 2006 EK IV; Isermann et al. 2007 EK IV; Warncke et al. 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 et al. 2007 EK III]. ICA konnten bei 60-90 % der Menschen mit Erstmanifestation nachgewiesen werden [Verge et al. 1994; Seissler et al. 1998], wobei zu berücksichtigen ist, dass sich diese Daten auf die Antikörperbestimmung mit humanem Pankreasgewebe der Blutgruppe 0 beziehen und dieses Substrat mehrheitlich nicht mehr zur Verfügung steht und sehr selten eingesetzt wird.

Genetische Faktoren spielen beim Typ-1a-Diabetes eine prädisponierende Rolle [Cordell et al. 1995 EK IV]. Etwa 10 % der an Typ-1a-Diabetes Erkrankten haben eine positive Familienanamnese und mehr als 90 % weisen eine charakteristische HLA-Assoziation auf [Huang et al. 1996 EK IIb; Cantor et al. 1995 EK IIb].

Bezüglich der Sensitivität besteht eine starke Abhängigkeit vom jeweils eingesetzten Testsystem [Schlosser et al. 2010 EK III; Törn et al. 2008 EK III; Bingley et al. 2003 EK III].

Eine Querschnittsstudie zeigte bei 28,671 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes (mittleres Alter 13,7 Jahre, Altersspanne 0-30 Jahre) eine Positivität für mindestens einen β -Zell-Autoantikörper (ICA, IAA, IA2, GAD) von 81,6% bei Verwendung unterschiedlicher Autoantikörpertests von 81.6%. [Warncke et al. 2010 EK III]

Eine Untergruppe des Typ-1a-Diabetes stellen Patienten dar, die weitere Autoimmunerkrankungen entwickeln (autoimmunpolyglanduläres Syndrom Typ 2 (APS2), z.B. bei manifester Morbus Basedow Hyperthyreose, ausgeprägter Hypothyreose bei Hashimoto Thyreoiditis, einer atrophen Gastritis, Sprue oder einer Nebenniereninsuffizienz Morbus Addison.)

Gemäß der aktuellen Klassifikation ist die Form des sogenannten latent insulinpflichtigen Diabetes mellitus mit Manifestation im Erwachsenenalter (LADA) nicht gesondert aufgeführt, sondern dem Typ-1a-Diabetes zugeordnet [American Diabetes Association (ADA) 1997 EK IV].

2.2.2. Typ-1b-Diabetes

Beim Typ-1b-Diabetes kann keine ätiopathogenetische Ursache für die Zerstörung der B-Zellen identifiziert werden. Bei diesem Subtyp finden sich auch keine Marker eines Autoimmunprozesses. Diese nichtimmunogene, jedoch mit hoher Penetranz vererbte Form wird idiopathischer Typ-1-Diabetes (Typ 1b) genannt. Bei einigen dieser Patienten besteht ein permanenter Insulinmangel mit Neigung zur Ketoazidose [Imagawa et al. 2000 EK III] (nach: [Scherbaum et al. 2004 EK IV])¹.

1 Diese Klassifikation geht auf Empfehlungen der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (ADA) zurück [American Diabetes Association (ADA) 1997 EK IV] und wurde sowohl von der WHO als auch von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) übernommen [Alberti et al. 1998 EK IV; Scherbaum et al. 2004 EK IV].

3. Therapieziele

Die Therapie bei Typ-1-Diabetes zielt prinzipiell darauf ab, diabetesbedingte Minderungen der Lebensqualität zu vermeiden. Die Erreichung dieses Zieles ist in erster Linie davon abhängig, inwieweit es gelingt, die fehlende Insulinsekretion des Körpers zu substituieren und die Nebenwirkungen der Therapie sowie die Belastungen des Patienten durch die Therapie zu minimieren.

Um diabetesbedingte Minderungen der Lebensqualität zu vermeiden, ist die Therapie unmittelbar darauf ausgerichtet, zum einen das Risiko für schwere Stoffwechsellentgleisungen (schwere Hypoglykämien und/oder schwere Hyperglykämien mit Ketoazidose oder Coma diabeticum) zu reduzieren und zum anderen das Risiko für mikroangiopathische (Retinopathie, Nephropathie) und andere diabetesassoziierte Folgeschäden (Neuropathie, beschleunigte Makroangiopathie etc.) zu reduzieren.

Zur Beurteilung und Kontrolle der Lebensqualität als übergeordnetes Therapieziel bei Patienten mit Typ-1-Diabetes steht gegenwärtig eine Vielzahl von Messinstrumenten zur Verfügung [El Achhab et al. 2008 EK III]. Die Festlegung von bestimmten Zielwerten der Lebensqualität und Messinstrumenten zur Therapiesteuerung ist in Deutschland nicht etabliert. Die Definition und Kontrolle der unmittelbaren Therapieziele ist dagegen über den HbA1c-Wert möglich, der sich in einer großen randomisierten Studie als zuverlässiger Surrogatparameter eines geringeren Risikos für diabetesbedingte mikroangiopathische und neuropathische Folgekomplikationen bei Typ-1-Diabetes erwiesen hat. [DCCT Research Group 1993 EK Ib].

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. Die Wahl des HbA1c-Zielwertes sollte stets als ein Kompromiss zwischen dem Risiko für Hypoglykämien und deren Folgen, dem erwartbaren Nutzen der Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Folgekomplikationen, der Patientenpräferenz und den Möglichkeiten des Patienten zur Therapieadhärenz behandelt werden, wobei etwaige Komorbiditäten zu berücksichtigen sind.</p> <p><i>[DCCT Research Group 1993 EK Ib; Wang et al. 1993 EK Ib; DCCT Research Group 1995 EK Ib; Canadian Diabetes Association 2008 EK IV; American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV]</i></p>	A
<p>3-2</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes soll der angestrebte HbA1c-Wert < 7,5 % (58 mmol/mol) sein, ohne dass schwerwiegende Hypoglykämien auftreten.</p> <p><i>[DCCT Research Group 1993 EK Ib; Wang et al. 1993 EK Ib; DCCT Research Group 1995 EK Ib; American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV; Canadian Diabetes Association 2008 EK IV]</i></p>	A
<p>3-3</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und schweren Hypoglykämien in den letzten Monaten sollte eine vorübergehende Anhebung des HbA1c erfolgen.</p> <p><i>[DCCT Research Group 1993 EK Ib; Fanelli et al. 1993 EK IIb; Fritsche et al. 2001 EK IIb]</i></p>	B

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>3-4</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und einem geringen erwartbaren Nutzen durch eine normnahe Blutglukoseeinstellung (z. B. bei geringer Lebenserwartung, bedeutenden Komorbiditäten) kann eine Anhebung des HbA1c-Zielwertes erwogen werden.</p> <p><i>[DCCT Research Group 1993 EK Ib; Wang et al. 1993 EK Ib; DCCT Research Group 1995 EK Ib; American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV]</i></p>	0
<p>3-5</p> <p>Außerhalb von Einstellungs- und Schulungsphasen kann bei Menschen mit Typ-1-Diabetes die Überprüfung der postprandialen Blutglukosewerte erwogen werden, wenn die präprandial gemessenen Blutglukosewerte im Zielbereich liegen, die entsprechenden HbA1c-Zielwerte aber dennoch nicht erreicht werden.</p> <p><i>[Lachin et al. 2008 EK III]</i></p>	0

Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 3-1, 3-2, 3-3 und 3-4

Die Empfehlung, den HbA1c-Zielwert individuell mit dem Patienten zu vereinbaren und dabei in der Regel einen HbA1c-Zielwert im Bereich $< 7,5\%$ anzustreben, beruht neben einer Metaanalyse 3 kleiner RCTs (insgesamt $n = 371$) [Wang et al. 1993 EK Ib] vor allem auf der ($n = 1441$), der DCC-Studie [DCCT Research Group 1993 EK Ib]. In diesen Studien wurde 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 $7,2\%$ und bei den Patienten mit konventioneller Therapie bei $9,1\%$. Die Patienten mit intensivierter Therapie wurden dabei umfassend unterstützt, z. B. durch Ernährungs- und Bewegungspläne und monatliche Ambulanztermine beim betreuenden Team sowie weitere telefonische Kontakte zur Adjustierung der Insulintherapie. Die Patienten in der Gruppe mit konventioneller Therapie nahmen dagegen nur vierteljährliche Kontrolltermine wahr. Es ist aufgrund des Studiendesigns der DCC-Studie nicht möglich, die Vorteile einer intensivierten Insulintherapie auf die glykämische Kontrolle von den Vorteilen zu trennen, die durch die intensivere Betreuung bedingt waren.

Durch die Senkung der HbA1c-Werte in der Gruppe mit intensivierter Therapie wurde das Risiko reduziert, an diabetesbedingten mikroangiopathischen (Retinopathie, Nephropathie) und neuropathischen Folgekomplikationen zu erkranken [DCCT Research Group 1993 EK Ib]. 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 [Lachin et al. 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 (siehe ausführliche Darstellung der Ergebnisse der DCC-Studie im Leitlinien-Report).

Trotz der deutlichen Unterschiede hinsichtlich mikrovaskulärer Folgekomplikationen zwischen den Therapiearmen der DCC-Studie, konnte nur ca. 11% des Retinopathierisikos durch die schlechtere glykämische Kontrolle erklärt werden. Es ist daher davon auszugehen, dass das Retinopathierisiko bei Typ-1-Diabetes auch durch andere Faktoren maßgeblich beeinflusst wird.

Die Ergebnisse der DCC-Studie wurden mittlerweile um Daten aus der anschließenden Nachbeobachtung dieser Kohorte (EDIC-Studie) ergänzt. Den 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 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 liegt ein statistisch signifikanter Nachweis für eine Senkung der Rate an makrovaskulären Ereignissen durch eine Senkung der HbA1c-Werte vor, der überwiegend auf den Daten der DCC-Studie und der Nachbeobachtung der DCC-Kohorte (EDIC-Studie) beruht [Lawson et al. 1999 EK Ia; Nathan et al. 2005 EK IIb; Stettler et al. 2006 EK Ia] (siehe ausführliche Darstellung der Evidenz zu makrovaskulären Ereignissen im Leitlinien-Report).

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% 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.

Die Daten der DCC-Studie [DCCT Research Group 1993 EK Ib] 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 geringer [DCCT Research Group 1993 EK Ib; American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV].

Die Senkung des HbA1c-Wertes geht also sowohl mit positiven als auch mit negativen Effekten einher. Sie wird maßgeblich durch die therapeutischen Entscheidungen der Menschen mit Typ-1-Diabetes bestimmt. 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) 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 et al. 1993 EK IIb; Fritsche et al. 2001 EK IIb] (siehe auch Kapitel 7 „Akutkomplikationen“).

Bei Nichterreichen des individuellen HbA1c-Zielwertes kann eine stationäre Einweisung indiziert sein (siehe Einweisungsempfehlungen in Anlage 1).

HbA1c-Wert und korrespondierende Blutglukosewerte

In der prospektiven Kohortenstudie ADAG wurden von insgesamt 507 Personen (davon 268 mit Typ-1-Diabetes) die durchschnittlichen Blutglukosewerte über einen Zeitraum von drei Monaten erhoben und mit den am Ende ermittelten HbA1c-Werten verglichen [Nathan et al. 2008 EK III]. In die Ermittlung der durchschnittlichen Blutglukosewerte flossen kontinuierliche Glukosemessungen, Selbstmessungen mit Schnelltestgeräten (8-Punkte-Tagesprofil) und Streifentests (7-Punkte-Tagesprofil) ein. Vor der Veröffentlichung der Ergebnisse der ADAG-Studie basierten die HbA1c-Blutglukose-Äquivalente auf den Daten der DCC-Studie [Rohlfing et al. 2002 EK III]. Im Vergleich zu den ADAG-Daten bilden die Daten der DCC-Studie zwar mehr Patienten ab, beruhen jedoch auf weniger und lückenhafteren Blutglukoseprofilen zu den einzelnen HbA1c-Werten. Nach Einschätzung der Autoren dieser Leitlinie entsprechen die Daten der DCC-Studie jedoch eher den in der klinischen Praxis beobachteten Korrelationen und werden deshalb präferiert.

Die geschätzten Äquivalente der durchschnittlichen Blutglukose aufgrund der ADAG-Studie und der DCC-Studie stellt Tabelle 4 dar. Die HbA1c-Werte und durchschnittliche Blutglukosewerte können den ADAG-Daten zufolge mit der folgenden Formel umgerechnet werden: durchschnittliche Blutglukose (mmol/l) = $15,944 \times \text{HbA1c} - 2,5944$ (Online-Rechner der ADA unter <http://professional.diabetes.org/eAG>). Die Formeln für die DCC-Studie sind: durchschnittliche Blutglukose (mmol/l) = $1,98 \times \text{HbA1c} (\%) - 4,29$ bzw. durchschnittliche Blutglukose (mg/dl) = $35,6 \times \text{HbA1c} (\%) - 77,3$ [Rohlfing et al. 2002 EK III].

Im Gegensatz zu Studien, die einen möglichen Einfluss von HbA1c-Schwankungen auf das Risiko mikroangiopathischer Komplikationen (Retinopathie und Nephropathie) zeigten, ergaben retrospektive Auswertungen der DCCT-Daten keine Hinweise darauf, dass auch das Ausmaß von Blutglukoseschwankungen (Tag zu Tag oder innerhalb eines Tages) einen Einfluss auf das Risiko für mikroangiopathische Komplikationen (Retinopathie und Nephropathie) hat [Lachin et al. 2008 EK III; Service et al. 2001 EK III; Kilpatrick et al. 2006 EK III].

Tabelle 4: Geschätzte Äquivalente der durchschnittlichen Blutglukose zu HbA1c-Werten

(auf Grundlage der ADAG-Studie [Nathan et al. 2008 EK III] und der DCC-Studie [Rohlfing et al. 2002 EK III])

HbA1c in % (alter Referenzstandard)	HbA1c in mmol/mol ² (neuer Referenzstandard)	ADAG-Studie		DCC-Studie	
		Blutglukose in mmol/l (95 % KI)	Blutglukose in mg/dl (95 % KI)	Blutglukose in mmol/l	Blutglukose in mg/dl
5	31,1	5,4 (4,2–6,7)	97 (76–120)	5,5	100
6	42,1	7,0 (5,5–8,5)	126 (100–152)	7,5	135
7	53,0	8,6 (6,8–10,3)	154 (123–185)	9,5	170
8	63,9	10,2 (8,1–12,1)	183 (147–217)	11,5	205
9	74,9	11,8 (9,4–13,9)	212 (170–249)	13,5	240
10	85,8	13,4 (10,7–15,7)	240 (193–282)	15,5	275
11	96,7	14,9 (12,0–17,5)	269 (217–314)	17,5	310
12	107,7	16,5 (13,1–19,3)	298 (240–347)	19,5	345

Die Angaben der durchschnittlichen Werte werden im Folgenden zur besseren Praktikabilität noch um Orientierungsgrößen (Idealwerte) ergänzt, unter denen in der Regel akzeptable HbA1c-Wert erreicht werden. Diese Werte wurden im Expertenkonsens festgelegt. [Gries et al. 2002])

- Blutglukose (kapillär); nüchtern/präprandial: 90–120 (5,0–6,7) mg/dl (mmol/l)
- Blutglukose (kapillär); vor dem Schlafengehen: 110–140 (6,1–7,8) mg/dl (mmol/l)

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 3-5

Da in Kohortenstudien die postprandiale Hyperglykämie als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Diabetes identifiziert wurde haben einige Autoren auch aus pathophysiologischen Überlegungen heraus gefordert, die Blutglukoseeinstellung stärker an

² Die Angaben basieren nicht auf der ADAG-Studie, sondern auf den Entsprechungen zwischen dem alten und dem neuen Referenzstandard zur HbA1c Messung [Reinauer et al. 2009 EK IV].

postprandialen Blutglukosewerten zu orientieren [American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV; Ceriello 2005 EK IV]. Bisher liegen jedoch keine Interventionsstudien vor, die einen Vorteil für die gezielte Senkung postprandialer Blutglukosewerte bei gleichbleibendem HbA1c-Wert gezeigt haben. Wie bereits oben ausgeführt, deuten neuere Auswertungen der DCC-Studie darauf hin, dass es neben dem HbA1c-Wert keine maßgeblichen Einflussfaktoren auf das Risiko für mikroangiopathische und neuropathische Folgekomplikationen gibt [Lachin et al. 2008 EK III]. Eine postprandiale Blutglukosekontrolle sollte erwogen werden, wenn Differenzen zwischen den vereinbarten HbA1c-Zielwerten und den entsprechenden präprandial gemessenen Blutglukosewerten einer Abklärung bedürfen. Orientierungswerte hinsichtlich der postprandiale Blutglukosewerte (1,2 Std., kapillär) sind 130–160 mg/dl bzw. 7,2–8,9 mmol/mol.

4. Therapie des Typ-1-Diabetes

Das Therapiekonzept des Typ-1-Diabetes besteht aus den Komponenten Insulintherapie, Ernährung, Schulung und psychosoziale Betreuung. Den ersten drei Therapiekomponenten sind im Folgenden jeweils eigene Abschnitte gewidmet. Unter dem Punkt 4.4 „Psychosoziale Betreuung“ wird dagegen vor allem auf mitgeltende Leitlinien verwiesen. Dies ist die Leitlinie „Psychosoziales und Diabetes mellitus“ [Kulzer et al. 2010 EK IV; Herpertz et al. 2003 EK IV] sowie die entsprechenden Kapitel der S3 Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter [Haak et al. 2009 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><i>Expertenkonsens EK IV, [Muis et al. 2006 EK III; Arai et al. 2008 EK III]</i></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 et al. 1979 EK III]. Für andere Nahrungsanteile (Eiweiß, Fett) ist die prandiale Insulinfreisetzung wesentlich niedriger und deshalb in der täglichen Praxis zu vernachlässigen. 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 [Waldhäusl 1986 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 [Muis et al. 2006 EK III; Arai et al. 2008 EK III; Gray et al. 1986 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 2006 EK IIb].

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

Medikamente

In einer univariaten Subgruppenanalyse wiesen Muis et al, 2006 [Muis et al. 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 et al. 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 Therapie des adipösen Menschen mit Adipositas „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 et al. 2007 EK III]. Bei mäßiggradiger Nierensinsuffizienz 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 et al. 1996 EK III](s.a. Kapitel „lokale Nebenwirkungen“).

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
<p>4-2</p> <p>Die intensivierte Insulintherapie sollte der Behandlungsstandard bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sein.</p> <p><i>[DCCT Research Group 1993 EK Ib; White et al. 2008 EK III; Nathan et al. 2005 EK IIb; de Boer et al. 2008 EK Ib und EK IIa; Cleary et al. 2006 EK III; Wang et al. 1993 EK Ib]</i></p>	B
<p>4-3</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes soll die Insulintherapie im Rahmen einer strukturierten Diabetesbetreuung erfolgen. Ebenso soll die Schulung strukturiert erfolgen.</p> <p><i>[DCCT Research Group 1993 EK Ib]</i></p>	A
<p>4-4a</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes bedürfen langfristig einer umfassenden spezialisierten ambulanten Versorgung oder einer spezialisierten ambulanten Mitbetreuung.</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV</i></p>	Statement

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-4b Minderheitsvotum (DEGAM) Bei unzureichender Blutglukoseeinstellung und Lebensqualität oder zu erwartender Verbesserung bei drohenden bzw. aufgetretenen Folgeerkrankungen soll eine spezialisierte ambulante Versorgung oder Mitbetreuung angeboten werden. <i>[EK IV]</i></p>	Statement
<p>4-5 Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollte der Einsatz einer Insulinpumpentherapie bei persistierend hohem HbA1c-Wert trotz intensivierter Insulintherapie überprüft werden. <i>[Retnakaran et al. 2004 EK Ia; Fatourechhi et al. 2009 EK Ia; Jeitler et al. 2008 EK Ia; Pickup et al. 2008 EK IIb; Bolli et al. 2009 EK Ib]</i></p>	B
<p>4-6 Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes kann eine Insulinpumpentherapie bei folgenden Konstellationen angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei häufig unregelmäßigem Tagesablauf <i>Expertenkonsens EK IV,</i> • zur Verbesserung der Lebensqualität <i>Expertenkonsens EK IV, [Barnard et al. 2007 EK Ia; Hoogma et al. 2006 EK Ib],</i> • bei rezidivierenden schweren Hypoglykämien trotz intensivierter Insulintherapie einschließlich dem Einsatz von Analoginsulinen <i>Expertenkonsens EK IV [Fatourechhi et al. 2009 EK Ia; Jeitler et al. 2008 EK Ia; Pickup et al. 2008 EK IIb; Bolli et al. 2009 EK Ib],</i> • bei geplanter Schwangerschaft (Beginn präkonzeptionell) <p><i>Expertenkonsens EK IV [Mukhopadhyay et al. 2007 EK Ia; Farrar et al. 2007 EK Ia; Chen et al. 2007 EK IIb; Cypryk et al. 2008 EK IIb; Gimenez et al. 2007 EK III]</i></p>	0
<p>4-7 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 diabetologische Einrichtung mit entsprechender Erfahrung in der Anwendung von Insulinpumpen, • ein spezielles Training durch das jeweilige Schulungsteam dieser Einrichtung, • Prüfung der ausreichenden Motivation und Zuverlässigkeit des Patienten durch die Mitarbeiter der Einrichtung. <p><i>Expertenkonsens EK IV</i></p>	Statement

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 1–2-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 4-5 bis 4-7) 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 (Tabelle 5) 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 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 et al. 1996 EK IIb]. Im Einzelfall ist entscheidend, dass Ziel einer nahe-normoglykämischen Blutglukoseeinstellung (HbA1c < 7–7,5 %) erreicht wird [DCCT Research Group 1993 EK Ib] (siehe Kapitel 3 „Therapieziele“) um die Progression diabetesassoziierter Spätkomplikationen so weit wie möglich zu hemmen. Das Erreichen dieses Zieles bedarf nach der Studienlage überwiegend aufwändiger intensiverter Formen der Insulintherapie.

Zur Einleitung einer intensivierten Insulintherapie ist gegebenenfalls eine Überweisung in eine diabetologisch qualifizierte stationäre Einrichtung, die zur Durchführung von strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogrammen qualifiziert ist, zu erwägen (siehe Einweisungsempfehlungen in Anlage 1).

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 Dosiswahl folgt dem in Tabelle 5 angegebenen Algorithmus, mit einer Anpassung an die zirkadiane Rhythmik. 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.

Tabelle 5: Anhaltswerte zur Dosierung der Insulintherapie

Die aufgeführten Werte sind Erfahrungswerte für Erwachsene, die individuell erheblich variieren können	
Insulinsekretionsrate (-substitution)	
• Basal:	0,7–1,0 E/h bzw. 0,3-0,4 E/kg Körpergewicht
• Prandial:	1,0–1,5 E/10 g* Kohlenhydrate(ungefähr 1 BE/KHE = 40 kcal Glukose)
• Quotient basaler/prandialer Insulinbedarf (E/24 h):	bei gewichtserhaltender Ernährung ca 1,0
* Abhängig von der individuellen Insulinempfindlichkeit, aktuellen Besonderheiten (z. B. Fieber, Sport) und Tageszeiten.	

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 (ca. 2 mmol/l); umgekehrt heben 10 g Kohlenhydrate die Blutglukose um 30–40 mg/dl (ca. 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“.

Hintergrund und Evidenz zu Statement 4-4a

Das Statement 4-4a entspricht einem Expertenkonsens. Die Behandlung des Typ-1-Diabetes erfordert Fachwissen in Bezug auf eine individuell möglichst gute Blutglukoseeinstellung sowie im Hinblick auf das Vermeiden von Akutkomplikationen, das Erreichen einer bestmöglichen Lebensqualität und hinsichtlich der Früherkennung bzw. Behandlung von Folgekomplikationen. Menschen mit Typ-1-Diabetes bedürfen deshalb langfristig mehrerer spezialisierter Disziplinen (v.a. Diabetologe, Augenarzt, Nephrologe, Neurologe). Dabei kann die Frequenz der Inanspruchnahme spezialisierter ambulanter Betreuung individuell stark unterschiedlich sein und kann im Wesentlichen von der Güte

der Blutglukoseeinstellung, der erreichten Lebensqualität und den drohenden oder aufgetretenen Folgeerkrankungen abhängig gemacht werden.

Hintergrund und Evidenz zum Statement 4-4b (Minderheitsvotum)

Die DEGAM wünschte die Aufnahme dieses Minderheitsvotums. Den Inhalten des Hintergrundtextes von Statement 4-4a wird von der DEGAM zugestimmt.

Zu Konsensstärken/Minderheits- und Sondervoten siehe auch Abschnitt 10.10.3 im Methodenreport.

Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 4-5 und 4-6

Eine besondere Form der intensivierten Insulinapplikation stellen Insulinpumpen dar.

Die kontinuierliche Insulinapplikation wird durch einen Katheter mit fixierter Injektionsnadel und programmierte Basalraten der Insulinpumpen erreicht. Die Programmierbarkeit geht weit über die Möglichkeiten einer intensivierten Therapie mit mehrfachen Injektionen hinaus.

Aufgrund der guten Abdeckung und Anpassungsmöglichkeiten des basalen Insulinbedarfs (z. B. nachts oder bei körperlicher Belastung/Sport) kann eine erhöhte Flexibilität im Tagesablauf erreicht werden.

Zum Vergleich der Wirksamkeit von Insulinpumpen und intensivierter Insulintherapie mit mehrfachen Injektionen in Bezug auf die glykämische Kontrolle und die Rate an Hypoglykämien liegen mehrere Metaanalysen vor [Fatourechi et al. 2009 EK Ia; Jeitler et al. 2008 EK Ia; Pickup et al. 2008 EK Ib].

Die methodische Qualität der eingeschlossenen Untersuchungen ist dabei generell mäßig. Dies betrifft die Größe der Studien, die häufig zu klein sind, um ausreichend sichere Ergebnisse zu erzielen sowie kurze Nachbeobachtungszeiten und Schwächen bei den Randomisierungsverfahren aufweisen. Die Ergebnisse sind deshalb als nicht verlässlich zu werten. Auch die Ergebnisse einer größeren Studie zur Wirksamkeit einer Insulinpumpentherapie mit kontinuierlicher Glukosemessung, die aufgrund des Veröffentlichungszeitpunktes nicht in den Metaanalysen eingeschlossen war, sind aufgrund methodischer Mängel (siehe entsprechende Evidenztabelle im Methodenreport) nicht für den sicheren Beleg der Wirksamkeit von Insulinpumpen geeignet [Bergenstal et al. 2010 EK Ib].

Senkung des HbA1c-Wertes durch Insulinpumpentherapie

Für erwachsene Menschen mit Typ-1-Diabetes zeigt sich bei Betrachtung der randomisierten kontrollierten Studien unter Insulinpumpentherapie eine Senkung des glykolisierten Hämoglobins um 0,6 % [Jeitler et al. 2008 EK Ia], die Einbeziehung der Studien mit gemischter Population (Kinder und Erwachsene) eine Senkung um 0,21 % [Pickup et al. 2008 EK Ib]. Die Ergebnisse der beiden Metaanalysen zeigen jeweils eine starke Heterogenität der eingeschlossenen Studien. Dies bedeutet, dass die Poolbarkeit der Studien als fraglich angesehen werden kann und damit auch die Validität der Ergebnisse. In einer modellierten Auswertung aus drei Studien zeigten Retnakaran et al., 2005, dass der Benefit für die glykämische Kontrolle umso stärker ist, je schlechter der Ausgangsbefund ist [Retnakaran et al. 2004 EK Ia]. Dieser Befund wird in den Metaanalysen bestätigt.

Auf den Ergebnissen dieser Studien beruht die Empfehlung 4-6 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 4-7).

Auftreten von Hypoglykämien unter Insulinpumpentherapie

Für die Auswirkungen der Insulinpumpe auf das Auftreten von Hypoglykämien liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Die Ergebnisse beziehen sich dabei immer auf Studien, die sowohl Erwachsene als auch Kinder einschließen. Während Jeitler et al., 2008 und Fatourechi et al., 2009 bei Analysen von randomisierten kontrollierten Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulinpumpen und intensivierter Therapie mit mehrfachen Injektionen finden (jeweils sowohl für

schwere als auch für milde oder mäßige Hypoglykämien), stellen Pickup et al., 2008 die deutlich geringere Rate schwerer Hypoglykämien unter der Insulinpumpentherapie heraus [Fatourechí et al. 2009 EK Ia; Jeitler et al. 2008 EK Ia; Pickup et al. 2008 EK IIb]. Dabei beziehen Pickup et al., 2008 auch Vorher-Nachher-Studien, d. h. Studien mit methodisch schlechterem Design als RCTs, in die Auswertung mit ein. In einer explorativen Analyse weisen sie eine Korrelation zwischen der Ausgangshäufigkeit von Hypoglykämien und der erreichten Verbesserung nach, bei einer hohen Rate an Hypoglykämien zu Beginn der Pumpentherapie wurde die beste Verbesserung erreicht [Pickup et al. 2008 EK IIb].

Weitere unerwünschte Wirkungen unter Insulinpumpentherapie

Nicht in allen vorliegenden Studien zur Insulinpumpentherapie wird ausreichend über weitere unerwünschte Wirkungen berichtet. Die dargestellten Ergebnisse sind deshalb mit Unsicherheit behaftet. Die wesentlichen genannten Aspekte sind Probleme mit der Insulininjektion und das Auftreten von Ketoazidosen, wobei die Prävalenz an Ketoazidosen insgesamt sehr niedrig ist. Eine Subgruppenanalyse aus der DCC-Studie zeigte eine leicht erhöhte Rate an Ketoazidosen bei Verwendung einer Insulinpumpe im Gegensatz zur intensivierten Therapie mit Spritzen [Diabetes Control and Complications Trial Group 1995]. Hierbei ist zu beachten, dass die Insulinpumpe bzw. die intensivierte Therapie mit Spritzen nicht randomisiert zugeteilt wurden. Jeitler et al., 2008, fanden im Rahmen ihrer Metaanalyse in 10 von 17 Studien Angaben zum Auftreten von Ketoazidosen [Jeitler et al. 2008 EK Ia]. In einer der Studien traten Ketoazidosen signifikant häufiger unter konventionell intensivierter Therapie auf, in 4 Studien waren sie dagegen häufiger bei Verwendung einer Insulinpumpe. In den restlichen 5 Studien traten keine oder gleich viel Ketoazidosen auf.

Probleme mit der Insulininjektion wurden in 4 der 17 Studien thematisiert. Die Rate an subkutanen Infektionen war unter Insulinpumpentherapie im Vergleich zur konventionell intensivierten Therapie jeweils deutlich erhöht z.B. 8,2% vs 0,8%. Berichtet wurde auch über subkutane Abszesse unter Insulinpumpentherapie (einschließlich eines Falles einer chirurgischen Intervention). Darüber hinaus sind technische Probleme unter Insulinpumpentherapie dokumentiert (bezogen auf den Katheter, die verwendete Nadel, Nadeldislokation, Dosisfehler durch falsche Einstellung und Batterieprobleme).

Endpunkt Mortalität

Mortalität als Endpunkt bei dem Vergleich zwischen intensivierter Therapie mit Spritzen und Insulinpumpentherapie wird nur im Rahmen der Metaanalyse von Jeitler et al., 2008 thematisiert und wurde lediglich in einer randomisierten Studie untersucht [Jeitler et al. 2008 EK Ia]. Bei diesem RCT kam es unter Insulinpumpentherapie zu einem Todesfall. Vorausgegangen waren eine Hyperglykämie mit Fieber und Azetonurie, die nicht auf eine Anpassung der Insulindosis ansprach (siehe Evidenztabelle).

Lebensqualität bei Insulinpumpentherapie

In Bezug auf die Lebensqualität fanden Barnard et al., 2007 bei einer systematischen Aufarbeitung der zur Verfügung stehenden – ebenfalls insgesamt methodisch schwachen – Studien bei Analyse diabetesspezifischer validierter Erhebungsinstrumente (überwiegend Diabetes Quality of Life Measure = DQOL) weder bei randomisierten kontrollierten oder kontrollierten Studien noch bei Beobachtungsstudien statistisch signifikante Unterschiede zwischen Insulinpumpennutzern und Patienten intensivierter Therapie mit mehrfachen Injektionen. Im randomisierten kontrollierten Studiendesign zeigte sich bei Einsatz des SF-36 für die Items „generelle Gesundheit“ und „mentale Gesundheit“ ein statistisch signifikant besseres Ergebnis für Anwender von Insulinpumpen. Das Ergebnis ist aufgrund der hohen Drop-out-Rate der Untersuchung nicht als valide zu betrachten [Barnard et al. 2007 EK Ia]. Ein in der Metaanalyse nicht berücksichtigter RCT [Hoogma et al. 2006 EK Ib] fand eine statistisch signifikant verbesserte Lebensqualität mit DQOL unter CSII (75 vs 71 Punkte auf einer Skala von 0–100) sowie statistisch signifikant verbesserte Werte für mentale Gesundheit mit SF-36 (Werte nicht angegeben). Die Auswertungen zu Lebensqualität entsprachen jeweils sekundären Endpunkten.

Weitere Indikationen

Für schwangere Frauen mit Typ-1-Diabetes liegen derzeit keine Studienergebnisse vor, die einen Vorteil der Insulinpumpentherapie in Bezug auf mütterliche diabetes- oder schwangerschaftsbedingte Komplikationen oder kindliche Outcomes im Vergleich zur intensivierten Therapie mit mehrfachen Injektionen belegen [Mukhopadhyay et al. 2007 EK Ia; Farrar et al. 2007 EK Ia; Chen et al. 2007 EK IIb; Cypryk et al. 2008 EK IIb; Gimenez et al. 2007 EK III].

Während für Kinder- und Jugendliche mit Dawn-Phänomen der Einsatz einer Insulinpumpe erwogen werden kann [Haak et al. 2009 EK IV], wird von der Leitliniengruppe bei erwachsenen Menschen mit Dawn-Phänomen keine entsprechende Indikation gesehen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass für die Insulinpumpentherapie Evidenz für eine Senkung des HbA1-Wertes für Erwachsene bei entsprechender Anwendung vorliegt, die bei >0,4 % als klinisch relevant einzuschätzen ist. Für die Reduktion von Hypoglyämien liegt keine konsistente Evidenz vor. Auch für eine Verbesserung der Lebensqualität gibt es keine sichere Evidenz. Kein eindeutiger Vorteil der Insulinpumpentherapie ist außerdem für Schwangere belegt, ebenso wenig für die Behandlung des Dawn-Phänomens bei Erwachsenen.

Die in Empfehlung 4-6 aufgeführten Therapieindikationen wurden aufgrund der nicht eindeutigen Evidenzlage nur mit einem „kann“ im Expertenkonsens formuliert, da für die einzelnen Indikationen jeweils entsprechend positive klinische Erfahrungen vorlagen.

Hintergrund zum Statement 4-7

Das Statement wurde aufgrund der klinischen Erfahrung der Experten formuliert.

Voraussetzungen für die Anwendung einer Insulinpumpe:

Entscheidend für einen langfristigen Erfolg ist die Motivation und Zuverlässigkeit des Patienten. Die Beherrschung einer intensivierten Insulintherapie mit multiplen Injektionen durch den Patienten muss für den Fall eines technischen Defektes der Insulinpumpe als therapeutische Überbrückungshilfe gewährleistet sein. Die Sicherstellung der Betreuung durch ein Diabeteszentrum mit entsprechender Erfahrung in der Anwendung von Insulininfusionspumpen muss gegeben sein.

Sehr wichtig ist auch ein spezielles Training durch das jeweilige Schulungsteam bezüglich der anzuwendenden Strategie der Insulintherapie, der technischen Insulinpumpenfunktionen und der möglichen Komplikationen. Insbesondere sind die Patienten über die Gefahr einer Ketoazidose bei Katheterverschlüssen oder anderen technischen Defekten aufzuklären.

Kontraindikationen für die Anwendung einer Insulinpumpe sind:

- mangelnde Motivation und Zuverlässigkeit (z. B. fehlende Blutglukoseselbstkontrolle),
- fehlende Dokumentation der Blutglukoseselbstkontrolle und Selbsttherapie,
- fehlender Zugang zu einem Diabeteszentrum mit entsprechender Erfahrung,
- schwere psychiatrische oder suchtbedingte Probleme.

4.1.4 Insulinarten

Gegenwärtig sind in Deutschland zwei unterschiedliche Gruppen von Insulinen zur Insulinersatztherapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes erhältlich³.

Zur Gruppe der Humaninsuline zählen die so genannten 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

³ Die Verwendung tierischen Insulins wird gegenwärtig in Deutschland nicht empfohlen und in der Regel von den Krankenkassen nicht erstattet. Gleichwohl wird von einigen Interessengruppen die Wiedereinführung und Erstattung tierischen Insulins gefordert und auf die Möglichkeit des Importes von tierischem Insulin verwiesen.

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 und Glulisin sowie die langwirksamen Insulinanaloga Glargin und Detemir. Bei diesen, dem menschlichen Insulin sehr ähnlichen Präparaten wurden einzelne Aminosäuresequenzen modifiziert, um Wirkungseintritt und -verlauf im menschlichen Körper zu verändern.

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. Tatsächlich zeigte sich in mehreren Studien ein konsistenter positiver Effekt der kurzwirksamen Insulinanaloga auf die Senkung der postprandialen Blutglukosewerte [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007 EK Ia]. Inwieweit es relevante Unterschiede zwischen den beiden Insulinarten hinsichtlich der maßgeblichen Parameter der Insulintherapie (HbA1c als Surrogatparameter für das Risiko mikro- und makroangiopathischer Folgekomplikationen, Hypoglykämierisiko, Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit) gibt, ist Gegenstand dieses Abschnittes.

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

Charakteristika der Insulinarten, ihre Wirkungseigenschaften bei subkutaner Gabe, wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Arzneimittelinteraktionen und Kontraindikationen, mod. n. [Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2009 EK IV] unter Verwendung von [Heinemann et al. 2009 EK III; Porcellati et al. 2007 EK III; Heise et al. 2009 EK III].

Substanz/-gruppe	Wirkung ⁴		
	Eintritt (Min.)	Maximum nach (Std.)	Dauer (Std.)
	Der Wirkeintritt, die Wirkdauer und das Wirkmaximum der Insuline sind stark abhängig vom Ort der Injektion und der Menge des injizierten Insulins. Die hier aufgeführten Angaben sind grobe Orientierungen und können von den Angaben in den Fachinformationen bestimmter Präparate abweichen.		
Normalinsulin	30	2	5–7
NPH-Insulin	60–120	4–6	12–16
Mischinsuline Normal/NPH	30–60	4–6	12–16
kurzwirksame Insulinanaloge (<i>Insulin Lispro, Insulin Aspart, Insulin Glulisin</i>)	10–20	1	2–5
Langwirksame Insulinanaloge			
<i>Insulin Glargin</i>	60–120	--	20–30
<i>Insulin Detemir</i>	60–120	--	16–20
Mischinsuline kurzwirksame Analoga/NPH	10–20	4–6	12–16
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Hypoglykämien, Induktion einer Wahrnehmungsstörung für Hypoglykämien (hypoglycemic unawareness), Überempfindlichkeitsreaktion (gegen Begleitstoffe, sehr selten gegen Insulin), Refraktionsanomalien, Insulinödeme.			
Interaktionen: <u>Wirkung verstärkend:</u> orale Antidiabetika, Octreotid, MAO-Hemmer, Anabolika, Alpharezeptorenblocker, Amphetamine, Phosphamide, Fluoxetin, Methyl dopa, Captopril, Enalapril, Tetracyclin, Tritoqualin. <u>Wirkung abschwächend:</u> Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide, Betasympathomimetika, Danazol, Diazoxid, Chlorprothixen, Heparin, Lithiumcarbonat, trizyklische Antidepressiva. <u>wechselhafte Wirkung:</u> Alkohol, Reserpin, Salizylsäurederivate, Laxanzienabusus.			
Kontraindikationen Überempfindlichkeit gegenüber Insulin, Insulinanalogon oder Zusatzstoffe.			

⁴ Die angegebenen Zeiten gelten für mittlere Insulindosen. Insbesondere die Zeit bis zum Erreichen des Wirkungsmaximums und die Wirkdauer sind bei großen Insulindosen länger, bei kleinen Dosen kürzer.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-8a</p> <p>Zur Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen Humaninsuline (Normalinsulin oder Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip) oder Insulinanaloga (kurzwirksame oder langwirksame) eingesetzt werden.</p> <p><i>[Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007 EK Ia; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2010 EK Ia; Singh et al. 2009 EK Ia; Monami et al. 2009 EK Ia; Mullins et al. 2007 EK Ia; Ashwell et al. 2008 EK Ib; Hermansen et al. 2004 EK Ib]</i></p>	A
<p>4-8b Sondervotum</p> <p>Zur Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen bevorzugt Humaninsuline (Normalinsulin oder Verzögerungsinsulin) eingesetzt werden</p> <p><i>Expertenmeinung, dass notwendige Langzeitstudien zu Insulinanaloga fehlen; in Kenntnis der Studienlage: [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007 EK Ia; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2010 EK Ia; Singh et al. 2009 EK Ia; Monami et al. 2009 EK Ia; Mullins et al. 2007 EK Ia; Ashwell et al. 2008 EK Ib; Hermansen et al. 2004 EK Ib]</i></p>	A
<p>4-9a</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes kommen kurzwirksame und langwirksame Insulinanaloga vor allem dann in Frage, wenn Hypoglykämien ein relevantes Problem darstellen.</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV</i></p>	Statement
<p>4-9b Minderheitsvotum (DEGAM)</p> <p>Der Einsatz von Insulinanaloga bietet sich nur an, wenn durch die besondere Pharmakokinetik individuelle Blutglukoseziele unter Vermeidung von Hypoglykämien verbessert werden können.</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV</i></p>	Statement

Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 4-8 und 4-8b (Sondervotum)

Der Vergleich zwischen Humaninsulin und Insulinanaloga bei der Therapie des Typ-1-Diabetes bezüglich patientenrelevanter Endpunkte ist Gegenstand von zwei Metaanalysen aus dem Jahr 2009 [Singh et al. 2009 EK Ia; Monami et al. 2009 EK Ia], einer Metaregressionsanalyse aus 2007 [Mullins et al. 2007 EK Ia] sowie von zwei Berichten zur Nutzenbewertung⁵ des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2010 EK Ia; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007 EK Ia]. Im IQWiG-Bericht Nr. 22 aus dem Jahr 2007 wurde der Zusatznutzen der kurzwirksamen Insulinanaloga bei Typ-1-Diabetes gegenüber Humaninsulin untersucht, während der IQWiG-Bericht Nr. 70 aus dem Jahr 2010 den Zusatznutzen der langwirksamen Insulinanaloga bei Typ-1-Diabetes untersucht.

⁵ Die Berichte A05-02 und A05-01 können als Metaanalysen angesehen werden, weil in diesen – sofern die Studien in Fragestellung und Design ähnlich waren – die Effekte metaanalytisch gepoolt wurden.

In der systematischen Recherche (in MEDLINE über Pubmed sowie in EMBASE, Suchzeitraum 2006 bis 8. Dezember 2009) konnte eine zusätzliche Einzelstudie identifiziert werden [Ashwell et al. 2008 EK Ib]. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die bisherigen Studien zum Vergleich der Insulinarten aufgrund ihres Designs nicht dazu geeignet sind, alle Aspekte der Wirkung der verschiedenen Insulinarten auf Morbidität, Mortalität, Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit zuverlässig beurteilen zu können.

Die bisherigen Studien zeigen überwiegend einen statistisch signifikanten, aber klinisch marginalen positiven Effekt der Insulinanaloga auf den HbA1c-Wert der Menschen mit Typ-1-Diabetes. Bezüglich des Risikos von Hypoglykämien (insgesamt, symptomatische, durch Blutglukosemessung bestätigte, schwere oder nächtliche Hypoglykämien) liegen keine konsistenten Ergebnisse für einen Zusatznutzen gegenüber Humaninsulinen vor. Die bislang durchgeführten Studien wurden hinsichtlich der Fallzahlkalkulation nicht für den Nachweis von Unterschieden in den Hypoglykämieraten angelegt und weisen hierfür nicht die erforderlichen Patientenzahlen (Power) auf. Auch für Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität liegen keine konsistenten Effekte vor. Nach den derzeitigen Studienergebnissen gibt es demzufolge keine Belege für einen relevanten Vor- oder Nachteil beim Vergleich zwischen Insulinanaloga und Humaninsulinen. Die Mehrzahl der Experten der DDG und der hinzugezogenen Organisationen werten beide Insulinarten als gleichermaßen zur Insulintherapie geeignet. Die Indikation für Insulinanaloga wird vor allem dort gesehen, wo Hypoglykämien ein relevantes Problem darstellen. Beim individuellen Patienten kann die besondere Pharmakokinetik der Analoginsuline Vorteile bei der Erreichung der Blutglukoseziele bieten z.B. wenn mit verzögertem Humaninsulin keine befriedigenden Nüchternglukosewerte ohne nächtliche Hypoglykämien erreicht werden können, diese aber durch ein länger wirkendes Analogon verbessert werden können.

Potentiell unerwünschte Wirkungen der Insulinanaloga

Zu beachten ist neben den fehlenden Langzeitergebnissen von Insulinanaloga eine Unsicherheit in Bezug auf ggf. verstärkt auftretende mitogene Effekte, wie sie bei In-Vitro-Versuchen gesehen wurden [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007 EK Ia; Drejer 1992 EK IV; Hansen et al. 1996 EK III; Ish-Shalom et al. 1997 EK III; Kurtzhals et al. 2000 EK III; Kellerer et al. 2001 EK IV].

Für Glargin weisen zwei [Hemkens et al. 2009 EK IIb; Jonasson et al. 2009 EK IIb; Ljung et al. 2011] von insgesamt fünf Beobachtungsstudien [Rosenstock et al. 2009 EK Ia; Colhoun 2009 EK IIb; Currie et al. 2009 EK IIb] darauf hin, dass für eine Gruppe von Menschen mit Typ-2-Diabetes unter Glargin ein erhöhtes Krebsrisiko besteht. Diese Studien sind nicht geeignet, den Verdacht für dieses Risiko zu erhärten, da wesentliche Einflussfaktoren auf das Krebsrisiko (BMI, Art der Tumorerkrankung) nicht adjustiert waren und die verglichenen Gruppen sehr heterogen waren [Smith et al. 2009 EK IV; Müssig et al. 2010 EK IV]. Eine erhöhte Aufmerksamkeit für ggf. auftretende adverse Effekte und weitere Studien zum Krebsrisiko von Glargin sind dennoch erforderlich. Für 2012 werden beispielweise die Ergebnisse einer großen Fall-Kontroll-Studie zum mitogenen Potential einer Therapie mit Insulin erwartet (International Study of Insulin and Cancer [ISICA]) [Grimaldi-Bensouda et al. 2010].

Begründung für das Sondervotum 4-8b (Prof. Dr. M. Dreyer, DDG + Votum der DEGAM)

Die Begründung für das Sondervotum ist, dass für prognoserelevante Endpunkte (diabetesassoziierte Folgekomplikationen, 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 den gleichen präventiven Effekt bezüglich Mikroangiopathien wie Human- oder tierische Insuline hat, liegen nicht vor. (Anmerkung: Zu Konsensstärken/Minderheits- und Sondervoten siehe Methodenreport)

Hintergrund und Evidenz zum Statement 4-9a

Die bisher vorliegenden Studien waren nicht darauf ausgelegt (und entsprechend gepowert), eine Reduktion des Hypoglykämierisikos durch die Verwendung von Insulinanaloga zu belegen. Aufgrund der unzureichenden Daten gibt es somit zurzeit zwar einzelne Hinweise aber keine konsistenten Belege dafür, dass Insulinanaloga das Hypoglykämierisiko bei Menschen mit Typ-1-Diabetes senken.

Da eine Hypoglykämie eine unmittelbare und beträchtliche Gefahr für den Patienten darstellt und die Lebensqualität einschränkt, ist der Einsatz von kurz- oder langwirksame Insulinanaloga in Betracht zu ziehen, wenn ein erhöhtes Risiko für jegliche Form von Hypoglykämie (klinisch manifest, biochemisch, durch intensives Monitoring entdeckt) ein relevantes Problem darstellt. Der Einsatz von Insulinanaloga bietet sich an, wenn ihre besondere Pharmakokinetik Vorteile bei der Erreichung der Blutglukoseziele bietet, z. B. wenn mit verzögertem Humaninsulin keine befriedigenden Nüchternglukosewerte erreicht werden können und dies durch ein länger wirkendes Analogon verbessert werden kann.

Hintergrund und Evidenz zum Statement 4-9b (Minderheitsvotum)

Die DEGAM wünschte die Aufnahme dieses Minderheitsvotums. Dem Hintergrundtext zu Statement 4-9a wird von der DEGAM zugestimmt. Zu Konsensstärken/Minderheits- und Sondervoten siehe auch den Methodenreport zu dieser Leitlinie.

4.1.5 Insulinapplikation

Der adäquate Umgang mit den eingesetzten Insulinen und die korrekte Applikation sind Voraussetzungen für eine erfolgreiche Insulintherapie. Im Folgenden werden die wichtigsten zu beachtenden Aspekte erläutert.

Aufbewahrung von Insulin

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

Aufbewahren von Insulin bei Temperaturen $< 2^\circ$ und $> 40^\circ$ Celsius ist unbedingt zu vermeiden!

Suspension und Insulinkonzentration

NPH-Insulin muss vor jeder Injektion durch vielfaches Kippen (> 20 -mal) ausreichend suspendiert werden, da durch ungenügende Mischung eine Über- oder Unterdosierung hervorgerufen werden kann. Dies ist bei den Insulinen Detemir und Glargin nicht notwendig.

Insulin ist in Deutschland in Konzentrationen zu 40 und 100 Einheiten pro Milliliter erhältlich. Zur Injektion muss unbedingt die passend kalibrierte Spritze verwendet werden. Wird U-100-Insulin mit U-40-Spritzen aufgezogen, kommt es zu gefährlichen Überdosierungen (2,5-fache Dosis!!). Warnhinweise sollten auf den Insulinpatronen/-flaschen und den Verpackungen der Spritzen auf diese Gefahr aufmerksam machen. Insulinflaschen in der Konzentration U-100 sind länglich und schmal, in der Konzentration U-40 breit und weniger hoch. Die Konzentration ist aufgedruckt.

Injektionsspritzen

Die theoretische Unterrichtung und praktische Überprüfung der Spritztechnik muss obligater Bestandteil der strukturierten Schulung sein (siehe dort).

Spritzen sind kalibriert als U 40 und U 100 verfügbar. Verwechslungen können gefährliche Fehldosierungen zur Folge haben. Per Farbcodierung der Spritzenkappen lassen sich die Spritzen unterscheiden: U-40-Spritzen tragen rote Kappen, U-100-Spritzen orangefarbene. Rosa Kappen für U-40-Spritzen sind keine zugelassene Farbkodierung und sollten nicht verwendet werden.

Menschen mit Typ-1-Diabetes benötigen meist pro Injektion nicht mehr als 20 IE in der Spritze. Diese Patienten profitieren von den bis zu 20 IE fassenden Spritzen für die Konzentration U40, die bis auf 0,5 Einheiten genau dosiert werden können. Ebenfalls bis auf 0,5 Einheiten können Insulinspritzen mit der Konzentration U100 in der Größe 0,3 ml mit einem Volumen von 30 IE dosiert werden. Injektionsspritzen und Penkanülen können mehrfach verwendet werden.

Insulinfertigspritzen und Insulinpens

Insulinfertigspritzen werden sowohl für Basisinsulin, Normalinsulin, Mischinsulin und Analoginsulin kommerziell angeboten. Das Insulin ist in diesen Spritzen bereits aufgezogen, sie sind jedoch nicht zu wiederholten Gebrauch bestimmt.

Insulinpens sind eine Applikationshilfe, bei der das Insulin ebenfalls nicht aufgezogen werden muss. Die Pens (im Englischen „Füller“) werden mit Insulinpatronen bestückt, die nach Verbrauch ausgetauscht werden können. Pens erleichtern die Insulininjektion und erlauben die gleiche Einstellungsqualität wie bei richtiger Verwendung von Insulinspritzen [Luijck et al. 2010 EK III], während Patientenzufriedenheit und Flexibilität höher sind. Verzögerungsinsulin und kurzwirksames Insulin müssen allerdings getrennt verabreicht werden. Bei niedrigem Insulinbedarf sind Pens, die die Abgabe halber Einheiten ermöglichen, vorzuziehen.

Pens mit NPH-Insulin müssen durch vielfaches Kippen (> 20-mal) homogen suspendiert werden, da Entmischungen erhebliche Unter- oder Überdosierungen hervorrufen können.

In Pen-Ampullen können sich bei ungenügender Entgasung Luftblasen bilden. Die Bildung von Luftblasen in der Pen-Ampulle sollte von Anfang an vermieden werden. Das Abschrauben der Pen-Nadel unmittelbar nach jeder Injektion und das Aufschrauben einer Pen-Nadel erst kurz vor der Injektion beugen der Bildung von Luftblasen wirkungsvoll vor. Eine Funktionskontrolle des Systems „Pen - Pen-Ampulle - Injektionsnadel“ vor jeder Injektion durch Abspritzen von 1-2 Einheiten Insulin entfernt noch möglicherweise vorhandene größere Luftblasen. Da die Geschwindigkeit der Insulinabgabe bei Pens langsamer als bei Spritzen ist, reduzieren Luftblasen bei einer Injektionsdauer von 5 Sekunden die abgegebene Insulinmenge beträchtlich. Um Unterdosierungen zu vermeiden, sollte die Injektionsdauer generell 10 Sekunden betragen.

Eine besondere Gefahrenquelle kann das Aufziehen von Insulin aus einer Pen-Ampulle mit konventionellen Spritzen darstellen, da Pens nur für U-100-Konzentrationen verfügbar sind. Im Ausnahmefall einer Entnahme von Insulin aus einer Pen-Ampulle mit konventionellen Spritzen muss unbedingt eine auf U-100 kalibrierte Spritze verwendet werden.

Menschen mit Typ-1-Diabetes sollten so geschult werden, dass sie in Situationen, die keine Verfügbarkeit des Pens garantieren, in der Lage sind, die Therapie mit Spritzen fortzusetzen (dies gilt v.a. für Auslandsreisen).

Die Industrie sollte durch eine Vereinheitlichung der Insulinpatronen und der Nadelanschlüsse in Spritzen und Pens die uneingeschränkte und sichere Verwendbarkeit von Insulinpatronen, Spritzen und Pens ermöglichen.

Injektionsnadeln

Injektionsnadeln für Spritzen und Pens sind in Längen von 4 bis 12,7 mm verfügbar. 4 bis 6 mm lange Nadeln sollen in der Pädiatrie eingesetzt werden. 4 bis 8 mm lange Nadeln können bei Erwachsenen verwendet werden, dabei müssen die 4 und 5 mm langen Nadeln senkrecht ohne Hautfalte, die 6 mm langen Nadeln mit Hautfalte eingestochen werden [Frid et al. 2010].

Spritz-Ess-Abstand

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-10</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen über die Pharmakodynamik hinsichtlich des Spritz-Ess-Abstands bei Humaninsulinen und Analoginsulinen aufgeklärt werden.</p> <p>Ein verbindlicher Spritz-Ess-Abstand für Humaninsulin ist aus der Literatur nicht abzuleiten.</p> <p><i>[Brunner et al. 2000 EK Ib; Rave et al. 2006 EK Ib; Scheen et al. 1999 EK IIb; DeWitt et al. 2003 EK Ib; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007 EK Ia]</i></p>	<p>A</p>

Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 4-10

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 davon wurde mit Kindern durchgeführt. Die zweite Studie ist die Querschnittsstudie von Lean et al., 1985 (s. u.). Zusätzlich wurden 4 weitere Einzelstudien identifiziert (siehe Evidenztabelle).

Angaben zum Einhalten eines empfohlenen Spritz-Ess-Abstands für Humaninsulin

Die Erhebung von Lean et al., 1985 mit n = 225 Patienten ergab, dass der empfohlene Spritz-Ess-Abstand von 30 Minuten von 60 % der Patienten eingehalten wurde [Lean et al. 1985 EK III]. Eine deutsche Erhebung von Overmann et al., 1999 (n = 192) zeigte, dass 30 % der Patienten einen festen Spritz-Ess-Abstand einhielten, davon nur 26 % einen von 30 Minuten oder mehr [Overmann et al. 1999 EK III]. 70 % der Patienten gestalteten den Spritz-Ess-Abstand flexibel u. a. nach präprandialer Glykämie, Zusammensetzung der Mahlzeiten und körperlicher Aktivität. In einem RCT (n = 707) [Vignati et al. 1997 Ib] zum Vergleich von Analoginsulin mit Humaninsulin sollten die Probanden ihre Gewohnheiten bezüglich eines Spritz-Ess-Abstandes für Humaninsulin beibehalten. 30 % der Probanden mit Humaninsulin spritzten dieses mit einem Abstand unter 15 Minuten, 25 % mit 15-30 Minuten und 45 % warteten über 30 Minuten mit der Mahlzeit nach Insulinapplikation. Die wenigen vorliegenden Daten geben einen Anhalt dafür, dass die Entscheidung für einen Spritz-Ess-Abstand häufig individualisiert erfolgt.

Spritz-Ess-Abstand bei Humaninsulin und Auftreten von Hypoglykämie

In der Fragebogenauswertung von Lean et al., 1985 traten bei Einhalten eines Intervalls von 15-30 Minuten statistisch signifikant weniger klinische Hypoglykämien auf als bei kürzerem oder längerem Intervall (1,17 Episoden vs. 1,46 bzw. 1,51 Episoden) [Lean et al. 1985 EK III]. In den identifizierten, z. T. randomisierten prospektiven Vergleichsstudien mit kleinen Fallzahlen (n = 15 bis n = 20) zeigten sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Hypoglykämierate – auch der Rate schwerer Hypoglykämien – bei Verzicht auf einen Spritz-Ess-Abstand [Brunner et al. 2000 EK Ib; Rave et al. 2006 EK Ib; Scheen et al. 1999 EK IIb]. Der RCT (n = 707) von Vignati [Vignati et al. 1997 Ib] zeigte ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Hypoglykämierate von Analog- versus Humaninsulin unabhängig vom Spritz-Ess-Abstand. Damit kann aufgrund der vorliegenden Evidenz kein sicherer Zusammenhang zwischen Spritz-Ess-Abstand und Auftreten einer Hypoglykämie abgeleitet werden.

Spritz-Ess-Abstand bei Humaninsulin und HbA1c-Wert

Im IQWiG-Gutachten zu kurzwirksamen Insulinanaloga wird die Auswirkung eines festen Spritz-Ess-Abstands in Bezug auf die glykämische Kontrolle, gemessen mit dem HbA1c-Wert, im Diskussionsteil besprochen [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007 EK Ia]. Die angeführten 29 Studien werden als Kurzzeitstudien mit widersprüchlichen Ergebnissen beschrieben. Die Studien wurden nicht systematisch recherchiert, sondern von Kommentatoren eingebracht (siehe Evidenztabelle). Ein eindeutiger Effekt eines festen-Spritz-Ess-Abstands im Hinblick auf eine klinisch relevante Verbesserung des HbA1c-Wertes ist aus den Studien nicht abzuleiten.

Pharmakodynamik der Insulingabe unter Berücksichtigung des Spritz-Ess-Abstands

Insgesamt kann aus den vorliegenden Studien die Forderung nach einem festen Spritz-Ess-Abstand für Humaninsulin nicht abgeleitet werden. Für Menschen mit Typ-1-Diabetes ist wichtig zu wissen, dass die Höhe des Blutglukoseanstiegs bei Humaninsulin statistisch signifikant mit dem Spritz-Ess-Abstand korreliert ist, dies zeigen alle der genannten Studien. Bei keinem Abstand vs. Abstand von 30 Minuten wurden ein 2,5–7-fach höherer Blutglukoseanstieg und eine Verzögerung des maximalen Blutglukosespiegels angegeben. Für die Insulinanaloga zeigen sich im Vergleich mit Humaninsulin aufgrund der geänderten Pharmakokinetik statistisch signifikant niedrigere Blutglukoseanstiege bei Verzicht auf einen Spritz-Ess-Abstand als bei Humaninsulin. Die Empfehlung zur Aufklärung über die Pharmakodynamik konsentierten die Autoren trotz der wenigen kleinen Studien zu diesem Thema als starke Empfehlung weil die Unsicherheit hinsichtlich des Einhaltens bzw. der Auswirkungen eines Spritz-Ess-Abstandes bei Humaninsulin als relevantes Versorgungsproblem angesehen wurde.

4.1.6 Lokale Nebenwirkungen der Insulintherapie

Lokale Nebenwirkungen der Insulintherapie sind regelmäßig durch Anamnese und klinische Untersuchung zu erheben. Im Folgenden werden einzelne Nebenwirkungen besprochen. Eine systematische Literaturrecherche erfolgte für die Lipodystrophien.

Lipodystrophie (Lipohypertrophie und Lipoatrophie)

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.

Lipohypertrophien sind häufig Ursache für instabile Blutglukoseprofile und inadäquat hohe Insulindosen. Entscheidend ist daher die Prävention und Diagnostik von Lipohypertrophien. Die klinische Problematik von Lipohypertrophien muss als strukturierter Schulungsinhalt aufbereitet werden (siehe Kapitel 4.4 „Schulung/strukturierte Therapieprogramme“).

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-11</p> <p>Zur Diagnostik von Lipohypertrophien sollen eine Inspektion der Einstichstellen und die Palpation der Haut vierteljährlich erfolgen.</p> <p>Bei Nachweis von Lipodystrophien soll die Inspektion und Palpation bei jedem Patientenkontakt erfolgen.</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV</i></p>	<p>A</p>
<p>4-12</p> <p>Zur Vermeidung von Lipohypertrophien sollten Menschen mit Typ-1-Diabetes über einen regelmäßigen Wechsel (Rotation) der Einstichstelle aufgeklärt werden. Darüber hinaus sollte eine Aufklärung über den Einmalgebrauch von Injektionsnadeln erfolgen.</p> <p><i>[Hauner et al. 1996 EK III; Vardar et al. 2007 EK III]</i></p>	<p>B</p>

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-13</p> <p>Insulininjektionen sollen nicht in lipohypertrophische Bereiche injiziert werden, da die Insulinabsorption gestört wird.</p> <p><i>[Johansson et al. 2005 EK Ib]</i></p>	A
<p>4-14</p> <p>Die Therapie der Lipohypertrophie besteht in der Vermeidung der Injektion in lipohypertrophische Bereiche.</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV</i></p>	Statement

Hintergrund und Evidenz Zu Empfehlung 4-11 bis 4-14

Lipohypertrophie

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

Lipohypertrophie kann definiert werden als sichtbare und/oder palpable Verdickung des Fettgewebes [Hauner et al. 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 [Pavlovic et al. 2007 EK IIb; Kordonouri et al. 2002 EK IIb], und 6,5–48 % bei Erwachsenen [Vardar et al. 2007 EK III] [Yosipovitch et al. 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 %) wurden Lipodystrophien (Lipohypertrophien und Lipoatrophien) im Rahmen einer systematischen Untersuchung von Hautveränderungen in nur 6,5 % beobachtet, trotz einer schlechten glykämischen Kontrolle [Yosipovitch et al. 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 et al. 1996 EK III]. Bei ca. zwei Drittel der Patienten trat die Lipohypertrophie innerhalb der ersten 5 J 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 et al. 1996 EK III].

Die Empfehlung 4-11 wurde aufgrund der klinischen Relevanz der Fettgewebsveränderungen und der mangelnden therapeutischen Möglichkeiten trotz der schwachen Evidenz mit Empfehlungsgrad B formuliert. Die Kenntnis von lipohypertrophischen Arealen ist unabdingbar, da durch sie Änderungen im Insulinbedarf oder Schwankungen der Insulinwirkung hervorgerufen werden können. 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 et al. 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 et al. 2005 EK Ib]. Die Insulininjektion in lipohypertrophische Areale kann zu einer relevanten Verschlechterung der glykämischen Kontrolle führen, wie beispielweise Chowdhury 2003 anhand von zwei Fällen berichten [Chowdhury et al. 2003 EK III].

Die wesentliche präventive Maßnahme besteht in dem regelmäßigen Wechsel der Insulineinstichstellen (Rotation). Zum Nachweis der Effizienz der Einstichstellenrotation als präventive Maßnahme wurden keine vergleichenden Studien identifiziert.

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. Bei Nadelwechsel bei jeder Injektion hatten nur 20,3 % der Patienten Lipohypertrophien, bei Nadelwechsel lediglich alle 4–5 Injektionen wiesen jedoch 75 % Lipohypertrophien auf [Vardar et al. 2007 EK III]. Der schwächere Empfehlungsgrad in der Empfehlung 4-12 basiert auf der klinischen Einschätzung der Leitlinienautoren zur Umsetzbarkeit und individuellen Wirksamkeit dieser Maßnahme.

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 et al. 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 et al. 1998 EK III].

Lipoatrophien

Bezüglich 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 [Lopez et al. 2008 EK III; Hussein et al. 2007 EK III; Arranz et al. 2004 EK III; Murao et al. 1998 EK III]. Mehrfach wird über stark erhöhte Antiinsulin-Antikörper berichtet [Arranz et al. 2004 EK III; Murao et al. 1998 EK III]. Lopez et al., 2008 berichten von vier von fünf Patienten, bei denen eine lokale Therapie mit Cromoglycinsäure oder Dexamethason (jeweils Beimischung in die Insulinspritze) über im Mittel zwölf Wochen eine Besserung der Atrophie erbrachte [Lopez et al. 2008 EK III]. Murao et al., 1998 berichten von einer Verbesserung bei einem Patienten aufgrund der Gabe von ausschließlich kurzwirksamem Insulin [Murao et al. 1998 EK III].

Insulinallergie

Allergische Hautreaktionen im Bereich der Injektionsstellen können durch Insulin selbst ausgelöst werden, häufiger jedoch durch Depotstoffe (z. B. Zinkchlorid, Zinkacetat, Amino-quinurid-2-HCl (Surfen), Protaminsulfat), Konservierungsmittel (Kresol, Phenol, Methyl-4-hydroxybenzoat) und Desinfektions- und Reinigungsmittel, die der Säuberung der Haut oder der Spritzen und Kanülen dienen. Die Insulininjektionstechnik, die verwendeten Desinfektions- und Reinigungsmittel sowie die Sauberkeit des Patienten müssen überprüft werden. Bleibt die Neigung, auf Insulininjektionen mit einer allergischen Hautreaktion zu antworten, bestehen, muss herausgefunden werden, ob andere Ursachen als das Insulinpräparat in Frage kommen. Erst wenn sich herausstellt, dass nur das Insulin selbst Ursache der Allergie sein kann, ist es angebracht, mit Hilfe einer Intrakutantestung ein Insulinpräparat zu finden, bei dem keine Hautreaktionen auftreten [Haak et al. 2009 EK IV].

4.2. Ernährung

Von entscheidender Bedeutung für die Therapie des Typ-1-Diabetes ist, dass die Patienten in die Lage versetzt werden, den Kohlenhydratgehalt 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 Therapieprogramme“. Inwieweit bestimmte Ernährungsformen Einfluss auf die Prävention des Typ-1-Diabetes haben, wird in der DDG-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter thematisiert [Haak et al. 2009 EK IV].

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-15 Bestimmte Ernährungsformen oder Diäten sind für Menschen mit Typ-1-Diabetes nicht erforderlich. Für sie gelten die allgemeinen Empfehlungen hinsichtlich einer gesunden Kost. <i>Expertenkonsens EK IV</i></p>	Statement
<p>4-16 Die Beratung von Menschen mit Typ-1-Diabetes soll folgende besondere Komponenten umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutglukosewirksamkeit von Kohlenhydraten, Fetten und Eiweißen, • erhöhtes Risiko für Hypoglykämien nach Alkoholkonsum (insbesondere bei abendlichem Konsum) und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen. <p><i>Expertenkonsens EK IV, [Richardson et al. 2005 EK IIa]</i></p>	A
<p>4-17 Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen darüber aufgeklärt werden, dass spezielle Produkte für Menschen mit Diabetes nicht erforderlich sind. <i>Expertenkonsens EK IV, [Toeller 2005 EK IV]</i></p>	A

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlungen 4-15

Die Ernährungsberatung im Rahmen der Schulung ist ein wichtiger Teil des umfassenden Therapieplanes 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. 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

Die Evidenz aus Studien für ein erhöhtes Hypoglykämierisiko nach Alkoholkonsum am Vorabend basiert auf sehr kleinen ($n = 6$ bzw. 16) einarmigen Cross-Over Studien. Diese ergaben Hinweise, dass Alkoholkonsum am Vorabend die Blutglukosewerte am folgenden Tag reduzieren und das Risiko für milde Hypoglykämien erhöhen kann (Absolute Reduktion der Ereignisrate = $0,7$ Episoden pro Tag bei Richardson et al., 2005 [Richardson et al. 2005 EK IIa; Turner et al. 2001 EK III]).

Für den Nutzen einer Alkoholabstinenz bei Typ-1-Diabetes existieren bisher keine Belege. Ergebnisse aus Kohortenstudien (insgesamt 539.570 Personenjahre) mit Menschen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes zeigen im Gegenteil konsistent, dass ein moderater Alkoholkonsum (1–3 Getränke⁶/Tag) mit einem geringeren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist, als kein Alkoholkonsum, ein geringer oder ein starker Alkoholkonsum (> 3 Getränke/Tag) [Howard et al. 2004 EK III].

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 4-17

Nahrungsmittel, die als spezielle Diabetikerprodukte angeboten werden (z. B. Diabetikergebäck, Diabetikerschokolade), sind für Menschen mit Typ-1-Diabetes nicht notwendig. Vielmehr sind sie gegenüber allgemeinen Nahrungsmitteln meist teurer und enthalten häufig mehr Fett und Kalorien. Auch Zuckeraustauschstoffe wie Zuckeralkohole oder Fructose haben gegenüber Saccharose keinen Vorteil und führen aber oft zu gastrointestinalen Beschwerden [Expertenkonsens].

Gegenwärtig liegen keine Belege für einen Nutzen einer Magnesiumsubstitution bei Typ-1-Diabetes vor. Angesichts der Bewerbung von Diabetikerprodukten und Produkten zur Magnesiumsubstitution, sollten die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass diese nicht notwendig sind und bisher kein Nutzen dieser Produkte nachgewiesen wurde [Toeller 2005 EK IV].

6 In der Übersichtsarbeit entsprach 1 Drink = 12.6 g Ethanol.

4.3. Schulung/strukturierte Therapieprogramme

Bei der Therapie des Typ-1-Diabetes müssen die 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 [Herpertz et al. 2003 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“ [Herpertz et al. 2003 EK IV]. Gegenwärtig werden Patientenschulungen im Rahmen von strukturierten Schulungsprogrammen angeboten, die sich im Gegensatz zur Diabetesberatung, durch eine zielorientierte, nachvollziehbare Struktur in der Vermittlung der Inhalte auszeichnen.

Ein strukturiertes Schulungsprogramm enthält ein Curriculum zu wesentlichen Zielen und Inhalten der Schulung mit spezifischer Methodik und Didaktik sowie Arbeitsmaterialien für Schulende und Geschulte. Inhaltlich werden Basis- bzw. Grundschulungen, problemspezifische Schulungsprogramme und Wiederholungsschulungen unterschieden [Hermanns et al. 2008 EK III; Hermanns et al. 2008 EK III].

Basis- bzw. Grundschulungen sollen zeitnah nach Manifestation des Diabetes oder bei Umstellung auf ein anderes Therapieregime durchgeführt werden. In der Basisschulung werden grundlegende Kenntnisse und Fertigkeiten der jeweiligen Therapie vermittelt.

Problemspezifische Schulungen sind dagegen für spezifische Problemsituationen (z. B. Hypoglykämien, Auftreten von Folgeerkrankungen und Komorbiditäten) konzipiert.

Wiederholungsschulungen werden bei Umsetzungsschwierigkeiten der Therapie im weiteren Krankheitsverlauf durchgeführt [Hermanns et al. 2008 EK III]. Strukturierte Schulungsprogramme für Wiederholungsschulungen stehen gegenwärtig in Deutschland nicht zur Verfügung.

Im Folgenden wird zu den in Deutschland verfügbaren Schulungsprogrammen, die für Menschen mit Typ-1-Diabetes in Frage kommen, auf Grundlage der identifizierten Studien Stellung genommen.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-18</p> <p>Allen Menschen mit Typ-1-Diabetes soll eine umfassende Schulung mit einem hinsichtlich seines Nutzens validierten Schulungsprogramm angeboten werden.</p> <p><i>[Mühlhauser et al. 1987 EK IIa; Sämann et al. 2005 EK IIb; Bott et al. 1997 EK IIb; DAFNE Study Group 2002 EK Ib]</i></p>	<p>A</p>
<p>4-19</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung sollte eine Schulung mit einem hinsichtlich seines Nutzens validierten spezifischen Schulungsprogramm angeboten werden.</p> <p><i>[Cox et al. 1995 EK IIb; Cox et al. 1994 EK IIb; Cox et al. 2001 EK IIb; Broers et al. 2002 EK IIb; Kinsley et al. 1999 EK Ib; Schachinger et al. 2005 EK Ib]</i></p>	<p>B</p>

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-20 Die strukturierte Schulung von Menschen mit Typ-1-Diabetes soll von einem speziell ausgebildeten Betreuungsteam durchgeführt werden. <i>Expertenkonsens EK IV</i></p>	A
<p>4-21 Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes können Wiederholungsschulungen in bestimmten Situationen sinnvoll sein <i>Expertenkonsens EK IV]</i></p>	O

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 4-18

Ergebnisse verschiedener systematischer Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zum Nutzen von Schulungsprogrammen bei Diabetes sind nicht gut auf die aktuelle Versorgung von Menschen mit Typ-1-Diabetes in Deutschland übertragbar. Viele der Übersichtsarbeiten enthalten überwiegend Daten von Menschen mit Typ-2-Diabetes bzw. keine spezifische Auswertung für Menschen mit Typ-1-Diabetes [Albano et al. 2008 EK III; Cochran et al. 2008 EK Ia; Warsi et al. 2004 Ek III; Chodosh et al. 2005 EK Ia]. Die Ergebnisse von Übersichtsarbeiten mit Typ-1-Diabetes spezifischen Auswertungen [Norris et al. 2002 Ek III; Ellis et al. 2004 EK Ia] können ebenfalls nicht unkritisch auf die derzeit angewandten Schulungsprogramme übertragen werden, da Schulungsprogramme als „komplexe Intervention“ im Zusammenhang mit der jeweiligen therapeutischen Strategie betrachtet werden müssen [Lenz et al. 2007 EK III].

Für die umfassende Schulung von Menschen mit Typ-1-Diabetes liegen derzeit nur zum Schulungsprogramm „Behandlungs- und Schulungsprogramm für Typ-1-Diabetiker“ veröffentlichte Studienergebnisse vor. Das „Behandlungs- und Schulungsprogramm für Typ-1-Diabetiker“ wurde in Kombination mit der Einführung einer intensivierten Insulintherapie in verschiedenen Ländern sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich untersucht. Als Hauptstudie des Programms gilt eine 3-armige, kontrollierte Studie mit insgesamt 300 Patienten aus dem Großraum Bukarest [Mühlhauser et al. 1987 EK IIa]. In dieser Studie führte die Anwendung einer intensivierten Insulintherapie und der Schulung der Patienten mit dem Programm zu einer Reduktion des HbA1c-Wertes bei gleichbleibendem Risiko für schwere Hypoglykämien. Darüber hinaus wurden eine Reduktion der Krankenhausaufenthalte und eine Zunahme des Gewichtes unter dieser Therapiestrategie beobachtet. Eine separate Analyse der Effekte des Schulungsprogramms und der intensivierten Insulintherapie ist aufgrund des Studiendesigns (keine Kontrollgruppe mit intensivierter Insulintherapie ohne Schulungsprogramm) nicht möglich.

Die Vorteile des Schulungsprogramms als Bestandteil einer intensivierten Insulintherapie wurden mittlerweile in Deutschland und anderen europäischen Ländern, teilweise im Rahmen von RCTs, konsistent bestätigt [DAFNE Study Group 2002 EK Ib]. Teilweise wurden in diesen Studien weitere Vorteile wie eine Reduktion schwerer Hypoglykämien [Sämann et al. 2005 EK IIb; Bott et al. 1997 EK IIb] oder eine Verbesserung der Lebensqualität [Bendik et al. 2009 IIb]) beobachtet. Das „Behandlungs- und Schulungsprogramm für Typ-1-Diabetiker“ ist das einzige ausreichend evaluierte Basisschulungsprogramm für Menschen mit Typ-1-Diabetes in Deutschland. Im Rahmen einer deutschen Implementierungsstudie (n = 9583, Nachbeobachtung > 10 Jahre, Vorher-Nachher-Vergleich) zu diesem Schulungsprogramm konnte gezeigt werden, dass mit diesem Schulungsprogramm in Verbindung mit einer intensivierten Insulintherapie der HbA1c-Wert gesenkt werden kann, ohne gleichzeitig das Risiko zu erhöhen, eine schwere Hypoglykämien, die eine intravenöse Gabe von Glukose oder Glukagon erfordert, zu erleiden [Sämann et al. 2005 EK IIb]. In der DCC-Studie, die eine nichtstandardisierte Schulung beinhaltete, war die HbA1c-Senkung mit einer

Erhöhung des Risikos für schwere Hypoglykämien (definiert als Fremdhilfe erforderlich) verbunden [DCCT Research Group 1993 EK Ib].

Das Programm umfasst zwölf Unterrichtseinheiten, die in der Regel über einen Zeitraum von fünf Tagen von qualifiziertem Schulungspersonal (Diabetesberaterin/Diabetesberater) unter ärztlicher Anleitung durchgeführt werden [Hermanns et al. 2008 EK III]. Für die Schulenden und die Geschulten stehen umfangreiche Materialien (Curriculum, Schaufeln, Unterrichtskarten; Patientenbuch) zur Verfügung (siehe auch <http://www.patientenschulungsprogramme.de>).

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 4-19

Gegenwärtig liegen für das spezifische Schulungsprogramm „Blutglukosewahrnehmungstraining (BGAT)“ veröffentlichte Daten vor, die einen relevanten Vorteil des Schulungsprogramms belegen. Das „Blutglukosewahrnehmungstraining (BGAT)“ wurde in den USA entwickelt und ins Deutsche übersetzt. In einem schweizerisch-deutschen RCT (n = 111) zeigte sich nach zwölf Monaten eine signifikante Reduktion der Häufigkeit von schweren Hypoglykämien bei stabilen HbA1c-Werten im Vergleich zu einer ärztlich geleiteten Selbsthilfegruppe [Schachinger et al. 2005 EK Ib]. Auch das Erkennen hyper- und hypoglykämischer Blutglukosezustände, die Genauigkeit der Blutglukoseeinschätzung und die Selbstwirksamkeit verbesserten sich statistisch signifikant stärker in der BGAT-Gruppe. Ähnliche Effekte zeigten sich in den amerikanischen Evaluationen, die jedoch nur mit kleinen Fallzahlen (n = 28–78) und in Studien ohne Kontrollgruppen durchgeführt wurden [Cox et al. 1994 EK IIb; Cox et al. 1995 EK IIb; Cox et al. 2001 EK IIb]. Eine kontrollierte Evaluation (n = 39) einer reduzierten Version des BGAT in den Niederlanden konnte die Effekte aus den USA nicht reproduzieren [Broers et al. 2002 EK IIb]. Auch in einem RCT mit 47 Probanden konnte kein Effekt auf die Rate von bestätigten Hypoglykämien gezeigt werden [Kinsley et al. 1999 EK Ib]. In beiden Studien können die Studienbedingungen und die geringe Power die nicht reproduzierten Ergebnisse erklären.

Das BGAT-Schulungsprogramm umfasst acht Unterrichtseinheiten und wird von Ärzten/Ärztinnen und Diabetesberatern/innen in Kleingruppen (6–8 Personen) ambulant durchgeführt [Hermanns et al. 2008 EK III]. Für die Schulenden und die Geschulten stehen ein Curriculum und ein Patientenbuch zur Verfügung [Hermanns et al. 2008 EK III] (siehe auch <http://www.bgat.de>).

HyPOS ist ein spezifisches Schulungsprogramm für Menschen mit Typ-1-Diabetes und Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen. In einer randomisierten, multizentrischen Studie (n = 164, Nachbeobachtung sechs Monate) wurde eine geringe signifikante Verbesserung der Hypoglykämiewahrnehmung anhand eines Fragebogens (HAQ) und einer modifizierten visuellen Analogskala (VAS) berichtet (HAQ-Verbesserung 0,7 (95 % KI 0,1–1,2, p = 0,024)) und VAS 0,8 (95 % KI 0,2–1,2, p = 0,015) gegenüber einer Gruppe mit vier Stunden Diabetesberatung [Hermanns et al. 2007 EK Ia]. Die Auswertung der sekundären Endpunkte (schwere, sehr schwere Hypoglykämien, Lebensqualität) ergab in dieser Studie keine Hinweise auf einen statistisch signifikanten Nutzen des Programms. Eine Auswertung von 140 Studienteilnehmern (14,6 % loss to follow up, keine Hinweise auf selektives drop out) nach einer Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren zeigte eine signifikante Reduktion schwerer Hypoglykämien von 0,1 pro Patientenjahr (95 % KI 0,03–0,23, p = 0,038) [Hermanns et al. 2008 IIb; Hermanns et al. 2010 IIb](+ unpublizierte Angaben der Autoren, siehe Methodenreport).

Schulungsprogramme ohne Nutznachweis

LINDA (lebensnah, interaktiv, neu, differenziert, aktivierend) ist ein modulares Basisschulungsprogramm für Menschen mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes. Das Schulungsprogramm wurde aufgrund inhaltlicher Mängel nicht von der DDG zertifiziert. Die bisher publizierten Studien zur Evaluation des Schulungsprogramms [Krakow et al. 2004 EK IIb] sind aufgrund methodischer Mängel (keine Strukturgleichheit der Studienarme trotz angegebener Randomisierung) nicht geeignet für den Beleg eines relevanten Nutzens dieses Schulungsprogramms [Hermanns et al. 2008 EK III; Kulzer et al. 2008 EK III].

BARFUSS ist ein spezifisches Schulungsprogramm für Menschen mit diabetischen Fußproblemen. Zur Evaluation dieses Schulungsprogramms liegt eine nicht kontrollierte explorative Studie (n = 95,

Nachbeobachtung sechs Monate) vor [Hirsch et al. 2004 EK IIb]. Diese Studie ist für den Nachweis eines sicheren Nutzens des BARFUSS-Schulungsprogramms nicht ausreichend. Der Nutzen einer Schulungsmaßnahme zur Sekundärprävention nach bereits aufgetretenen diabetesassoziierten Fußproblemen wird durch eine britische Studie in Frage gestellt. In dieser randomisierten, einfach verblindeten Studie (n = 172, davon 39 mit Typ-1-Diabetes) zeigte sich nach sechs und nach zwölf Monaten kein statistisch signifikanter Nutzen einer einstündigen Einzelschulung hinsichtlich der Inzidenzrate von neuen Fußgeschwüren bei Patienten mit abgeheilten Fußgeschwüren [Lincoln et al. 2008 EK Ia].

SUBITO ist ein spezifisches Schulungsprogramm für erwachsene Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer Insulinpumpe (CSII). Dieses Schulungsprogramm wurde bisher nur in einer unkontrollierten Beobachtungsstudie evaluiert [Müller et al. 2007 EK IIb]. Diese Studie ist nicht für den Nachweis eines relevanten Nutzens des SUBITO-Schulungsprogramms geeignet.

NEUROS ist ein spezifisches Schulungsprogramm für Menschen mit Diabetes und Neuropathie. WENUS ist ein spezifisches Schulungsprogramm für Männer mit Diabetes und Erektionsstörungen. Beide Programme wurden bisher nicht evaluiert.

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 4-20

Alle Evaluationen effektiver Schulungsprogramme wurden mit speziell dafür ausgebildetem Fachpersonal durchgeführt. In Deutschland ist die Ausbildung zum Diabetesberater/in die Voraussetzung zur Schulung von Menschen mit Typ-1-Diabetes.

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 strukturierte 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.

4.4. Psychosoziale Betreuung

Die *psychosoziale Betreuung* von Menschen mit Typ-1-Diabetes ist eine entscheidende Säule der Therapie. Hierzu liegt eine Praxisleitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft [Kulzer et al. 2010 EK IV] „**Psychosoziales und Diabetes**“ vor. Insbesondere ist Gegenstand dieser Leitlinie, welche Interventionen zur Stressreduktion und Verbesserung der Krankheitsbewältigung von erwachsenen Menschen mit Typ-1-Diabetes eingesetzt werden können. Weiterhin werden Interventionen zur Hilfestellung bei zwischenmenschlichen (Kommunikations-)Problemen oder mangelnder sozialer Unterstützung besprochen. Auch Diagnose und Therapie psychischer Komorbiditäten bei Menschen mit Typ-1-Diabetes werden thematisiert. Die aktualisierte Langfassung dieser Leitlinie steht voraussichtlich ab Mitte 2011 zur Verfügung. Aus diesem Grund wird das Thema psychosoziale Betreuung Erwachsener in dieser Leitlinie nicht gesondert thematisiert.

Für Kinder und Jugendliche wird auf Empfehlungen und Hintergrundtexte zur psychosozialen Betreuung und zum Umgang mit psychischen Komorbiditäten verwiesen, die das Kapitel „Psychologische und soziale Risiken, Komorbiditäten und Interventionen“ der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter enthält [Haak et al. 2009 EK IV].

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 Leitlinien [Scherbaum et al. 2008 EK IV; Scherbaum et al. 2008 EK IV].

5.1. Krankenhausaufenthalte

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>5-1</p> <p>Die Erkrankung „Typ-1-Diabetes“ soll in der Krankenakte während eines Krankenhausaufenthalts klar ersichtlich ausgewiesen werden.</p> <p><i>Expertenkonsens nach [American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV]</i></p>	A
<p>5-2</p> <p>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.</p> <p><i>[Expertenkonsens EK IV]</i></p>	A
<p>5-3</p> <p>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.</p> <p><i>Expertenkonsens nach [American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV]</i></p>	A
<p>5-4</p> <p>Die intravenöse Insulintherapie soll nach einem standardisierten, evaluierten Protokoll erfolgen, das hinsichtlich der Hypoglykämievermeidung sicher ist (z. B. Goldberg-Protokoll).</p> <p><i>[Goldberg et al. 2004 EK IIb; Studer et al. 2010 EK IIb]</i></p>	A
<p>5-5</p> <p>Hospitalisierte Patienten mit Typ-1-Diabetes sollten im Rahmen einer strukturierten Versorgung betreut werden.</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV</i></p>	B

Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 5-1 und 5-2

Die meisten Krankenhausaufenthalte von Patienten mit Diabetes erfolgen nicht wegen der Diabeseinstellung, 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) [McConnell et al. 2009 EK III; Ramos et al. 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.

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 Diabeseinstellung entsprechend der individuell vereinbarten Therapieziele erfolgen.

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.

Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 5-3 bis 5-4

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 [Gale et al. 2007 EK III; Krinsley 2003 EK III; Capes et al. 2001 EK III].

Van den Berghe et al. zeigten in einer randomisierten Studie 2001 bei beatmeten Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen – auch bei Patienten ohne Diabetes mellitus –, dass sich eine normnahe Blutglukoseeinstellung günstig auf die Mortalität auswirkte [Van den Berghe et al. 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 [Wiener et al. 2008 EK Ia; Brunkhorst et al. 2008 EK Ib; Griesdale et al. 2009 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 et al. 2009 EK Ia]. Aus diesem Grund wurden die Blutglukosegrenzwerte in der Empfehlung entsprechend moderat gewählt.

Bezüglich der Applikation der Insulintherapie wird sowohl in der kanadischen als auch in der amerikanischen Leitlinie die i.v. Applikation für Patienten auf der Intensivstation empfohlen, während ansonsten eine s.c. Therapie empfohlen wird [Canadian Diabetes Association 2008 EK IV; American Diabetes Association (ADA) 2010 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 [Goldberg et al. 2004 EK IIb; Adams et al. 2009 EK III].

Hintergrund und Evidenz zu der Empfehlung 5-5

Die Abläufe in Krankenhäusern sind bisher 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.

5.2. Operationen

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>5-6</p> <p>Die perioperative Diabeteseinstellung sollte in Absprache mit dem Patienten unter interdisziplinärer Zusammenarbeit von Diabetologe, Chirurg und Anästhesist erfolgen.</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV</i></p>	B
<p>5-7</p> <p>Vor elektiven Eingriffen sollte bei Menschen mit Typ-1-Diabetes mit nicht ausreichender Blutglukoseeinstellung eine Optimierung der Blutglukoseeinstellung angestrebt werden.</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV</i></p>	B
<p>5-8</p> <p>Bei dringlichen Operationsindikationen sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glukose, Elektrolyte, Nierenretentionswerte im Serum, • Blutgasanalysewerte, • Urinstatus. <p>Eine präoperative Korrektur einer Hyperglykämie, Ketoazidose oder Elektrolytentgleisung ist anzustreben.</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV</i></p>	B

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 5-6

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 kontra-insulären 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. Um der Gefahr peri- und postoperativer Komplikationen vorzubeugen, ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit (Diabetologen, Chirurgen und Anästhesisten) erforderlich.

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 Folgekrankheiten ergeben, wie:

- koronare Herzkrankheit, die sich bei Menschen mit Typ-1-Diabetes vorzeitig manifestieren kann und mit einem erhöhten Herzinfarktisiko 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 Druckulkusrisiko durch eine periphere sensomotorische Neuropathie,
- bei präoperativ überhöhten Blutglukosewerten kann es perioperativ zu Stoffwechsellagen mit und ohne Ketoazidose kommen [Golden et al. 1999 EK III].

Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 5-7 und 5-8

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	Präoperative Diabeteseinstellung/erforderliche Labor-parameter
elektiver Eingriff	<ul style="list-style-type: none"> • Anstreben einer optimalen Diabeteseinstellung, mindestens: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nüchtern-Blutglukose < 180 mg/dl (< 10 mmol/l), ○ postprandiale Blutglukose < 230 mg/dl (12,8 mmol/l). • Bei schlechterer Diabeteseinstellung ist das Verschieben der OP zu empfehlen.
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.

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 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 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 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 (11,2 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].

5.3. Therapie des adipösen Menschen mit Typ-1-Diabetes

Menschen mit Typ-1-Diabetes können aufgrund von Übergewicht und Adipositas insulinresistent werden. Als übergewichtig gelten Personen ab einem Body-Mass-Index (BMI) von 25 kg/m², als adipös ab einem BMI von 30 kg/m² [World Health Organization (WHO) 2000 EK IV]. In der DCC-Studie stieg der Anteil adipöser Patienten (BMI >30) im Zeitraum von 1983 (Beginn der Studie) von 1% in beiden Therapiearmen auf besorgniserregende 28% (konventionelle Insulintherapie) bzw 31% (intensivierte Insulintherapie) im Jahr 2005 (EDIC-Jahr 12) an [Nathan et al. 2009 EK IIb]. Diese Zahl zeigt die Relevanz der Adipositas bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und die dadurch zu erwartenden Probleme hinsichtlich einer Insulinresistenz.

Die Reduktion des Gewichtes kann zu einer Reduktion der Insulindosierung und zu einer verbesserten glykämischen Kontrolle führen [Toeller 2005 EK IV]. Es wird zudem davon ausgegangen, dass eine Gewichtsreduktion auch bei übergewichtigen Menschen mit Typ-1-Diabetes das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen reduziert.

Zusätzliche Therapie mit Metformin

Studien mit übergewichtigen und adipösen Menschen mit Typ-1-Diabetes und/oder Insulinresistenz, die die Effekte der Behandlung mit Metformin untersuchten, zeigen übereinstimmend eine Senkung der erforderlichen Insulindosis und keine weitere Gewichtszunahme. Bezüglich einer Gewichts-

reduktion liegen widersprüchliche Angaben vor. Während in einer Metaanalyse mit fünf kleinen randomisiert kontrollierten Studien (n insgesamt = 159) eine statistisch signifikante Senkung des Gewichts nicht nachgewiesen werden konnte [Pang et al. 2008 EK Ia], zeigen zwei neuere RCTs mit 6 + 12 Monaten Nachbeobachtungszeit jeweils eine statistisch signifikante Gewichtsreduktion nach 24 Wochen (3,9 kg, 95 % KI -7,01 bis -0,71) bzw. nach 1 Jahr (-1,74, 95 % KI -3,32 bis -0,17), wobei die Gewichtsreduktion in diesen Studien jeweils sekundärer Endpunkt war [Jacobsen et al. 2009 EK Ib; Lund et al. 2008 EK Ib]. Nicht einheitlich sind auch die Ergebnisse zur Verbesserung des HbA1c-Wertes: in der Metaanalyse und in einem der zusätzlichen RCTs wird hier ein kleiner statistisch signifikanter Effekt (-0,27 %) aufgezeigt, nicht jedoch in dem anderen RCT [Jacobsen et al. 2009 EK Ib]. Hinsichtlich des Risikos von Hypoglykämien zeigt lediglich eine von insgesamt sechs betrachteten Studien eine statistisch signifikant erhöhte Rate an biochemischen Hypoglykämien [Jacobsen et al. 2009 EK Ib], in den anderen fünf Studien wird die Hypoglykämierate als nicht statistisch signifikant unterschiedlich beschrieben [Pang et al. 2008 EK Ia]. Zum Effekt einer Therapie mit Metformin auf Mortalität, Morbidität (insbesondere kardiovaskuläre) und Lebensqualität liegen bisher keine Studien vor.

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. Vorherige Beratung und auf die Diabetesbehandlung ausgerichtete Planung der Reise sind sinnvoll. Analog zu anderen Reisevorbereitungen ist die Vorbereitung anhand einer Checkliste zweckmäßig und je nach Reiseziel individuell zu überprüfen und zu ergänzen [Dewey et al. 1999 EK IV; Pfohl et al. 2001 EK IV; Sane et al. 1990 EK III].

Grundsätzlich gilt:

- Mitführen eines ärztlichen Attestes („Diabetes letter“), das die notwendigen Therapeutika (Insulin und Co-Medikation) und die notwendigen Hilfsgeschäften (z. B. Blutglukosemessgeräte, 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 [Driessen et al. 1999 EK III].
- Kohlenhydratreserven im Sinne von „Not-Kohlenhydraten“ sind griffbereit mitzuführen [Pfohl et al. 2001 EK IV; Schmülling et al. 1995 EK IIa].

6. Weitere Therapieformen (kausale Therapieansätze)

Neue Strategien zur Therapie des Typ-1-Diabetes haben zum Ziel, nach klinischer Manifestation der Erkrankung (= Tertiärprävention), die Betazellfunktion zu erhalten. Immunologische Therapieansätze sollen dabei regulative Immunantworten stärken und autoaggressive Immunzellen supprimieren mit dem Ziel, eine Immuntoleranz gegenüber Betazellantigenen wiederherzustellen.

Kausal kommen weiterhin Pankreastransplantationen, v. a. in Kombination mit Nierentransplantationen zur Anwendung. Eine weitere Option ist die Transplantation von Inselzellen, die keinen offenen chirurgischen Eingriff erfordert. Im Folgenden werden der Stand der Entwicklung und die gegebenenfalls möglichen Indikationsstellungen für die genannten Therapien aufgezeigt.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>6-1</p> <p>Immuninterventionen zum Zeitpunkt der Manifestation des Typ-1-Diabetes sind Gegenstand der klinisch-experimentellen Forschung und sollen außerhalb von Studien nicht zur Anwendung kommen.</p> <p><i>[Gandhi et al. 2008 EK Ia; Huurman et al. 2007 EK Ib; Pescovitz et al. 2009 EK Ib; Raz et al. 2007 EK Ib; Gandhi et al. 2008 EK Ia; Schloot et al. 2007 EK Ib; Walter et al. 2009 EK Ib]</i></p>	<p>A</p>
<p>6-2</p> <p>Bei allen Menschen mit Typ-1-Diabetes und fortgeschrittener Niereninsuffizienz mit potentiell reversiblen diabetesassoziierten Komplikationen soll die Option der (kombinierten-) Nieren-/Pankreastransplantation überprüft werden.</p> <p><i>[Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2010 EK IV]</i></p>	<p>A</p>

Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 6-1

Bei Erhaltung einer Restfunktion der Betazellen benötigen Menschen mit Typ-1-Diabetes eine niedrigere Insulindosis als bei komplett fehlenden Inselzellen. Zudem ist mehrfach eine Assoziation zwischen erhaltener Betazellfunktion und einem geringeren Auftreten von diabetesassoziierten Folgekomplikationen beschrieben [Panero et al. 2009 EK III; Steffes et al. 2003 EK IIb].

Zum Nutzen einer nichtantigenbasierten Immuntherapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes wurde eine Metaanalyse aus dem Jahr 2008 identifiziert (Suchzeitraum bis Februar 2006) [Gandhi et al. 2008 EK Ia]. Diese schließt 20 randomisierte kontrollierte Studien (Phase II-Studien mit kleinen Fallzahlen n = 10-188, im Median n = 49) von Menschen mit neu diagnostiziertem Typ-1-Diabetes ein. Weiterhin wurden insgesamt acht Einzelstudien identifiziert, die nach Abschluss der Recherchen zu dem systematischen Review von Gandhi et al., 2008 [Gandhi et al. 2008 EK Ia] publiziert wurden [Huurman et al. 2007 EK Ib; Raz et al. 2007 EK Ib; Schloot et al. 2007 EK Ib; Walter et al. 2009 EK Ib; Ludvigsson et al. 2008 EK Ib; Pescovitz et al. 2009 EK Ib; Keymeulen et al. 2010 EK Ib] [Rother et al. 2009 EK IIb]. Die geschilderten Studienergebnisse sind zum Teil widersprüchlich und weitgehend präliminär. Ausreichende Daten zu Langzeitwirkung und Langzeitsicherheit fehlen (siehe ausführliche Darstellung der Evidenz zur Immuntherapie im Leitlinien-Report). Ebenso wenig liegen ausreichend gepowerte Phase-3-Studien zum Vergleich einzelner Substanzen vor. Die Anwendung von Immuntherapien außerhalb klinischer Studien wird deshalb derzeit nicht empfohlen.

Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 6-2

Bei Patienten mit (prä-)terminaler Niereninsuffizienz ist eine Nierenersatztherapie notwendig. Falls eine Nierentransplantation geplant und möglich ist, sollte bereits vor Nierentransplantation an eine kombinierte Transplantation von Niere und Pankreas gedacht werden, wenn die Kontraindikationen sorgfältig überprüft wurden.

Ziele der Nieren-/Pankreastransplantation sind [Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2010 EK IV]:

- Verbesserung der Lebensqualität,
- psychosoziale Rehabilitation des Patienten,
- Normalisierung des diabetischen Stoffwechsels mit dem Versuch der Prävention, des Anhaltens oder der Rückbildung von Makro-, Mikroangiopathie und Neuropathie,
- Verminderung der Morbidität und Mortalität und
- Reduktion der Kosten im Management des Diabetes.

Es gibt inzwischen mehrere große Fallserien, aus denen Hinweise vorliegen, dass nach kombinierter Nieren-/Pankreastransplantation nicht nur die Morbidität, sondern auch die Gesamtmortalität gesenkt wird [Sollinger et al. 2009 EK III; Decker et al. 2009 EK III; Sutherland et al. 2001 EK III; Landgraf et al. 2003 EK III].

Chirurgische Komplikationen bei Pankreastransplantationen sind nicht unbeträchtlich und bestehen – bei der bevorzugten enteralen Drainierung – v. a. in Anastomosenlecks und Infektionen. Darüber hinaus wird ein Verlust bzw. die Abstoßung des Transplantats in einer großen Serie (n = 1000) mit 15,5 % angegeben [Sollinger et al. 2009 EK III]. Bei der Indikationsstellung sind auch die Risiken einer dauerhaften Immunsuppression zu bedenken.

Für weitere Informationen wird auf das Kapitel: Nieren-/Pankreastransplantation der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter“ verwiesen [Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2010 EK IV].

Pankreas- oder Inselzelltransplantationen

Eine alleinige Pankreastransplantation nach einer Nierentransplantation (Nierenlebenspende) stellt eine wichtige Therapieoption dar. Die alleinige Pankreastransplantation ist allerdings nur in seltenen Fällen eines extrem instabilen Diabetes mellitus, bei schweren Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen und einer klinisch relevanten gesicherten subkutanen Insulinresistenz indiziert [Robertson 1992 EK III; Landgraf 1996 EK III; Robertson et al. 1998 EK III; Canadian Diabetes Association 2008 EK IV].

Inselzelltransplantationen werden in internationalen Leitlinien ebenfalls als Therapieoption beschrieben [National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2008 EK IV] [Canadian Diabetes Association 2008 EK IV]. Die Transplantation von Inselzellen wird allerdings nur an wenigen Zentren angewandt [Angelico et al. 1999 EK III; Brooks-Worrell et al. 2000 EK IIb; Shapiro et al. 2006 EK III]. Die Anwendung wird erschwert durch die Tatsache, dass für eine ausreichende Anzahl an Inselzellen zwei oder mehr Spender erforderlich sind.

Mit einem steroidfreien Immunsuppressionsprotokoll blieben in einer Studie nach einem Jahr 80 % der Patienten mit Inselzelltransplantationen insulinunabhängig, nach drei und fünf Jahren jedoch nur noch 20 % und 10 % [Ryan et al. 2005 EK IIa]. In einer weiteren, multizentrischen Studie (Anwendung des kanadischen Edmonton-Protokolls) zeigte sich nach einem Jahr (n = 36) eine noch bestehende Insulinunabhängigkeit bei adäquater glykämischer Kontrolle bei 44 % der Patienten, nach zwei Jahren waren noch knapp 14 % insulinunabhängig. Eine Transplantatabstoßung erfolgte bei 28 % innerhalb des ersten Jahres [Shapiro et al. 2006 EK III]. An der Universität Gießen wurde jahrelang ein internationales Register der Inselzelltransplantationen geführt, in dem ca. 95 % aller Transplantationen registriert sind. Eine Insulinunabhängigkeit nach einem Jahr wurde aufgrund der dort registrierten Angaben bei ca. 40 % der Patienten erreicht [Universitätsklinikum Giessen 2010 EK III]. Insulinfreiheit

wurde bisher längstens sechs Jahre lang erreicht. Als Hauptgründe für den begrenzten zeitlichen Erfolg gelten chronische Abstoßungsreaktionen und das Wiederauftreten der ursächlichen Autoimmunität [Lakey et al. 2006 EK III].

7. Therapie diabetesassoziierter Folgekomplikationen

Prävalenz

Zur Prävalenz diabetesassoziierter Folgekomplikationen liegen bisher keine Angaben für ganz Deutschland vor. Aus dem DMP des Bundeslandes Nordrhein-Westfalen werden deshalb die folgenden Angaben (aus 2008) aufgeführt.

Im nordrhein-westfälischen Disease-Management-Programms (DMP) Diabetes mellitus Typ1 betrug die Prävalenz der diabetischen Nephropathie durchschnittlich 13,5 %, der diabetischen Neuropathie durchschnittlich 24,6 % und der diabetischen Retinopathie durchschnittlich 24,3 %, wobei die Häufigkeit der diabetischen Folgekomplikation stark vom Alter abhängig ist [Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme 2009 EK III].

Tabelle 9: Angaben zur Prävalenz (in %) diabetischer Folgekomplikationen im DMP Diabetes mellitus Typ 1 in Nordrhein-Westfalen

Quelle: [Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme 2009 EK III]

Folgekomplikation	Alter in Jahren						Insgesamt
	18-40		41-50		> 51		
	Weibl.	Männl.	Weibl.	Männl.	Weibl.	Männl.	
Diabetische Nephropathie	7,8	8,1	14,0	13,3	17,1	21,5	13,5
Diabetische Neuropathie	8,7	9,3	20,9	22,4	41,1	46,2	24,6
Diabetische Retinopathie	15,6	12,6	25,1	22,6	35,6	35,9	24,3

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 Tabelle 10). Bei Verdacht auf einen infizierten diabetischen Fuß neuropathischer oder angiopathischer Genese sowie bei akuter neuroosteopathischer Fußkomplikation kann eine stationäre Einweisung indiziert sein (siehe Einweisungsempfehlungen in Anlage 1).

Tabelle 10: Leitlinien zu diabetesassozierten Folgekomplikationen bei Diabetes mellitus

Diabetisches Fußsyndrom		
Leitlinie	Link	Veröffentlichung / Gültigkeit
NVL Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen	http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_fuss	21.11.2006 / 31.10.2011
Nephropathie		
Leitlinie	Link	Veröffentlichung/Gültigkeit
NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter	http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro	Sept. 2010 / 01.10.2014
Neuropathie inklusive diabetische Gastroparese		
Leitlinie	Link	Veröffentlichung

		ng / Gültigkeit
NVL Diabetische Neuropathie	http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_neuro/index.html	Aug. 2011 / 01.07.2015
Retinopathie		
Leitlinie	Link	Veröffentlichung / Gültigkeit
NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen	http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_netzhaut	07.10.2006 / 30.09.2011

8. Akutkomplikationen

Diabetesassoziierte Notfälle sind bei Menschen mit Typ-1-Diabetes entweder die Folge eines Insulinmangels oder einer Insulinüberdosierung. Sowohl hyperglykämische als auch hypoglykämische Notfälle sind potentiell lebensbedrohliche Ereignisse.

8.1. Diabetische Ketoazidose

Die diabetische Ketoazidose (DKA) ist eine Stoffwechsellentgleisung aufgrund von Insulinmangel. Das Spektrum der Erkrankung reicht von einer leichten ketoazidotischen Stoffwechsellentgleisung bis hin zur schwersten diabetischen Ketoazidose mit diabetischem Koma.

Ursachen der diabetischen Ketoazidose

Die diabetische Ketoazidose tritt v. a. auf bei:

- Erstmanifestation eines Typ-1-Diabetes mellitus,
- Unterbrechung einer laufenden Insulintherapie,
- Unterbrechung der Insulingabe bei Insulinpumpentherapie,
- akuten Begleiterkrankungen

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 et al. 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 [Kitabchi et al. 2009 EK IV; Canadian Diabetes Association 2008 EK IV].

Biochemische Definition und Verdachtsdiagnose

Die diabetische Ketoazidose ist biochemisch definiert durch:

- Blutglukose > 250 mg/dl⁷ und
- Ketonurie oder Ketonämie,
- arteriellen pH < 7,35 oder venösen pH < 7,3,
- Serum-Bikarbonat < 15 mmol/l.

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

Symptome

Die klinischen Symptome bei einer Ketoazidose sind nicht immer eindeutig [Canadian Diabetes Association 2008 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 12). Häufig klinisch führend sind Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen. Eine Ketoazidose mittleren Schweregrades ist bereits mit einer Einschränkung

⁷ Für das Vorliegen einer diabetischen Ketoazidose werden international unterschiedliche Blutglukosegrenzwerte definiert. Der Grenzwert von 250 mg/dl 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 ohne entsprechende Begleitparameter ist noch keine Ketoazidose.

des Bewusstseins verbunden (Schläfrigkeit), schwere Ketoazidosen können mit einem Bewußtseinsverlust einhergehen.

Tabelle 11: Symptome der diabetischen Ketoazidose

Nach [Canadian Diabetes Association 2008 EK IV; Kitabchi et al. 2006 EK IV; Haak et al. 2009 EK IV]

Gastrointestinale Symptome	Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen bis zu 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“. Der Patient ringt um Luft. 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.

Laborchemische Diagnostik

Folgende Laborparameter sollen unter Verwendung qualitätskontrollierter Laborstandards bei diabetischer Ketoazidose initial bestimmt werden: Blutglukose, Ketonkörper im Urin, arterielle und/oder venöse Blutgasanalyse, Kaliumspiegel, Serum-Kreatinin, Blutbild, CRP, da sie entscheidend das Therapieregime mitbestimmen. 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.

Schweregrade der diabetischen Ketoazidose

Die Einteilung der diabetischen Ketoazidose in drei Schweregrade erfolgt nach der Klassifizierung der American Diabetes Association (ADA) (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Schweregrade der diabetischen Ketoazidose

Nach ADA 2006 [Kitabchi et al. 2009 EK IV]

Parameter	Schweregrade		
	leicht	mittel	schwer
pH	< 7,3	≤ 7,2	≤ 7,1
Bikarbonat	< 15 mmol/l	≤ 10 mmol/l	< 5 mmol/l

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>8-1</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 et al. 2007 EK IIb], Expertenkonsens EK IV]</i></p>	A
<p>8-2</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 EK IV nach [Canadian Diabetes Association 2008 EK IV]</i></p>	A
<p>8-3</p> <p>Die diabetische Ketoazidose soll nach folgenden Therapieprinzipien behandelt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kreislaufstabilisierung mit initialer Volumengabe von 1–1,5 L in der ersten Stunde mit isotoner Lösung (0,9 % NaCl), • dann langsamer Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich, • Substitution von Kalium bereits im Normbereich in Abhängigkeit vom Schweregrad der Ketoazidose, • langsame Normalisierung der Blutglukose durch „Niedrig-Dosis-Insulin“ (siehe Tabelle 13), • Ausgleich von Azidose und Ketose (Gabe von Bicarbonat nur bei pH-Wert < 7,0 und dann bis zu einer Korrektur bis 7,0), • Vermeidung von Therapiekomplicationen (Hypokaliämie, Hirnödem), • Diagnose und Therapie auslösender Faktoren. <p><i>Expertenkonsens EK IV</i></p>	A

Hintergrundtext zu Empfehlung 8-1

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. Die Behandlung der diabetischen Ketoazidose bei klinischem Verdacht auf einen mindestens mittleren Schweregrad sollte wegen des notwendigen Monitorings (Blutglukose, Elektrolyte, Säure-Base-Status) und des Risikos von Komplikationen erst im Krankenhaus begonnen werden. Nur bei langen Transportwegen kann die Therapie ambulant mit einer 0,9 %igen NaCl-Lösung zur Volumensubstitution begonnen werden. CAVE: Eine Insulinsubstitution ohne i.v. Zugang ist bei diabetischer Ketoazidose nicht indiziert. Eine stationäre

Einweisung ist auch wegen einer ggf. erforderlichen Diagnostik und Therapie von auslösenden oder begleitenden Erkrankungen angezeigt.

Aufgrund der Komplexität der Behandlung der diabetischen Ketoazidose ist ein detaillierter schriftlicher Behandlungsplan unter Berücksichtigung von Schweregrad und potenziellen Komplikationen unerlässlich. Dieser ist an die Gegebenheiten der jeweiligen Einrichtung anzupassen. 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 et al. 2007 EK IIb].

Hintergrund zu Empfehlung 8-2

Die intensivmedizinische Überwachung während der Behandlung einer diabetischen Ketoazidose sollte ein Monitoring mit Überwachungsbogen (Puls, RR mindestens ½-stündlich; BZ-Kontrolle stündlich, Bilanzierung) sowie je nach Begleiterkrankungen 2x pro Stunde die Kontrolle von Natrium, Kalium, Bikarbonat, Kreatinin und ggf. weiteres Labor (z. B. spezifisch für Infektion oder Herzinfarkt als Auslöser der Ketoazidose) beinhalten. Die Kontrolle von Kalium soll ggf. noch häufiger erfolgen. Bei Gastroparese sollte eine Magensonde gelegt werden, da Aspirationsgefahr besteht.

Für die Behandlung der diabetischen Ketoazidose ist eine Einweisung auf die Intensivstation nicht notwendigerweise indiziert, da die Strukturen der stationären Versorgung in Deutschland sehr heterogen sind und mitunter die notwendige Überwachung auf Intermediate Care- oder gut ausgerüsteten Normalstationen ausreichend sein kann. Die Autoren verzichten bewusst auf spezifische, vom Schweregrad abhängige Empfehlungen zur Versorgungsstruktur, da die Schweregradeinteilung nach pH- und Bikarbonatwert (siehe Tabelle 12) diesbezüglich nicht für ausreichend trennscharf erachtet wird. Ebenso wird bewusst auf die Nennung von spezifischen Voraussetzungen verzichtet, wann das mindestens stündliche Monitoring der Patienten beendet werden kann, da diese Entscheidung von sehr vielen Begleitumständen abhängig ist. Die ADA benennt als Kriterien für die Überwindung der Ketoazidose eine Blutglukosewert < 200 mg/dl, Serum Bikarbonat \geq 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 et al. 2009 EK IV]).

Hintergrund zu Empfehlung 8-3

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 Therapie 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. Hirnödem) 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, daraus ergibt sich unmittelbar eine reduzierte Osmolalität.

Tabelle 13 stellt die Reihenfolge der empfohlenen Maßnahmen bei diabetischer Ketoazidose dar [Foster et al. 1983 EK III; Canadian Diabetes Association 2008 EK IV; Waldhäusl et al. 1979; Kitabchi et al. 2008 EK Ib; Kitabchi et al. 2009 EK IV].

Tabelle 13: Grundzüge der Therapie der diabetischen Ketoazidose

1	Legen eines Zugangs: peripherer Zugang oder zentraler Venenkatheter (abhängig vom Alter, Schwere der Entgleisung, Vorliegen von Begleiterkrankungen).
2	Rehydrierung (ggf. ZVD-gesteuerte Volumenzufuhr) mit 0,9 % NaCl ⁸ . In Abhängigkeit von Herz- und Nierenfunktion bis zu 1–2 l 0,9 % NaCl in 30–60 min.; weitere Infusionsgeschwindigkeit zwischen 100–500 ml/Std. Der gesamte Bedarf liegt bei etwa 5–10 l oder ca. 15 % des Körpergewichts, in Einzelfällen auch darüber.
3	Gabe von O₂ via Sauerstoffnasenonde mit 2–3 l/min.
4	Blutglukosesenkung Niedrig dosierte Insulingabe (so genanntes Niedrigdosiskonzept) mit ½- bis 1-stündlicher Blutglukose- und Kaliummessung Insulingabe immer intravenös, zuerst als Bolus (0,10–0,15 U/kg KG), dann über Perfusor (0,10 U/kg KG/h i.v.) Sollte der Blutglukosespiegel um weniger als 10 % vom Ausgangswert nach einer Stunde fallen, kann die Insulinmenge auf bis zu 0,15–0,20 IE/kg KG/h gesteigert werden. Wichtig: Kaliumspiegel beachten , bei subnormalem Kaliumspiegel erst Kaliumgabe, dann Insulingabe, ansonsten Risiko letaler Herzrhythmusstörungen. a. Bei Serumkalium < 4 mmol/l erfolgt die Insulingabe zusammen mit der Kaliumgabe, ab einem Serumkalium < 3,3 mmol/l ist eine Insulinpause einzuhalten. b. Bei Serumkalium > 4 mmol/l Bolus Normalinsulin, gefolgt von 0,1 IE/kg KG/h über den Perfusor. Zielwerte für die Blutglukosesenkung Abfall der Blutglukosekonzentration pro Stunde um weniger als 50 mg/dl, in der ersten Stunde maximal um 100 mg/dl. Nicht tiefer als 250 mg/dl während der ersten 24 h senken, um ein Hirnödem zu vermeiden (dies gilt besonders bei schweren Ketoazidosen). Ab 300 mg/dl Infusion von Glukose 10 % zur Vermeidung eines zu raschen Blutglukoseabfalls und wegen intrazellulären Glukosebedarfs. Die Infusionsgeschwindigkeit richtet sich nach der Blutglukose.
5	Kaliumgabe: Die Kaliumsubstitution richtet sich nach folgendem Schema: Kaliumersatz über Perfusor, sobald der Urinfluss beginnt; Kalium > 5,5 mmol/l – keine Kaliumgabe Kalium zwischen 5,5–> 3,5 mmol/l – empirische Therapie, Beginn mit 10 mmol/h und Anpassung des Kaliumbedarfs nach Bedarf; eine deutlich höhere Kaliumgabe von 20–30 mmol/h kann erforderlich sein Kalium < 3,5 mmol/h –Gabe von 40 mmmol/h. 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 hochnormalen Bereich befindet. Maximale K ⁺ -Gabe: 30–40 mmol/h stündlich.
6	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 7,0.
7	Ursachenforschung der Entgleisung und spezifische Therapie (Antibiose, Heparinungen etc.).

⁸ die Gabe von 0,45%igem NaCl-Lösung wird im Gegensatz zur Leitlinie der ADA [Kitabchi et al. 2006 EK IV] 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.

Studienergebnisse zur Therapie der diabetischen Ketoazidose

Die Therapieempfehlungen zu den hyperglykämischen Stoffwechsellagen 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 [Kitabchi et al. 1976 EK Ib; Heber et al. 1977 EK Ib] vor. Die Datenlage zum Nutzen eines initialen Bolus bei der Insulinsubstitution ist unzureichend für eine zuverlässige Beurteilung [Butkiewicz et al. 1995 EK IIb; Kitabchi et al. 2008 EK Ib; Fort et al. 1980 IIa; Lindsay et al. 1989 Ib]. In mehreren RCTs wurde eine Insulintherapie s.c. mit kurzwirksamen Insulinanaloga (Lispro, Aspart, Glulisin) mit der Insulintherapie i.v. mit Normalinsulin verglichen [Umpierrez et al. 2004 EK Ib; Umpierrez et al. 2009 EK Ib; Mazer et al. 2009 EK III; Ersoz et al. 2006 EK Ib; Della Manna et al. 2005 EK Ib; Umpierrez et al. 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 [Hale et al. 1984 EK IIa; Morris et al. 1986 EK Ib; Gamba et al. 1991 EK Ib; Viallon et al. 1999 EK IIb].

Hirnödem bei diabetischer Ketoazidose

Das Hirnödem stellt eine bei Erwachsenen im Gegensatz zu Kindern noch seltener auftretende, schwerwiegende Komplikation in der Stoffwechselkrise dar [Kitabchi et al. 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 [Kitabchi et al. 2006 EK IV; Chiasson et al. 2003 EK IV; Magee et al. 2001 EK IV; Kitabchi et al. 2009 EK IV] dargestellt.

Früherkennung

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

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.

Bildgebende Diagnostik

Kraniale Computertomographie und/oder Magnetresonanztomographie.

Therapie des Hirnödems

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

8.2. Hyperosmolares Hyperglykämisches Syndrom

Das Hyperosmolare Hyperglykämische Syndrom (HSS) ist bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sehr selten. Gegenüber der diabetischen Ketoazidose fehlen Ketonurie und Ketoanämie oder sind gering ausgeprägt (Serum Hydroxybutyrat $1 \pm 0,2$ mmol/l, pH $> 7,3$) während die Hyperglykämie ($> 33,3$ mmol/l bzw. 600 mg/dl) und die Hyperosmolarität (> 320 mOsm/ kg) deutlicher ausgeprägt sind [Canadian Diabetes Association 2008 EK IV; Kitabchi et al. 2009 EK IV]. Die Therapie des HSS unterscheidet sich von der Therapie der diabetischen Ketoazidose durch einen noch langsameren hypotonen Flüssigkeitsersatz mit 0,45 %iger Kochsalzlösung und eine niedrigere Insulinsubstitution (ca. 0,5 E/ kg/ h) [Kitabchi et al. 2009 EK IV].

8.3. Hypoglykämie

Die Vermeidung von Hypoglykämien ist eine der größten Herausforderungen bei der Erreichung eines möglichst normnahen Blutglukosespiegels [Canadian Diabetes Association 2008 EK IV; American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV]. Je niedriger der anvisierte Blutglukosebereich ist, desto häufiger können Hypoglykämien auftreten (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.

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 et al. 2009 EK III]:

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

Schwere Hypoglykämie: der Patient ist bei der Therapie der Hypoglykämie auf Fremdhilfe (z. B. durch Angehörige 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 [McAulay et al. 2001 EK III; Frier 2009 EK III]. Während die Amerikanische Diabetes-Gesellschaft (ADA) seit 2005 einen Schwellenwert von 3,9 mmol/l (70 mg/dl) empfiehlt, wird in aktuelleren Arbeiten ein geringerer Wert vorgeschlagen [Frier 2009 EK III; Swinnen et al. 2009 EK III].

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]:

- Insulinüberdosierung 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 Gehirnfunktion (Neuroglykopenische Reaktion), die bis zu Bewusstlosigkeit und Krämpfen reichen können. Die typischen Symptome einer Hypoglykämie sind in

Tabelle 14 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 14: Typische Symptome der Hypoglykämie (mod. n. [Canadian Diabetes Association 2008 EK IV; Graveling et al. 2009 EK III; Deary et al. 1993; McAulay et al. 2001 EK III])

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

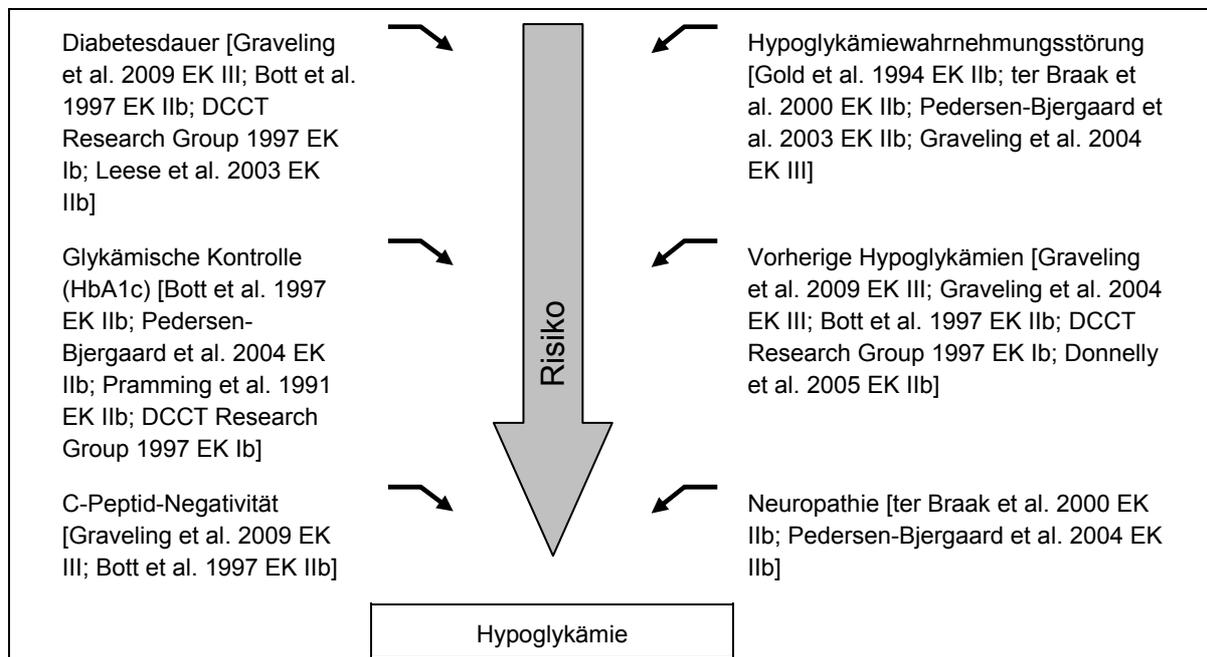
Häufigkeit und Risikofaktoren

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 [Sämann et al. 2005 EK IIb; Bott et al. 1997 EK IIb]. 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 et al. 2004 EK IIb; Pedersen-Bjergaard 2009 EK III].

In Studien sind mehrere Faktoren beschrieben worden, die mit einem höheren Risiko für Hypoglykämien bei Menschen mit Typ-1-Diabetes assoziiert sind (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Faktoren, die mit einem höheren Risiko für Hypoglykämien bei Menschen mit Typ-1-Diabetes assoziiert sind



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 et al. 1991 EK III]. Dieser Zustand kann unmittelbar und ohne Vorwarnung in Bewusstlosigkeit übergehen [Cranston et al. 1994 EK III]. Das Phänomen wird als Anpassung des Körpers an eine Dauerhypoglykämie oder wiederkehrende Hypoglykämien aufgefasst [Geddes et al. 2008 EK IIb; Clarke et al. 1995 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 [Pedersen-Bjergaard 2009 EK III; Hoi-Hansen et al. 2009 EK IIb; Vignesh et al. 2004 EK III; Geddes et al. 2007 EK IIb]. Durch die konsequente Vermeidung von Hypoglykämien kann die Hypoglykämiewahrnehmung verbessert bzw. wiederhergestellt werden [Faneli et al. 1993 EK IIb; Fritsche et al. 2001 EK IIb].

In einer britischen Kohorte (n = 518) von Menschen mit Typ-1-Diabetes wurde bei ca. 20 % eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung ermittelt [Geddes et al. 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.

Morbidität/Mortalität

Die kurzfristigen Einschränkungen von Hypoglykämien auf kognitive Funktionen sind gut dokumentiert [Kodl et al. 2008 EK III]. Bisher gibt es keine Belege, dass Hypoglykämien zu langfristigen Einschränkungen der kognitiven Funktionen bei erwachsenen Menschen mit Typ-1-Diabetes führen [Jacobson et al. 2007 EK Ib; Brismar et al. 2007 EK IIb; Brands et al. 2005 EK Ia].

Der Einfluss von Diabetes mellitus auf das Risiko für Autounfälle wurde in zahlreichen Studien untersucht [Stork et al. 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 et al. 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 et al. 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 auf eine Hypoglykämie zurückgeführt [Jacobson et al. 2007 EK Ib]. Bei insgesamt 1.355 dokumentierten Hypoglykämien mit Koma oder Krampfanfällen entspricht dies einem Mortalitätsrisiko von ca. 0,2 % bei solchen Ereignissen.

Behandlung der Hypoglykämie

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>8-4</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer milden Hypoglykämie (typische Symptome und geringe Blutglukosekonzentration, Selbsttherapie möglich) sollen 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>(Zum weiteren Vorgehen Hintergrundtext beachten)</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV, [American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV; Canadian Diabetes Association 2008 EK IV]</i></p>	A
<p>8-5</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer schweren Hypoglykämie (Selbsttherapie nicht möglich), die bei Bewusstsein sind, soll 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 EK IV, [American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV; Canadian Diabetes Association 2008 EK IV]</i></p>	A
<p>8-6</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer schweren Hypoglykämie (Selbsttherapie nicht möglich), die bewusstlos sind, sollen 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.</p> <p>(Zum weiteren Vorgehen Hintergrundtext beachten)</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV, [American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV; Canadian Diabetes Association 2008 EK IV]</i></p>	A
<p>8-7</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes und ihre Angehörigen oder primäre Betreuungspersonen sollten über die Anwendung der Glukagonspritze und anderer Sofortmaßnahmen bei einer Hypoglykämie aufgeklärt werden.</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV nach [Haak et al. 2009 EK IV]</i></p>	B

Siehe hierzu auch Empfehlung 3-3

<p>3-3</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und schweren Hypoglykämien in den letzten Monaten sollte eine vorübergehende Anhebung des HbA1c erfolgen.</p> <p>[DCCT Research Group 1993 EK Ib; Fanelli et al. 1993 EK IIb; Fritsche et al. 2001 EK IIb]</p>	<p>B</p>
--	-----------------

Hintergrund zu den Empfehlungen 8-4 bis 8-6

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 15 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 15: 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				
20 g Kohlenhydrate (vorzugsweise Glukose, auch z. B. 200 ml Fruchtsaft möglich)	30 g Kohlenhydrate (Glukose)	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td data-bbox="831 1093 1121 1238">ohne i.v.-Zugang (z. B. Familie/Fremde)</td> <td data-bbox="1121 1093 1399 1238">mit i.v.-Zugang</td> </tr> <tr> <td data-bbox="831 1238 1121 1451">1 mg Glukagon i.m. oder <u>s.c.</u> (CAVE: Erbrechen und Aspirationsgefahr)</td> <td data-bbox="1121 1238 1399 1451">20 ml 50%ige Glukose⁹ im Bolus i.v.</td> </tr> </table>	ohne i.v.-Zugang (z. B. Familie/Fremde)	mit i.v.-Zugang	1 mg Glukagon i.m. oder <u>s.c.</u> (CAVE: Erbrechen und Aspirationsgefahr)	20 ml 50%ige Glukose ⁹ im Bolus i.v.
ohne i.v.-Zugang (z. B. Familie/Fremde)	mit i.v.-Zugang					
1 mg Glukagon i.m. oder <u>s.c.</u> (CAVE: Erbrechen und Aspirationsgefahr)	20 ml 50%ige Glukose ⁹ 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. Nach erfolgreicher Therapie Mahlzeit oder Snack einnehmen, um wiederkehrende Hypoglykämie zu vermeiden.	Bei fehlendem Ansprechen nach spätestens 5 Minuten Therapie wiederholen Nach erfolgreicher Therapie Mahlzeit oder Snack einnehmen, um wiederkehrende Hypoglykämie zu vermeiden.					
Wird die Hypoglykämie als Notfall eingeschätzt, ist die umgehende Krankenhauseinweisung anzustreben (siehe Anlage 1 – Einweisungskriterien)						

Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung sollte eine spezifische strukturierte Schulung angeboten werden (siehe Kapitel 4.4. „Schulung/strukturierte Therapieprogramme“).

Hintergrund zu Empfehlungen 8-7

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens und orientiert sich an einer existierenden Leitlinie [Haak et al. 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 Angehörigen sollte durch medizinisches Fachpersonal erfolgen. Im

⁹ bzw. 25ml 40%ige Glukose

Rahmen der Schulung sollte den Angehörigen die Angst vor dem Einsatz der Glukagonspritze genommen werden.

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 diabetes-assoziierte 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
<p>9-1</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen mindestens 4mal täglich (vor dem Essen und vor dem zu Bett gehen) eine Blutglukoseselbstmessung durchführen.</p> <p><i>[DCCT Research Group 1991 EK Ib; Mühlhauser et al. 1987 EK IIa; DAFNE Study Group 2002 EK Ib; Sämann et al. 2005 EK IIb]</i></p>	A
<p>9-2</p> <p>Häufigere tägliche Blutglukoseselbstmessungen sind unter anderem in folgenden Situationen angezeigt:</p> <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. <p><i>Expertenkonsens EK IV</i></p>	Statement
<p>9-3</p> <p>Es ist nicht ausreichend belegt, dass die Anwendung der kontinuierlichen Glukosemessung zu einer Senkung des HbA1c-Wertes führt. Hinweise auf einen entsprechenden Nutzen bei Erwachsenen mit guter Adhärenz müssen in weiteren Studien bestätigt werden. Für die Senkung der Hypoglykämierate liegt widersprüchliche Evidenz vor.</p> <p><i>[Beck et al. 2009 EK Ib; O'Connell et al. 2009 EK Ib; Bode et al. 2009 EK III; Bergenstal et al. 2010 EK Ib; Tamborlane et al. 2008 EK Ib]</i></p>	Statement

<p>9-4 Folgende Maßnahmen zur Kontrolle der Stoffwechseleinstellung sollten alle drei Monate erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung des HbA1c-Wertes, <i>[DCCT Research Group 1993 EK Ib; Nathan et al. 2005 EK IIb; White et al. 2008 EK III]</i> • Blutglukosetagebuch: Besprechung der Blutglukoseselbstmessungen und Insulinanpassungen. <i>Expertenkonsens EK IV</i> 	<p>B</p>
---	-----------------

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

Die Stoffwechselfelbstkontrolle ist für das tägliche selbstverantwortliche 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 et al. 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 et al. 1991 EK Ib; Terent et al. 1985 EK Ib; Worth et al. 1982 EK Ib]. Aktuellere RCTs zu dieser Fragestellung konnten im Rahmen der systematischen Literaturrecherche nicht identifiziert werden.

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 [DCCT Research Group 1991 EK Ib; Mühlhauser et al. 1987 EK IIa; DAFNE Study Group 2002 EK Ib; Sämann et al. 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) 2010 EK IV; Canadian Diabetes Association 2008 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].

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 (siehe Hintergrund zu Empfehlung 2-6, Kapitel 3 „Therapieziele“) 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.

Die durchschnittliche Häufigkeit von Blutglukoseselbstmessungen liegt laut Registerdaten aus Deutschland und Österreich (n = 19491) bei 4,4 Messungen am Tag [Schütt et al. 2006 EK IIb].

Die Präzision der Blutglukoseselbstmessungen ist für das Selbstmanagement ausreichend, wenn auch gegenüber Labormessungen geringer [Alto et al. 2002 EK III; Saudek et al. 2006 EK IV]. Gerätefehler und die fehlerhafte Verwendung der Geräte können aber zu falschen Ergebnissen und Therapieentscheidungen führen [Saudek et al. 2006 EK IV; Bergenstal et al. 2000 EK III]. 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) 2010 EK IV; Canadian Diabetes Association 2008 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 [Canadian Diabetes Association 2008 EK IV; Bergenstal et al. 2000 EK III].

Hintergrund und Evidenz zu Statement 9-3

Bei der kontinuierlichen Glukosemessung wird der Glukoseanteil subkutan in interstitieller Flüssigkeit gemessen. Die Korrelation zur Glukose ist gut, bei rasch wechselnden Glukosewerten „hinkt“ die Glukosekonzentration im interstitiellen Kompartiment jedoch hinterher. Eine Überprüfung der ermittelten Werte durch eine Selbstmessung aus dem Blut ist deshalb grundsätzlich anzuraten.

Zur kontinuierlichen Glukosemessung wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten [Chetty et al. 2008 EK Ia; Cooke et al. 2009 EK Ib] und mehrere RCTs [Beck et al. 2009 EK Ib; Raccach et al. 2009 EK Ib; Tamborlane et al. 2008 EK Ib; Bergenstal et al. 2010 EK Ib; Hirsch et al. 2008 EK Ib] sowie Fallserien und Kohortenstudien ausgewertet [Kubiak et al. 2004 EK III; Streja 2005 EK III; Choudhary et al. 2010 EK III] (siehe ausführliche Darstellung der Evidenz zur kontinuierlichen Glukosemessung im Leitlinien-Report). In der Gesamtschau der Studien kann festgestellt werden, dass sich für die kontinuierliche Glukosemessung Hinweise für eine mögliche Senkung des HbA1c-Wertes bei Erwachsenen zeigen, während für die Verbesserung von Hypoglykämien keine eindeutige Evidenz vorliegt. Keine Evidenz wurde zur Verbesserung von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen identifiziert.

Aufgrund der vorliegenden Evidenz entschloss sich die Leitliniengruppe bezüglich der kontinuierlichen Glukosemessung zu einem Evidenzstatement.

Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 9-4

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 [Nathan et al. 2005 EK IIb; White et al. 2008 EK III; DCCT Research Group 1993 EK Ib]. 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.

Das Blutglukosetagebuch (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.

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

9.2. Kontrolle auf diabetesassoziierte Folgeerkrankungen und begleitende Risikofaktoren

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>9-5</p> <p>Zur Diagnostik von Lipohypertrophien sollen eine Inspektion der Einstichstellen und die Palpation der Haut vierteljährlich erfolgen.</p> <p>Bei Nachweis von Lipodystrophien soll die Inspektion und Palpation bei jedem Patientenkontakt erfolgen.</p> <p><i>Expertenkonsens EK IV</i></p>	A
<p>9-6</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes ohne bekannte diabetesassoziierte Folge- oder Begleiterkrankungen sollten folgende Früherkennungs-Untersuchungen ab einer Diabetesdauer von 5 Jahren in der Regel jährlich 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 (BÄK) et al. 2010 EK IV]</i> b. Binokulare bimiokroskopische Funduskontrolle in Mydriasis durch einen Augenarzt zur Früherkennung einer Retino- oder Makulopathie. <i>Expertenkonsens nach [Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2006 EK IV]</i> c. Anamnese und Untersuchung zur Früherkennung einer Neuropathie. <i>Expertenkonsens nach NVL Neuropathie [Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2010 EK IV]</i> d. Anamnese und Untersuchung zur Früherkennung von Fußkomplikationen. <i>Expertenkonsens nach [Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2006 EK IV]</i> e. Risikoadaptierte Untersuchung des Herz-Kreislaufsystems, Basis: körperliche Untersuchung, biochemische Parameter für kardiovaskuläre Risikofaktoren, Ruhe EKG, Blutdruckmessung. <i>[Expertenkonsens nach [Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2010]</i> f. Bestimmung der Blutlipide: Cholesterin*, LDL-/HDL-Cholesterin* und Triglyzeride zur Früherkennung von Fettstoffwechselstörungen. <i>Expertenkonsens EK IV</i> 	B

Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 9-5

Siehe Kapitel 4.2.4 „Lokale Nebenwirkungen der Insulintherapie“.

Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 9-6

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) 2010 EK IV; Canadian Diabetes Association 2008 EK IV].

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

a) Screening auf Nephropathie

In einer großen Fallserie mit teilweise retrospektiven Auswertungen ($n = 1613$) zeigten Warram et al., 1996, dass nach fünfjähriger Diabetesdauer bereits bei ca. 10 % der Menschen mit Typ-1-Diabetes eine Mikroalbuminurie aufgetreten war. Eine Proteinurie $> 300 \mu\text{g}/\text{mg}$ trat jedoch erst ab fünf Jahren auf [Warram et al. 1996 EK IIb]. Die Prävalenz einer Mikroalbuminurie zeigte sich in einer Fallserie von Krolewski et al., 1995 stark korreliert mit dem HbA1c-Wert. Bei Patienten mit HbA1c-Wert 5,9–8,8 % zeigte sich eine Prävalenz der Mikroalbuminurie von 11,7 %. Die Raten erhöhten sich mit schlechterem HbA1c-Wert bis zu 36,1 % bei HbA1c-Wert von mind. 12 % [Krolewski et al. 1995 EK III].

In einer epidemiologischen Studie mit 35 Jahren Verlaufsbeobachtung bei Menschen mit Typ-1-Diabetes ($n = 142$) [Krolewski et al. 1996 EK IIb] in den USA wurde eine kumulative Inzidenz von terminaler Niereninsuffizienz von 21,4 % nach 35 Jahren festgestellt. Der erste Fall von terminaler Niereninsuffizienz trat 13 Jahre nach Diagnosestellung auf. Das Drittel der Patienten mit der schlechtesten Stoffwechseleinstellung entwickelte in 36,3 % eine terminale Niereninsuffizienz, das Drittel der Patienten mit der besten Stoffwechseleinstellung in 9,2 %. Inwieweit diese Daten auf die aktuelle Versorgungssituation in Deutschland übertragbar sind, ist nicht klar.

Zwei Kohortenstudien aus Finnland ($n=4201$, Follow-up 7 Jahre) und den USA ($n=658$, Follow-up 20 Jahre) zeigen, dass bei Menschen mit Typ-1-Diabetes Mikro- und Makroalbuminurie und terminale Niereninsuffizienz mit einer im Vergleich zur Normalbevölkerung höheren Sterblichkeit assoziiert sind (bei Mikroalbuminurie 2,7 bzw. 6,4fach höher, bei Makroalbuminurie 9,2 bzw. 12,5fach höher, bei terminaler Niereninsuffizienz 18,3 bzw. 29,8fach höher) [Orchard et al. 2010 EK IIb; Groop et al. 2009 EK IIb](Orchard 2010, Groop 2009). Bei Menschen mit Normoalbuminurie bestand in den untersuchten Kohorten keine erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zur Normalbevölkerung. In der DCC/EDIC-Studie konnte eine Korrelation zwischen kardiovaskulären Ereignissen und Mikroalbuminurie sowie Albuminurie nachgewiesen werden [Nathan et al. 2005].

Für das Screening auf Nephropathie wird ein Vorgehen entsprechend dem Algorithmus aus der Nationalen VersorgungsLeitlinie zu Nierenerkrankungen bei Diabetes mellitus empfohlen¹⁰ (siehe Anlage 2). Als Basisuntersuchung sollte die Bestimmung der Albumin-Kreatinin-Ratio erfolgen. Bei Auffälligkeiten sollen beeinflussende Faktoren ggf. identifiziert und behandelt werden, danach soll die Untersuchung bei Bestätigung der Auffälligkeit ein weiteres Mal durchgeführt werden, bevor eine Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate erfolgt.

Therapeutisch steht die Intensivierung der Insulintherapie neben der adäquaten Behandlung von Komorbiditäten im Vordergrund. In der DCC-Studie konnte im Interventionsarm mit intensivierter Insulintherapie (mittlerer HbA1c 7,2 % vs. 9,1 % bei konventioneller Insulintherapie) eine Verminderung des Auftretens von Nephropathie (definiert als Albuminausscheidung $> 40 \text{ mg}/24 \text{ h}$) sowohl bei Patienten mit vollständiger als auch bei Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion (Albuminausscheidung $< 200 \text{ mg}/24 \text{ h}$) erreicht werden (Reduktion der Ereignisrate um 1,2 bzw. 2,1 Ereignisse auf 100 Patientenjahre) [DCCT Research Group 1993 EK Ib].

b) Screening auf Retinopathie und Makulopathie

Eine aktuelle Studie zum Auftreten von Retinopathie im Zeitverlauf nach Diagnosestellung des Typ-1-Diabetes konnte nicht identifiziert werden. Klein et al. untersuchten zwischen 1980 und 1986

¹⁰ Die Empfehlung eines generellen Screenings auf Albuminurie wird in der Nationalen VersorgungsLeitlinie zu Nierenerkrankungen bei Diabetes mellitus von der Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) nicht getragen. In einem Sondervotum empfiehlt sie dagegen eine individuell zu prüfende Albuminurie-Bestimmung für bestimmte Risikogruppen.

Menschen mit Diagnosestellung eines Diabetes vor dem 30. Lebensjahr [Klein et al. 1989 EK III]. Von 271 Patienten, die bei Diagnosestellung keine Retinopathie aufwiesen, entwickelten insgesamt 59 % eine Retinopathie nach vier Jahren, 20 % zeigten Mikroaneurysmen in einem Auge und ebenfalls ca. 20 % Mikroaneurysmen in beiden Augen. 16,6 % wiesen zusätzliche Läsionen auf, 2,2 % Hämorrhagien. Demgegenüber stehen neuere Zahlen aus der DCC-Studie ab Ende der 90er Jahre. Die DCC-Studie zeigte bei den mehr als 700 eingeschlossenen Patienten ohne Retinopathie – aber mit unterschiedlicher Diabetesdauer bei Studienbeginn – in den ersten beiden Jahren sowohl in der konventionell behandelten als auch in der mit intensiver Insulintherapie behandelten Gruppe so gut wie kein Auftreten von Retinopathie. Nach fünf Jahren lässt sich an der Graphik der kumulativen Inzidenz ablesen, dass weniger als 5 % der Patienten mit intensiver Insulintherapie eine Retinopathie aufwiesen, während dies in der Gruppe der mit konventioneller Therapie Behandelten bereits mehr als 10 % betraf. Nach neun Jahren betrug der Unterschied ca. 40 % (etwas mehr als 10 % vs. etwas mehr als 50 %). Die relative Risikoreduktion durch die intensivierte Therapie respektive die dadurch verbesserte Stoffwechselkontrolle lag bei 76 % [DCCT Research Group 1993 EK Ib].

Der protektive Effekt hielt für Erwachsene auch noch zehn Jahre nach Abschluss der DCC-Studie an, obwohl die HbA1c-Werte sich danach in beiden Gruppen angeglichen [White et al. 2010 EK IIb].

Das Screening auf Retino- und Makulopathie soll entsprechend der DDG-Praxisleitlinie (2009) [Hammes et al. 2009 EK IV] erfolgen. Folgende Untersuchung wird empfohlen: Eine exakte Beurteilung des Makulaödems kann nur durch binokulare (stereoskopische) biomikroskopische Ophthalmoskopie erfolgen [Moss et al. 1985 EK III; Klein et al. 1985 EK III]. Die Mindestanforderung an eine Augenuntersuchung auf beginnende diabetische Retinopathie beinhaltet: Untersuchungen der Sehschärfe (Refraktion), der vorderen Augenabschnitte (Rubeosis, ggf. Augeninnendruckmessung) und binokulare biomikroskopische Funduskopie bei dilatierter Pupille [Aiello et al. 1998 EK IV]. Es wird dringend empfohlen, den Befund auf einem standardisierten Untersuchungsbogen in einer aktuellen Version zu dokumentieren [Kroll et al. 1997 EK IV] (siehe Anlage 3).

c) Screening auf Neuropathie

Das Auftreten einer sensomotorischen oder autonomen Neuropathie innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung ist bei Typ-1-Diabetes sehr selten [Canadian Diabetes Association 2008 EK IV]. Assoziationen der diabetischen Neuropathien bestehen mit Diabetesdauer, unzureichender Blutglukoseeinstellung, diabetischer Retinopathie und anderen Risikofaktoren [Pirart et al. 1978 EK III]. Zur Prävalenz von Neuropathien nimmt die Nationale Versorgungsleitlinie Neuropathie differenziert Stellung (NVL Neuropathie). Angegeben wird eine Prävalenz der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie bei Menschen mit Typ-1-Diabetes von im Mittel etwa 30 % [Young et al. 1993 EK IIb; Tesfaye et al. 1996 IIb; Dyck et al. 1993 EK IIb]. Die sensomotorische diabetische Polyneuropathie ist der wichtigste Risikofaktor für nichttraumatische Amputationen an den unteren Extremitäten.

Für die Häufigkeit der mittels kardiovaskulärer Funktionstests diagnostizierten autonomen diabetischen Neuropathie gibt die NVL Neuropathie eine Angaben von 20 % (im Mittel) bei Menschen mit Typ-1-Diabetes [Ziegler et al. 1993 EK IIb; Lluch et al. 1998 EK IIb]. Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes korreliert eine verminderte Herzfrequenzvariabilität (HRV) statistisch signifikant mit einer Koronarsklerose und mit Risikofaktoren des metabolischen Syndroms [Colhoun et al. 2001 EK III]. Symptome der gastrointestinalen autonomen Neuropathie finden sich gehäuft bei Patienten, die eine sensomotorische diabetische Polyneuropathie aufweisen [Camilleri 2007 EK IV]. (Zu weiteren Angaben bezüglich autonomer Neuropathien siehe NVL Neuropathie, Kapitel H 1.3.,)

Das Screening auf Neuropathie soll entsprechend der NVL Neuropathie (siehe Anlage 4) erfolgen.

d) Screening auf Fußkomplikationen

Als wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung eines Fußulkus gilt die vorhandene periphere sensomotorische Neuropathie bei Menschen mit Typ-1-Diabetes. Die Prävalenz des Fußulkus in der diabetischen Bevölkerung beträgt 2–10 %. Eine entsprechende Inzidenz von 2,2–5,9 % wurde berichtet [Samann et al. 2008 EK IIb; Leese et al. 2006 EK IIb]. Amputationen aufgrund von

diabetesbedingten Fußkomplikationen treten in Deutschland im europäischen Vergleich gehäuft auf [Heller et al. 2005 EK III]. Der Untersuchung auf Fußkomplikationen gebührt deshalb eine hohe Aufmerksamkeit.

Das **Screening auf Fußkomplikationen** soll entsprechend der NVL Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen erfolgen (siehe Anlage 5) [Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2010 EK IV].

e) Screening zu Herz-Kreislaufkrankungen

2009 publizierte Daten aus einer Kohorte von über 500 Menschen aus der Schweiz zeigen eine statistisch signifikante Abnahme der standardisierten Mortalitätsraten bei Menschen mit Diabetes während der letzten 20 Jahre [Allemann et al. 2009 EK IIb]. Dennoch sind die Mortalitätsraten im Verhältnis zur Vergleichsbevölkerung deutlich erhöht [Allemann et al. 2009 EK IIb]. Die Mortalitätsraten sind bei Frauen im Vergleich zu Männern statistisch signifikant höher. Die standardisierten Mortalitätsraten kardiovaskulärer Ursache im Vergleich mit nicht-kardiovaskulären Ursachen betragen bei Menschen Diabetes (gleichermaßen Typ- 1 und Typ-2) 5,6 [95%KI 4,8-6,6] und 2,7 [95%KI 2,3-3,7]. Damit zeigte sich die ausgeprägteste Erhöhung der Mortalität gegenüber der Vergleichsbevölkerung nach wie vor für die kardiovaskulären Ursachen. Bezüglich des Auftretens von symptomatischen kardiovaskulären Erkrankungen im Verlauf zeigt die DCC-Studie das erste Ereignis in der Gruppe mit intensiverer Therapie nach ca. 3,5 Jahre. Nach 5 Jahren ist an der Kaplan-Meier-Kurve bei Nathan et al., 2005 abzulesen, dass bei konventioneller Therapie etwa 8 Ereignisse erfolgt waren, bei intensiverer Therapie etwa drei [Nathan et al. 2005 EK IIb]. Einschränkend ist anzumerken, dass dabei nicht bekannt ist, wann die Diagnose des Diabetes erfolgte. Aufgrund der erhöhten kardiovaskulären Mortalität kommt der Früherkennung – und entsprechenden Behandlung kardiovaskulärer Erkrankung eine hohe Bedeutung zu. Die Untersuchungen sollen risikoadaptiert erfolgen, das empfiehlt auch die ADA 2010 [American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV]. Anamnestisch soll eine Familienanamnese bezüglich frühzeitig auftretender koronarer Herzkrankheit erfolgen. Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren sollen mindestens jährlich geprüft werden. Dazu gehören Bluthochdruck, Dyslipidämie, Raucherstatus sowie Vorliegen von Mikro- oder Makroalbuminurie [American Diabetes Association (ADA) 2010]. Das Screening zu Herz-Kreislaufkrankungen soll entsprechend der DDG-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Herzerkrankungen bei Diabetes mellitus risikoadaptiert erfolgen (siehe Anlage 6 und Anlage 7) [Scherbaum et al. 2006 EK IV].

9.3. Kontrolle der Spritzstellen

Zur Kontrolle der Spritzstellen siehe Kapitel 4.2.4 „Lokale Nebenwirkungen der Insulintherapie“.

10. Leitlinien-Empfehlungen im Überblick

Empfehlungen (Empfehlungsgrad)

Kapitel 3: Therapieziele:

- 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 sollte stets als ein Kompromiss zwischen dem Risiko für Hypoglykämien und deren Folgen, dem erwartbaren Nutzen der Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Folgekomplikationen, der Patientenpräferenz und den Möglichkeiten des Patienten zur Therapieadhärenz behandelt werden, wobei etwaige Komorbiditäten zu berücksichtigen sind. (A)
- 3-2: Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes soll der angestrebte HbA1c-Wert < 7,5 % (58 mmol/mol) sein, ohne dass schwerwiegende Hypoglykämien auftreten. (A)
- 3-3: Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und schweren Hypoglykämien in den letzten Monaten sollte eine **vorübergehende** Anhebung des HbA1c erfolgen.(B)
- 3-4: Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und einem geringen erwartbaren Nutzen durch eine normnahe Blutglukoseeinstellung (z. B. bei geringer Lebenserwartung, bedeutenden Komorbiditäten) kann eine Anhebung des HbA1c-Zielwertes erwogen werden. (0)
- 3-5: Außerhalb von Einstellungs- und Schulungsphasen kann bei Menschen mit Typ-1-Diabetes die Überprüfung der postprandialen Blutglukosewerte erwogen werden, wenn die präprandial gemessenen Blutglukosewerte im Zielbereich liegen, die entsprechenden HbA1c-Zielwerte aber dennoch nicht erreicht werden.(0)

Kapitel 4: Therapie des Typ-1-Diabetes

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

Empfehlungen (Empfehlungsgrad)

- 4-4
 - a: Menschen mit Typ-1-Diabetes bedürfen langfristig einer umfassenden spezialisierten ambulanten Versorgung oder einer spezialisierten ambulanten Mitbetreuung. (Statement)
 - b Minderheitsvotum (DEGAM): Bei unzureichender Blutglukoseeinstellung und Lebensqualität oder zu erwartender Verbesserung bei drohenden bzw. aufgetretenen Folgeerkrankungen soll eine spezialisierte ambulante Versorgung oder Mitbetreuung angeboten werden. (Statement)
- 4-5: Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollte der Einsatz einer Insulinpumpentherapie bei persistierend hohem HbA1c-Wert trotz intensivierter Insulintherapie überprüft werden. (B)
- 4-6: Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes kann eine Insulinpumpentherapie bei folgenden Konstellationen angeboten werden:
 - bei häufig unregelmäßigem Tagesablauf,
 - zur Verbesserung der Lebensqualität
 - bei rezidivierenden schweren Hypoglykämien trotz intensivierter Insulintherapie einschließlich dem Einsatz von Analoginsulinen
 - bei geplanter Schwangerschaft (Beginn präkonzeptionell) (0)
- 4-7: 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 diabetologische Einrichtung mit entsprechender Erfahrung in der Anwendung von Insulinpumpen,
 - ein spezielles Training durch das jeweilige Schulungsteam dieser Einrichtung,
 - Prüfung der ausreichenden Motivation und Zuverlässigkeit des Patienten durch die Mitarbeiter der Einrichtung. (Statement)
- 4-8

a: Zur Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen Humaninsuline (Normalinsulin oder Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip) oder Insulinanaloga (kurzwirksame oder langwirksame) eingesetzt werden. (A)

b Sondervotum: Zur Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen bevorzugt Humaninsuline (Normalinsulin oder Verzögerungsinsulin) eingesetzt werden (A)
- 4-9

a: Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes kommen kurzwirksame und langwirksame Insulinanaloga vor allem dann in Frage, wenn Hypoglykämien ein relevantes Problem darstellen. (Statement)

b Minderheitsvotum (DEGAM): Der Einsatz von Insulinanaloga bietet sich nur an, wenn durch die besondere Pharmakokinetik individuelle Blutglukoseziele unter Vermeidung von Hypoglykämien verbessert werden können. (Statement)
- 4-10: Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen über die Pharmakodynamik hinsichtlich des Spritz-Ess-Abstands bei Humaninsulinen und Analoginsulinen aufgeklärt werden. Ein verbindlicher Spritz-Ess-Abstand für Humaninsulin ist aus der Literatur nicht abzuleiten. (A)
- 4-11: Zur Diagnostik von Lipohypertrophien sollen eine Inspektion der Einstichstellen und die Palpation der Haut vierteljährlich erfolgen. Bei Nachweis von Lipodystrophien soll die Inspektion und Palpation bei jedem Patientenkontakt erfolgen. (A)

Empfehlungen (Empfehlungsgrad)

- 4-12: Zur Vermeidung von Lipohypertrophien sollten Menschen mit Typ-1-Diabetes über einen regelmäßigen Wechsel (Rotation) der Einstichstelle aufgeklärt werden. Darüber hinaus sollte eine Aufklärung über den Einmalgebrauch von Injektionsnadeln erfolgen. (B)
 - 4-13: Insulininjektionen sollen nicht in lipohypertrophische Bereiche injiziert werden, da die Insulinabsorption gestört wird. (A)
-
- 4-14: Die Therapie der Lipohypertrophie besteht in der Vermeidung der Injektion in lipohypertrophische Bereiche. (Statement)
 - 4-15: Bestimmte Ernährungsformen oder Diäten sind für Menschen mit Typ-1-Diabetes nicht 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:
 - Blutglukosewirksamkeit von Kohlenhydraten, Fetten und Eiweißen,
 - erhöhtes Risiko für Hypoglykämien nach Alkoholkonsum (insbesondere bei abendlichem Konsum) und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen. (A)
 - 4-17: Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen darüber aufgeklärt werden, dass spezielle Produkte für Menschen mit Diabetes nicht erforderlich sind. (A)
 - 4-18: Allen Menschen mit Typ-1-Diabetes soll eine umfassende Schulung mit einem hinsichtlich seines Nutzens validierten Schulungsprogramms angeboten werden. (A)
 - 4-19: Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung sollte eine Schulung mit einem hinsichtlich seines Nutzens validierten spezifischen Schulungsprogramms angeboten werden. (B)
 - 4-20: Die strukturierte Schulung von Menschen mit Typ-1-Diabetes soll von einem speziell ausgebildeten Betreuungsteam durchgeführt werden. (A)
 - 4-21: Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes können Wiederholungsschulungen in bestimmten Situationen sinnvoll sein. (0)

Kapitel 5: Therapie in Sondersituationen

- 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)
- 5-3: 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)
- 5-4 Die intravenöse Insulintherapie soll nach einem standardisierten, evaluierten Protokoll erfolgen, das hinsichtlich der Hypoglykämievermeidung sicher ist (z. B. Goldberg-Protokoll). (A)

Empfehlungen (Empfehlungsgrad)

- 5-5: Hospitalisierte Patienten mit Typ-1-Diabetes sollten im Rahmen einer strukturierten Versorgung betreut werden. (B)
- 5-6: Die perioperative Diabeteseinstellung sollte in Absprache mit dem Patienten unter interdisziplinärer Zusammenarbeit von Diabetologe, Chirurg und Anästhesist erfolgen. (B)
- 5-7: Vor elektiven Eingriffen sollte bei Menschen mit Typ-1-Diabetes mit nicht ausreichender Blutglukoseeinstellung eine Optimierung der Blutglukoseeinstellung angestrebt werden. (B)
- 5-8: Bei dringlichen Operationsindikationen sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden:
 - Glukose, Elektrolyte, Nierenretentionswerte im Serum,
 - Blutgasanalysewerte,
 - Urinstatus.

Eine präoperative Korrektur einer Hyperglykämie, Ketoazidose oder Elektrolytentgleisung ist anzustreben. (B)

Kapitel 6: Weitere Therapieformen (kausale Therapieansätze)

- 6-1 Immuninterventionen zum Zeitpunkt der Manifestation des Typ-1-Diabetes sind Gegenstand der klinisch-experimentellen Forschung und sollen außerhalb von Studien nicht zur Anwendung kommen. (A)
- 6-2 Bei allen Menschen mit Typ-1-Diabetes und fortgeschrittener Niereninsuffizienz mit potentiell reversiblen diabetesassoziierten Komplikationen soll die Option der (kombinierten-) Nieren-/Pankreastransplantation überprüft werden. (A)

Kapitel 8: Akutkomplikationen

- 8-1: 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)
- 8-2: 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)

Empfehlungen (Empfehlungsgrad)

- 8-3: Die diabetische Ketoazidose soll nach folgenden Therapieprinzipien behandelt werden:
 - Kreislaufstabilisierung mit initialer Volumengabe von 1–1,5 L in der ersten Stunde mit isotoner Lösung (0,9 % NaCl),
 - dann langsamer Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich,
 - Substitution von Kalium bereits im Normbereich in Abhängigkeit vom Schweregrad der Ketoazidose,
 - langsame Normalisierung der Blutglukose durch „Niedrig-Dosis-Insulin“ (siehe Tabelle 13),
 - Ausgleich von Azidose und Ketose (Gabe von Bicarbonat nur bei pH-Wert < 7,0 und dann bis zu einer Korrektur bis 7,0),
 - Vermeidung von Therapiekomplicationen (Hypokaliämie, Hirnödem),
 - Diagnose und Therapie auslösender Faktoren. (A)
- 8-4: Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer milden Hypoglykämie (typische Symptome und geringe Blutglukosekonzentration, Selbsttherapie möglich) sollen 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)
- 8-5: Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer schweren Hypoglykämie (Selbsttherapie nicht möglich), die bei Bewusstsein sind, soll 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. (A)
- 8-6: Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer schweren Hypoglykämie (Selbsttherapie nicht möglich), die bewusstlos sind, sollen 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)
- 8-7: Menschen mit Typ-1-Diabetes und ihre Angehörigen oder primäre Betreuungspersonen sollten über die Anwendung der Glukagonspritze und anderer Sofortmaßnahmen bei einer Hypoglykämie aufgeklärt werden. (B)

Kapitel 9: Kontrollen in der Behandlung

- 9-1: Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen mindestens 4 x täglich (vor dem Essen und vor dem zu Bett gehen) eine Blutglukoseselbstmessung durchführen. (A)
- 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,
 - vor aktiver Teilnahme am Straßenverkehr und bei längerer Teilnahme auch zwischendurch,
 - auf Reisen. (Statement)

Empfehlungen (Empfehlungsgrad)

- 9-3: Es ist nicht ausreichend belegt, dass die Anwendung der kontinuierlichen Glukosemessung zu einer Senkung des HbA1c-Wertes führt. Hinweise auf einen entsprechenden Nutzen bei Erwachsenen mit guter Adhärenz müssen in weiteren Studien bestätigt werden. Für die Senkung der Hypoglykämierate liegt widersprüchliche Evidenz vor. (Statement)
 - 9-4 Folgende Maßnahmen zur Kontrolle der Stoffwechseleinstellung sollten alle drei Monate erfolgen:
 - Bestimmung des HbA1c-Wertes,
 - Blutglukosetagebuch: Besprechung der Blutglukoseselbstmessungen und Insulinanpassungen. (B)
 - 9-5: Zur Diagnostik von Lipohypertrophien sollen eine Inspektion der Einstichstellen und die Palpation der Haut vierteljährlich erfolgen. Bei Nachweis von Lipodystrophien soll die Inspektion und Palpation bei jedem Patientenkontakt erfolgen. (A)
-
- 9-6: Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes ohne bekannte diabetesassoziierte Folge- oder Begleiterkrankungen sollten folgende Früherkennungs- Untersuchungen ab einer Diabetesdauer von 5 Jahren in der Regel jährlich durchgeführt werden:
 - a. Bestimmung der Albumin-Kreatinin-Ratio und Berechnung der glomerulären Filtrationsrate zur Früherkennung einer Mikroalbuminurie und Nephropathie.
 - b. Binokulare bimikroskopische Funduskontrolle in Mydriasis durch einen Augenarzt zur Früherkennung einer Retino- oder Makulopathie.
 - c. Anamnese und Untersuchung zur Früherkennung einer Neuropathie.
 - d. Anamnese und Untersuchung zur Früherkennung von Fußkomplikationen.
 - e. Risikoadaptierte Untersuchung des Herz-Kreislaufsystems, Basis: körperliche Untersuchung, biochemische Parameter für kardiovaskuläre Risikofaktoren, Ruhe EKG, Blutdruckmessung.
 - f. Bestimmung der Blutlipide: Cholesterin*, LDL-/HDL-Cholesterin* und Triglyzeride zur Früherkennung von Fettstoffwechselstörungen. (B)

11. Anlagen

11.1. Anlage 1: Einweisungskriterien (ambulant-stationär) für Menschen mit Typ 1 Diabetes

(Die Empfehlungen entsprechen einem Expertenkonsens)

Die folgenden Indikationen bzw. Kriterien lehnen sich an die im DMP zum Typ-1-Diabetes formulierten Einweisungskriterien an [am 20.12.2010 online eingesehen unter <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-49/2003-12-15-dmp-dia1.pdf>]. Es wurden, entsprechend den in dieser S3-Leitlinie gegebenen Empfehlungen, nicht alle im DMP enthaltenen Indikationen übernommen.

Die Indikation zur stationären Einweisung ist generell individuell unter Berücksichtigung der regionalen Gegebenheiten und der Möglichkeiten und Wünsche der betroffenen Menschen mit Typ-1-Diabetes zu stellen.

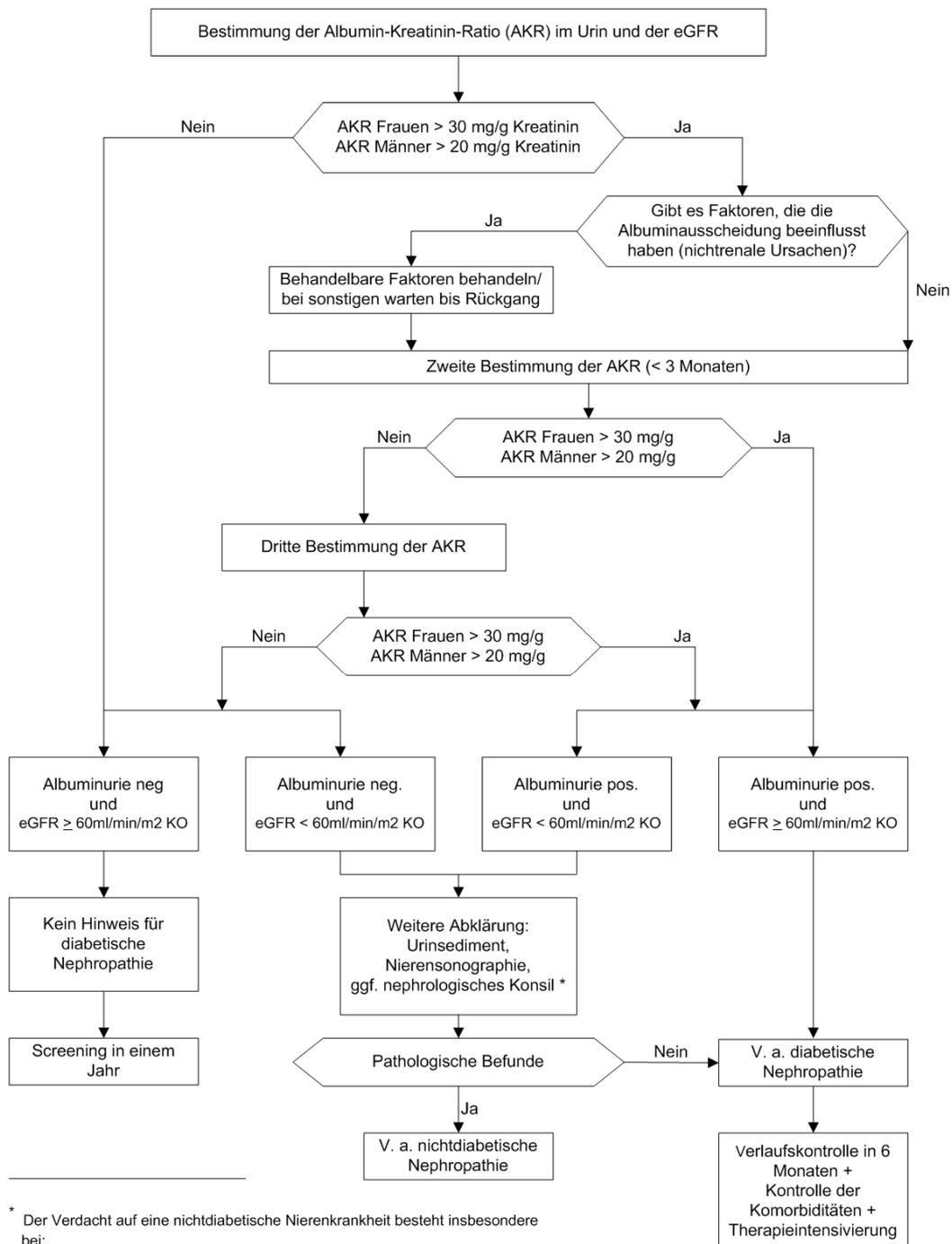
Die aufgeführten Indikationen gelten für Erwachsene. Einweisungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes werden in der DDG-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kinder- und Jugendalter gegeben [Haak et al. 2009 EK IV].

Indikationen zur stationären Einweisung in ein geeignetes Krankenhaus bestehen insbesondere bei:

1. Notfall (z. B. klinischer Verdacht auf mittlere oder schwere Ketoazidose - insbesondere auch bei Erstmanifestation - siehe Empfehlung 8-1) in jedes Krankenhaus,
2. Abklärung nach wiederholten schweren Hypoglykämien oder Ketoazidosen in ein diabetologisch qualifiziertes Krankenhaus,
3. Verdacht auf infizierten diabetischen Fuß neuropathischer oder angiopathischer Genese sowie bei akuter neuroosteopathischer Fußkomplikation in ein für die Behandlung des diabetischen Fußsyndroms qualifiziertes Krankenhaus,
4. Nichterreichen des individuellen HbA1c-Zielwertes (in der Regel < 7,5 %) nach in der Regel sechs Monaten (spätestens neun Monaten) Behandlungsdauer in einer ambulanten diabetologisch qualifizierten Einrichtung; vor einer Einweisung in diabetologisch qualifizierte stationäre Einrichtungen ist zu prüfen, ob die Patientin oder der Patient von einer stationären Behandlung profitieren kann,
5. gegebenenfalls zur Einleitung einer intensivierten Insulintherapie zur Verbesserung der Blutglukoseeinstellung (siehe auch Punkt 2. und 4.) in eine diabetologisch qualifizierte stationäre Einrichtung, die zur Durchführung von strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogrammen qualifiziert ist.
6. bei Stoffwechseldekompensation mit Manifestation eines autoimmunpolyglandulären Syndroms Typ 2 (APS2), z.B. bei manifester Morbus Basedow Hyperthyreose, ausgeprägter Hypothyreose bei Hashimoto Thyreoiditis, einer atrophen Gastritis, Sprue oder einer Nebenniereninsuffizienz Morbus Addison.

11.2. Anlage 2: Screening auf Nephropathie bei Menschen mit Diabetes

(Quelle: [Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2010 EK IV])



11.3. Anlage 3: Standardisierter augenärztlicher Untersuchungsbogen

(Quelle: Initiativgruppe Früherkennung diabetischer Augenerkrankungen (IFDA) und Arbeitsgruppe Diabetes und Auge (AGDA) 2011; <http://www.diabetes-auge.de/>)

AOK	LKK	BKK	IKK	VdAK	AEV	Knappschaft
Name, Vorname des Versicherten						geb. am
Kassen-Nr.	Versicherten-Nr.		Status			
Betriebsstätten-Nr.	Arzt-Nr.	Datum				



Diabetestyp Typ 1 Typ 2 andere HbA_{1c}-Wert _____% Diabetesdauer _____(Jahre)

Hypertonie behandelt **Nephropathie**

Augenfachärztlicher Untersuchungsbogen

Zutreffendes ankreuzen. Der Augenhintergrund sollte bei erweiterter Pupille untersucht werden.

	rechtes Auge	linkes Auge
Bester korrigierter Fernvisus	_____	_____
Vorderabschnitte:		
• visusrelevante Katarakt oder Nachstar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Kunstlinse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Rubeosis iridis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fundus:		
• Mikroaneurysmen (Quadrantenzahl angeben)	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____
• intraretinale Blutungen (Quadrantenzahl angeben)	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____
• perlschnurartige Venenveränderungen (Quadrantenzahl angeben)	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____
• intraretinale mikrovaskuläre Abnormitäten (Quadrantenzahl angeben)	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____
• harte Exsudate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• weiche Exsudate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Gefäßneubildungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Traktionsamotio ohne Makulabeteiligung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Traktionsamotio mit Makulabeteiligung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Glaskörpereinblutung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Zustand nach Laserkoagulation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Retinopathiestadium:		
• keine diabetische Retinopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• milde oder mäßige diabetische Retinopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• schwere nichtproliferative diabetische Retinopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• proliferative diabetische Retinopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• klinisch signifikantes diabetisches Makulaödem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zustand im Vergleich zur Voruntersuchung	<input type="checkbox"/> gleich	<input type="checkbox"/> besser <input type="checkbox"/> schlechter

Weitere augenärztliche Diagnosen:

Procedere:

• panretinale Laserkoagulation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• fokale Laserkoagulation am hinteren Augenpol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Intravitreale Injektion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Vitrektomie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Kontrolluntersuchung in _____ Monaten

Untersuchungsdatum, Unterschrift und Stempel des Augenarztes

05/2011 000000

11.4. Anlage 4: Screening auf sensomotorische diabetische Polyneuropathie

(Quelle: NVL Neuropathie [Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2010 EK IV])

Screening auf eine sensomotorische diabetische Polyneuropathie	
Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>2-1</p> <p>Das Screening soll folgende Daten und Untersuchungen umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese mit persönlichen Grunddaten und diabetesspezifischen Daten (siehe H 3 „Basisdiagnostik“) sowie Erfassung von Risikofaktoren, -indikatoren bzw. klinischen Korrelaten für die sensomotorische diabetische Polyneuropathie; • Erfassung neuropathischer Plus- und Minussymptome (z. B. sensible Reizerscheinungen, Schmerzen, Krämpfe, Taubheitsgefühl), insbesondere anamnestische Erfassung von Schmerzintensität, -lokalisation und schmerzauslösenden Situationen (mithilfe validierter Fragebögen); • Inspektion und klinische Untersuchung (Hautfarbe, trophische Störungen, Fußdeformität, Fußulkus, Verletzungen, Hauttemperatur). • Screening auf Fußkomplikationen und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) (siehe NVL „Präventions- und Behandlungsstrategien für diabetische Fußkomplikationen“); • einfache neurologische Untersuchungsmethoden: Untersuchung der Achillessehnenreflexe, des Vibrationsempfindens mit der 128 Hz-Stimmgabel nach Rydel-Seiffer sowie des Druck- und Berührungsempfindens mit dem 10 g-Monofilament. Ist eine der drei Untersuchungen pathologisch, dann soll die Basisdiagnostik (siehe H 3 „Basisdiagnostik“) erfolgen. <p>Die Untersuchungen sind immer bilateral durchzuführen.</p>	<p>↑↑</p>
<p>Die Autoren der vorliegenden NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter empfehlen die Kombination aus Monofilament-, Stimmgabel- und Achillessehnenreflex-Untersuchung bereits zum Zeitpunkt des Screenings auf sensomotorische diabetische Polyneuropathie. Bei pathologischem Befund eines der drei Untersuchungsverfahren soll auf der gleichen Versorgungsebene weitere Basisdiagnostik eingesetzt werden (siehe H 3 „Basisdiagnostik“).</p>	

11.5. Anlage 5: Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen

(Quelle NVL Fußkomplikationen [Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2010 EK IV])

Anamnese	
6-1 Bei jedem Patientenkontakt zur Diabeteskontrolle bzw. mindestens einmal jährlich sollte eine Anamnese erhoben werden.	↑
Die bei der Anamnese zu erfassenden Parameter ermöglichen eine Risikoeinschätzung und sollen mindestens folgende Aspekte umfassen: <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit der Selbstkontrolle und Pflege der Füße durch den Patienten; • Operationen (insbesondere mit Bezug zu Angiopathien); • neue oder veränderte <ul style="list-style-type: none"> ○ Fußläsionen (floride oder abgeheilt), ○ Neuropathiesymptome, ○ Symptome einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, ○ Fußfehlstellungen, ○ Gelenkbeschwerden. 	
Untersuchung	
6-2 Die klinische Untersuchung der Beine und Füße soll beidseits und seitenvergleichend erfolgen.	↑↑
6-3 Hauptaufgabe der Untersuchung ist <ul style="list-style-type: none"> • die Erfassung des peripheren Pulsstatus und • die Erfassung der Berührungssensibilität mittels 10 g Monofilament oder alternativ des Vibrationsempfindens mit dem Stimmgabeltest. Temperaturunterschiede der Extremitäten, Hautturgor und Schweißbildung sollten ebenfalls erfasst werden.	↑
6-4 Die Symptome der Neuropathie lassen sich mit Hilfe des Neuropathie-Symptom-Score (NSS) erfassen und dokumentieren. Weiterführende Details zur Neuropathie werden in einem gesonderten Kapitel „Neuropathie“ der NVL abgehandelt und sind nicht Gegenstand dieses Kapitels. <i>Siehe Anhang: Neuropathie Symptom Score, Abbildung 3</i>	Statement
6-5 Bei der Inspektion sollte der Hautstatus (Integrität, trophische Störungen, Farbe) erfasst werden. Orientierend sollten bei der Untersuchung die Muskelfunktion und die Gelenkfunktion erfasst werden.	↑
6-6 Nach Hyperkeratosen, Nagelerkrankungen und Fußdeformitäten sollte gesucht werden.	↑
6-7 Die Befunderhebung sollte dokumentiert werden.	↑

11.6. Anlage 6: Algorithmus zur Verlaufskontrolle bei Menschen mit Diabetes mellitus und Herzerkrankungen

(Quelle: DDG-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Herzerkrankungen bei Diabetes mellitus [Scherbaum et al. 2006 EK IV])

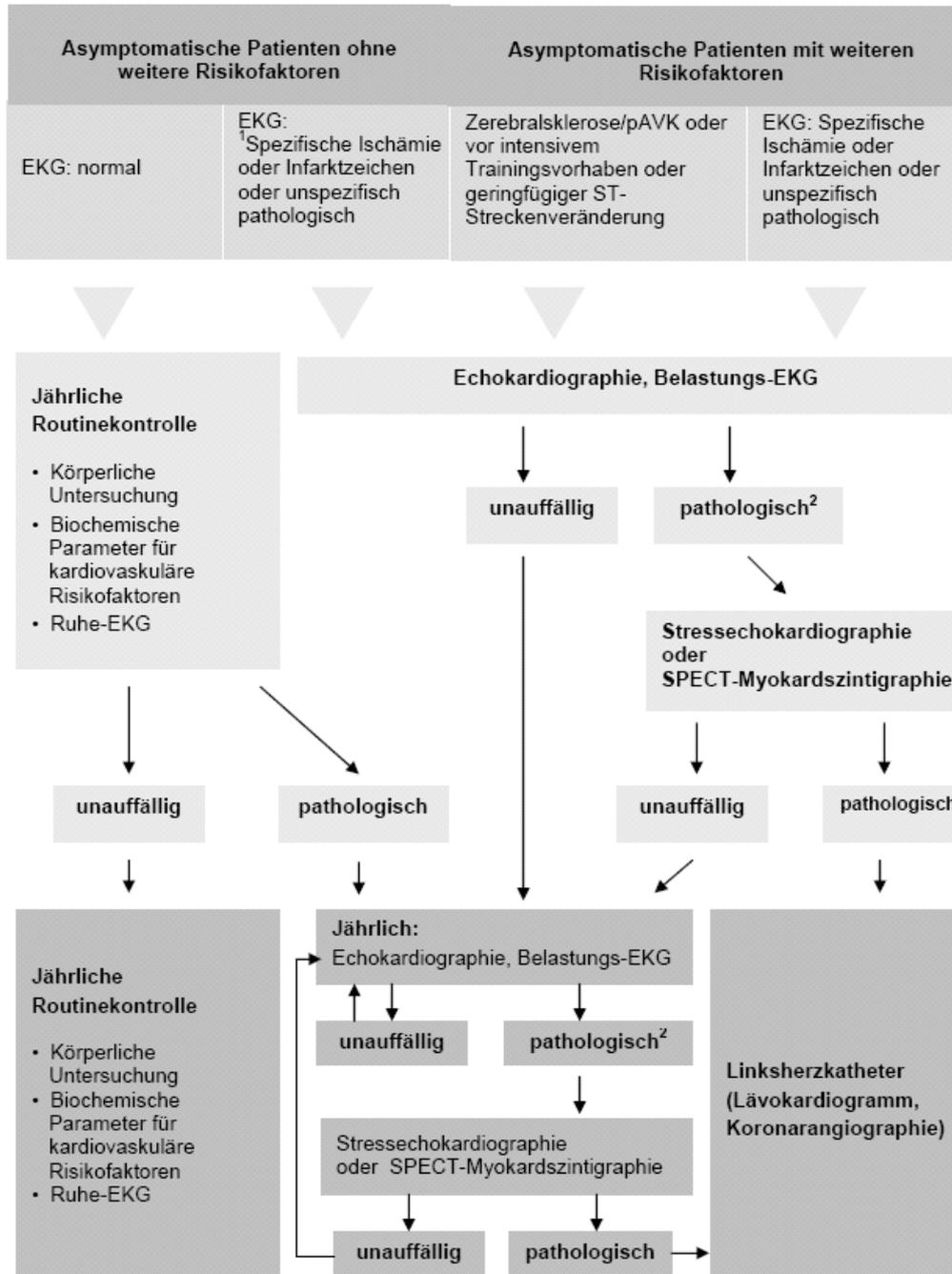


Abbildung 2

Kardiologische Diagnostik bei asymptomatischen Diabetikern ohne und mit weiteren Risikofaktoren (nach ADA et ACC, 1998, EK IV)

¹Untersuchung mit Linksherzkatheter, wenn Troponin I positiv oder akute Infarktzeichen

²In Abhängigkeit von der klinischen Wertigkeit direkte Entscheidung zur Durchführung des Linksherzkatheters (nach American Diabetes Association & American College of Cardiology, 1998, EK IV)

11.7. Anlage 7: Indikationen für eine weitergehende kardiale Diagnostik bei Menschen mit Diabetes mellitus

(Quelle: DDG-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Herzerkrankungen bei Diabetes mellitus [Scherbaum et al. 2006 EK IV])

• Typische und atypische Angina pectoris
• Auffälligkeiten im Ruhe-EKG
• Periphere arterielle Verschlusskrankheit
• Arteriosklerotische Veränderungen der extrakraniellen Hirngefäße
• Beginn eines intensiven sportlichen Trainingsprogramms
• Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch
a) Dyslipoproteinämie
b) Arterielle Hypertonie
c) Rauchen
d) Familienanamnese: Vorzeitige KHK (Manifestation vor dem 60. Lebensjahr)
e) Mikroalbuminurie / Makroalbuminurie

11.8. Anlage 8: Interessenkonflikte der inhaltlich Beteiligten an der DDG-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes

Angaben zu Interessenkonflikten der Autoren und der inhaltlich Beteiligten des ÄZQ an der Aktualisierung der DDG-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes (Stand 21.12.2010)

Abgefragte Aspekte	Böhm, B	Fritsche, A	Füchtenbusch, M	Gözl S	Martin, S	Dreyer, M	Nothacker, M	Langer, T	Weinbrenner, S
Berater- bzw. Gutachterstätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung.)	Nein	Sanofi-Aventis (L2T3 Studie) Novo-Nordisk (SIBA)	MSD (Regional Consulting Board) Bristol-Myers Squibb (Medical excellence Center) Berlin-Chemie (Beratung)	Novo Nordisk Sanofi-Aventis GlaxoSmithKline LifeScan MSD	Boehringer Ingelheim Astra Zeneca Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag Roche Diagnostics Schwarz Pharma Roche Pharma	Lilly (Diabetes Excellence Center)	Nein	Nein	Nein
Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung.	Novartis MSD (Dpp-4-Inhibitoren)	Sanofi-Aventis/ Thiem KV BW Akademie Innere Medizin Novo Nordisk Universität Bayreuth Cramer-Gesundheits-Consulting Bundesverband	Berlin-Chemie Bristol-Myers Squibb, MSD Astra-Zeneca Lilly	Novo Nordisk Sanofi-Aventis Glaxo-SmithKline LifeScan MSD Bayer Takeda Berlin-Chemie Essex Novartis Servier	u.a. Roche Diagnostics, Schwarz Pharma Novartis BMS Lilly	Novo Nordisk Lilly Sanofi-Aventis Astra-Zeneca	Nein	Nein	Nein
Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Nein	Drittmittel Novo Nordisk MSD (MK-431) Sanofi-Aventis (Glulisin)	Nein	Nein	Novartis Mucos Pharma	Nein	Nein	Nein	Nein
Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Abgefragte Aspekte	Böhm, B	Fritsche, A	Füchtenbusch, M	Gözl S	Martin, S	Dreyer, M	Nothacker, M	Langer, T	Weinbrenner, S
von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft									
Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften / Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG)	Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) Deutscher Diabetiker Bund (DDB) Diabetes DE European Association for the Study of Diabetes (EASD)	Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG)	Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG), Diabetes DE	Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG)	Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) Bundesverband Klinischer Diabetes-Einrichtungen (BVKD)	Berufsverband der Frauenärzte (BVF) Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM) Deutsche Krebsgesellschaft	Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM)	Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM), Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS), Deutsche Gesellschaft für Public Health (DGPH), DGAI
Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre:	Land Baden-Württemberg	Universität Tübingen	Krankenhaus München-Schwabing	Selbstständig	Sana-Kliniken Düsseldorf	Asklepios Kliniken Hamburg	ÄZQ Berlin	ÄZQ Berlin	ÄZQ Berlin
Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte?	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	

Auch von den Experten der weiteren beteiligten Organisationen wurden Interessenkonflikterklärungen angefragt. Diese wurden nicht in der gesamten Runde diskutiert.

Tabelle 16 Angaben zu Interessenkonflikten der Experten der weiteren beteiligten Organisationen für die Aktualisierung der DDG-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes (Stand 05.02.2011)

Abgefragte Aspekte	Drobinski, E (VDBD)	Schnellbacher, E. (VDBD)	Klein, H (DGIM)	Uebel, T. (DEGAM)	Spies. (DGAI)	Woltering, K (DDB)
Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung.)	Sanofi Aventis, Novo Nordisk, Astra Zeneca, IGES Institut	IhF – Institut für hausärztliche Fortbildung, Sanofi Aventis, Novo Nordisk, Becton, Dickinson and Company (BD)	GlaxoSmithKline, SanofiAventis, Lilly GmbH	Nein	Nein	Nein
Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung.	Novo Nordisk, SanofiAventis	IhF – Institut für hausärztliche Fortbildung, Wirtschaftsgesellschaft des Hausärzteverbandes Rheinland Pfalz, Kirchheim Verlag	GlaxoSmithKline, SanofiAventis, Lilly GmbH, NovoNordisk, Novartis, Merck	Nein	Abbott, Akzo Nobel Organon, Baxter, Braun Melsungen, Essex, Fresenius Kabi, GSK	Nein
Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Nein	Nein	SanofiAventis: 30 000 € Untersuchung Cannaboid-Rezeptoren im Muskel	Nein	Abbott, Akzo Nobel Organon, Aspect, Baxter, Braun Melsungen, Deltex, Edwards, Fresenius Kabi, GSK, Köhler Chemie, Lilly, MSD, Novalung, Orion Pharma, Pfizer, Pfrimmer, Wyeth	Nein
Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein	< 10 000 € GlaxoSmithKline, Sanofi Aventis,	Nein	Nein	Nein
Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften / Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Assoziiertes Mitglied DDG, Vorsitz VDBD	Vorsitz VDBD	DDG, DGE, DGIM Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Nordrhein-Westfälische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie,	DEGAM	DGAI, BDA, AWMF, Aktionsbündnis Patientensicherheit	Deutscher Diabetiker Bund (DDB)
Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Abgefragte Aspekte	Drobinski, E (VDBD)	Schnellbacher, E. (VDBD)	Klein, H (DGIM)	Uebel, T. (DEGAM)	Spies. (DGAI)	Woltering, K (DDB)
mögliche Konflikte begründen könnten						
Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre:	Drs. Wendisch, Klinge, Dahl, Hamburg	Dr. M. Schnellbacher, Birkenfeld	Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil, Medizinische Klinik 1	selbstständig, niedergelassener Arzt	Charite – Universitätsmedizin Berlin	Wasser- und Schifffahrtsamt Rheine
Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte?	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

12. Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien. Methoden-Report 4. Auflage.
<http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/reports>, 2010, EK IV
2. Johnson DD, Palumbo PJ, Chu CP. Diabetic ketoacidosis in a community-based population. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:83-8, EK III
3. Martin S, Kolb H. Pathogenese und Immuntherapie des Diabetes mellitus Typ 1. *Diabet Stoffw* 1998; 7:17-24, EK IV
4. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974; 2:1279-83, EK III
5. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, Paquette TL. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science* 1983; 222:1337-9, EK III
6. Wiest-Ladenburger U, Hartmann R, Hartmann U, Berling K, Böhm BO, Richter W. Combined analysis and single-step detection of GAD65 and IA2 autoantibodies in IDDM can replace the histochemical islet cell antibody test. *Diabetes* 1997; 46:565-71, EK III
7. Bingley PJ, Bonifacio E, Mueller PW. Diabetes Antibody Standardization Program: first assay proficiency evaluation. *Diabetes* 2003; 52:1128-36, EK III
8. Törn C, Mueller PW, Schlosser M, Bonifacio E, Bingley PJ. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2. *Diabetologia* 2008; 51:846-52, EK III
9. Schlosser M, Mueller PW, Torn C, Bonifacio E, Bingley PJ. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for insulin autoantibodies. *Diabetologia* 2010; 53:2611-20, EK III
10. Seissler J, Scherbaum WA. Autoimmune diagnostics in diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44:133-7, EK IV
11. Isermann B, Ritzel R, Zorn M, Schilling T, Nawroth PP. Autoantibodies in diabetes mellitus: current utility and perspectives. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115:483-90, EK IV
12. Warncke K, Frohlich-Reiterer EE, Thon A, Hofer SE, Wiemann D, Holl RW. 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; 33:2010-2, EK III
13. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, Rewers M, Eisenbarth GS, Jensen J, Davidson HW, Hutton JC. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:17040-5, EK III
14. Verge CF, Howard NJ, Rowley MJ, Mackay IR, Zimmet PZ, Egan M, Hulinska H, Hulinsky I, Silvestrini RA, Kamath S, . Anti-glutamate decarboxylase and other antibodies at the onset of childhood IDDM: a population-based study. *Diabetologia* 1994; 37:1113-20

15. Seissler J, de Sonnaville JJ, Morgenthaler NG, Steinbrenner H, Glawe D, Khoo-Morgenthaler UY, Lan MS, Notkins AL, Heine RJ, Scherbaum WA. Immunological heterogeneity in type I diabetes: presence of distinct autoantibody patterns in patients with acute onset and slowly progressive disease. *Diabetologia* 1998; 41:891-7
16. Cordell HJ, Todd JA. Multifactorial inheritance in type 1 diabetes. *Trends Genet* 1995; 11:499-504, EK IV
17. Huang W, Connor E, Rosa TD, Muir A, Schatz D, Silverstein J, Crockett S, She JX, Maclaren NK. 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; 81:2559-63, EK IIb
18. Cantor AB, Krischer JP, Cuthbertson DD, Schatz DA, Riley WJ, Malone J, Schwartz S, Quattrin T, Maclaren NK. Age and family relationship accentuate the risk of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in relatives of patients with IDDM. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3739-43, EK IIb
19. American Diabetes Association (ADA). American Diabetes Association: clinical practice recommendations 1997. *Diabetes Care* 1997; 20 Suppl 1:S1-70, EK IV
20. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. 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; 342:301-7, EK III
21. Scherbaum WA, Kiess W, (eds.), Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Klassifikation_Update_2004.pdf, 2004, EK IV
22. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-53, EK IV
23. El Achhab Y, Nejari C, Chikri M, Lyoussi B. Disease-specific health-related quality of life instruments among adults diabetic: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 80:171-84, EK III
24. 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; 329:977-86, EK Ib
25. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993; 341:1306-9, EK Ib
26. DCCT Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Ophthalmology* 1995; 102:647-61, EK Ib
27. Canadian Diabetes Association. 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. <http://www.diabetes.ca/files/cpg2008/cpg-2008.pdf>, 2008, EK IV
28. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1:S11-S61, EK IV

29. Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, Pampanelli S, Di Vincenzo A, Modarelli F, Lepore M, Annibale B, Ciofetta M, Bottini P. 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; 42:1683-9, EK IIb
30. Fritsche A, Stefan N, Haring H, Gerich J, Stumvoll M. Avoidance of hypoglycemia restores hypoglycemia awareness by increasing beta-adrenergic sensitivity in type 1 diabetes. *Ann Intern Med* 2001; 134:729-36, EK IIb
31. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. *Diabetes* 2008; 57:995-1001, EK III
32. Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B. Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 1999; 22 Suppl 2:B35-B39, EK Ia
33. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643-53, EK IIb
34. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krahenbuhl S, Diem P. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006; 152:27-38, EK Ia
35. 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; 45:1289-98, EK III
36. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31:1473-8, EK III
37. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002; 25:275-8, EK III
38. Service FJ, O'Brien PC. The relation of glycaemia to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetic Control and Complications Trial. *Diabetologia* 2001; 44:1215-20, EK III
39. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1486-90, EK III
40. Reinauer H, Scherbaum WA. Diabetes mellitus: Neuer Referenzstandard für HbA1c. *Dtsch Arztebl* 2009; 106:A-805-A-806, EK IV
41. Gries FA, Bruns W, Grünekle D. Therapieziele und Behandlungsstrategien beim Diabetes mellitus. *Diabet Stoffw* 2002; 11:3-4
42. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005; 54:1-7, EK IV
43. Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, Petrak F. Psychosoziales und Diabetes mellitus. *Diabet Stoffw* 2010; 5:S139-S145, EK IV

44. Herpertz S, Petrak F, Albus C, Hirsch A, Kruse J, Kulzer B. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG: Psychosoziale Interventionen bei Patienten mit Diabetes mellitus. Diabet Stoffw 2003; 12:35-58, EK IV
45. Haak T, Kellerer M, (eds.), Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG): Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter, Kirchheim, Mainz (2009) EK IV
46. Muis MJ, Bots ML, Bilo HJ, Hoogma RP, Hoekstra JB, Grobbee DE, Stolk RP. Determinants of daily insulin use in Type 1 diabetes. J Diabetes Complications 2006; 20:356-60, EK III
47. Arai K, Yokoyama H, Okuguchi F, Yamazaki K, Takagi H, Hirao K, Kobayashi M. 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; 55:1025-32, EK III
48. Waldhäusl W, Bratusch-Marrain P, Gasic S, Korn A, Nowotny P. Insulin production rate following glucose ingestion estimated by splanchnic C-peptide output in normal man. Diabetologia 1979; 17:221-7, EK III
49. Waldhäusl W. The physiological basis of insulin treatment--clinical aspects. Diabetologia 1986; 29:837-49, EK IV
50. Gray RS, Cowan P, Duncan LJ, Clarke BF. Reversal of insulin resistance in type 1 diabetes following initiation of insulin treatment. Diabet Med 1986; 3:18-23, EK III
51. Trout KK, Rickels MR, Schutta MH, Petrova M, Freeman EW, Tkacs NC, Teff KL. Menstrual cycle effects on insulin sensitivity in women with type 1 diabetes: a pilot study. Diabetes Technol Ther 2007; 9:176-82, EK III
52. Grigoryan OR, Grodnitskaya EE, Andreeva EN, Shestakova MV, Melnichenko GA, Dedov II. Contraception in perimenopausal women with diabetes mellitus. Gynecol Endocrinol 2006; 22:198-206, EK IIb
53. Scherbaum WA, Haak T, (eds.), Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). Diabetes und Schwangerschaft. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Schwangerschaft_2008.pdf, 2008, EK IV
54. 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; 160:919-24, EK III
55. Hasslacher C, Vogt C, Raupp D, Dreyhaupt J. Insulinbedarf bei Typ-1-Diabetikern mit nachlassender Nierenfunktion: Human-Insulin versus Analog-Insulin. Dtsch Med Wochenschr 2007; 132:2500-4, EK III
56. Hauner H, Stockamp B, Haastert B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1996; 104:106-10, EK III
57. White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, Hubbard LD, Lachin JM, Nathan DM. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol 2008; 126:1707-15, EK III

-
58. de Boer I, Kestenbaum B, Rue TC, Steffes MW, Cleary PA, Molitch ME, Lachin JM, Weiss NS, Brunzell JD. Insulin therapy, hyperglycemia, and hypertension in type 1 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2008; 168:1867-73, EK Ib und EK IIa
 59. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund JY, Zinman B, Jacobson A, Sun W, Lachin JM, Nathan DM. 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; 55:3556-65, EK III
 60. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V, Zinman B. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care* 2004; 27:2590-6, EK Ia
 61. Fatourechi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. 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; 94:729-40, EK Ia
 62. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner TW, Neeser K, Pieber TR, Siebenhofer A. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008; 51:941-51, EK Ia
 63. 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; 25:765-74, EK IIb
 64. Bolli GB, Kerr D, Thomas R, Torlone E, Sola-Gazagnes A, Vitacolonna E, Selam JL, Home PD. 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; 32:1170-6, EK Ib
 65. Barnard KD, Lloyd CE, Skinner TC. Systematic literature review: quality of life associated with insulin pump use in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24:607-17, EK Ia
 66. Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, Kerr D, Bruttomesso D, Bouter KP, Wiefels KJ, de la CH, Schweitzer DH, Pfohl M, Torlone E, Krinelke LG, Bolli GB. 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; 23:141-7, EK Ib
 67. Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, Ola B. 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; 197:447-56, EK Ia
 68. 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;CD005542, EK Ia
 69. Chen R, Ben-Haroush A, Weismann-Brenner A, Melamed N, Hod M, Yogeve Y. 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; 197:404-5, EK IIb

70. Cypryk K, Kosinski M, Kaminska P, Kozdraj T, Lewinski A. 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; 118:339-44, EK IIb
71. Gimenez M, Conget I, Nicolau J, Pericot A, Levy I. 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; 44:34-7, EK III
72. White R, Tata P, Burns T. Mood, learned resourcefulness and perceptions of control in type 1 diabetes mellitus. *J Psychosom Res* 1996; 40:205-12, EK IIb
73. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Peoples T, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA. Effectiveness of Sensor-Augmented Insulin-Pump Therapy in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2010; EK Ib
74. Diabetes Control and Complications Trial Group. Implementation of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1995; 18:361-76
75. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag A05-02. Version 1.0. http://www.iqwig.de/download/A05-02_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf, 2007, EK Ia
76. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Diabetes Mellitus. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. 2. Auflage. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/Archiv/Diabetes.pdf>, 2009, EK IV
77. Heinemann L, Nosek L, Kapitza C, Schweitzer MA, Krinelke L. Changes in basal insulin infusion rates with subcutaneous insulin infusion: time until a change in metabolic effect is induced in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1437-9, EK III
78. Porcellati F, Rossetti P, Busciantella NR, Marzotti S, Lucidi P, Luzio S, Owens DR, Bolli GB, Fanelli CG. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study. *Diabetes Care* 2007; 30:2447-52, EK III
79. Heise T, Heinemann L, Hovelmann U, Brauns B, Nosek L, Haahr HL, Olsen KJ. Biphasic insulin aspart 30/70: pharmacokinetics and pharmacodynamics compared with once-daily biphasic human insulin and Basal-bolus therapy. *Diabetes Care* 2009; 32:1431-3, EK III
80. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag A05-01. Version 1.0. http://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf, 2010, EK Ia
81. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180:385-97, EK Ia
82. 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; 11:372-8, EK Ia
83. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, Riddle MC, Haring HU. 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; 29:1607-19, EK Ia
84. Ashwell SG, Bradley C, Stephens JW, Witthaus E, Home PD. 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; 31:1112-7, EK Ib
85. Hermansen K, Fontaine P, Kukulja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. 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; 47:622-9, EK Ib
86. Drejer K. The bioactivity of insulin analogues from in vitro receptor binding to in vivo glucose uptake. *Diabetes Metab Rev* 1992; 8:259-85, EK IV
87. Hansen BF, Danielsen GM, Drejer K, Sorensen AR, Wiberg FC, Klein HH, Lundemose AG. Sustained signalling from the insulin receptor after stimulation with insulin analogues exhibiting increased mitogenic potency. *Biochem J* 1996; 315 (Pt 1):271-9, EK III
88. Ish-Shalom D, Christoffersen CT, Vorwerk P, Sacerdoti-Sierra N, Shymko RM, Naor D, De Meyts P. Mitogenic properties of insulin and insulin analogues mediated by the insulin receptor. *Diabetologia* 1997; 40 Suppl 2:S25-S31, EK III
89. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, Trub T. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49:999-1005, EK III
90. Kellerer M, Haring HU. Insulin analogues: impact of cell model characteristics on results and conclusions regarding mitogenic properties. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109:63-4, EK IV
91. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Gunster C, Gutschmidt S, Selke GW, Sawicki PT. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009; 52:1732-44, EK IIb
92. Jonasson JM, Ljung R, Talback M, Haglund B, Gudbjornsdottir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009; 52:1745-54, EK IIb
93. Ljung R, Talback M, Haglund B, Jonasson JM, Gudbjornsdottir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies - a three-year population-based observation. *Acta Oncol* 2011; 50:685-93
94. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Halle JP, Hramiak I, Johnston P, Davis M. Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study. *Diabetologia* 2009; 52:1971-3, EK Ia
95. Colhoun HM. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009; 52:1755-65, EK IIb
96. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:1766-77, EK IIb

-
97. Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009; 52:1699-708, EK IV
 98. Müssig K, Staiger H, Kantartzis K, Fritsche A, Kanz L, Häring HU. Diabetes, Insulin, Insulinanaloga und Karzinome. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135:924-9, EK IV
 99. Grimaldi-Bensouda L, Marty M, Pollak M, Cameron D, Riddle M, Charbonnel B, Barnett AH, Boffetta P, Boivin JF, Evans M, Rossignol M, Benichou J, Abenham L. The international study of insulin and cancer. *Lancet* 2010; 376:769-70
 100. Luijf YM, DeVries JH. Dosing accuracy of insulin pens versus conventional syringes and vials. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12 Suppl 1:S73-S77, EK III
 101. Frid A, Hirsch L, Gaspar R, Hicks D, Kreugel G, Liersch J, Letondeur C, Sauvanet JP, Tubiana-Rufi N, Strauss K. New injection recommendations for patients with diabetes. *Diabetes Metab* 2010; 36 Suppl 2:S3-18
 102. Brunner GA, Hirschberger S, Sendlhofer G, Wutte A, Ellmerer M, Balent B, Schaupp L, Krejs GJ, Pieber TR. Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17:371-5, EK Ib
 103. Rave K, Klein O, Frick AD, Becker RH. Advantage of premeal-injected insulin glulisine compared with regular human insulin in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1812-7, EK Ib
 104. 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; 25:157-62, EK Ib
 105. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003; 289:2254-64, EK Ib
 106. 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; 290:105-8, EK III
 107. Overmann H, Heinemann L. Injection-meal interval: recommendations of diabetologists and how patients handle it. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43:137-42, EK III
 108. Vignati L, Anderson JH, Jr., Iversen PW. Efficacy of insulin lispro in combination with NPH human insulin twice per day in patients with insulin-dependent or non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Clin Ther* 1997; 19:1408-21, Ib
 109. Vardar B, Kizilci S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77:231-6, EK III
 110. Johansson UB, Amsberg S, Hannerz L, Wredling R, Adamson U, Arnqvist HJ, Lins PE. Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites. *Diabetes Care* 2005; 28:2025-7, EK Ib
 111. Bird P, Fowler I, Boyle MJ. Early rapid onset lipohypertrophy in a patient with type 1 diabetes mellitus. *Aust N Z J Med* 1998; 28:467-8, EK III
 112. Yosipovitch G, Hodak E, Vardi P, Shraga I, Karp M, Sprecher E, David M. The prevalence of cutaneous manifestations in IDDM patients and their association with diabetes risk factors and microvascular complications. *Diabetes Care* 1998; 21:506-9, EK III

-
113. Pavlovic MD, Milenkovic T, Dinic M, Misovic M, Dakovic D, Todorovic S, Dakovic Z, Zecevi RD, Doder R. The prevalence of cutaneous manifestations in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1964-7, EK IIb
 114. Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:634, EK IIb
 115. Chowdhury TA, Escudier V. Poor glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy. *BMJ* 2003; 327:383-4, EK III
 116. Lopez X, Castells M, Ricker A, Velazquez EF, Mun E, Goldfine AB. Human insulin analog--induced lipoatrophy. *Diabetes Care* 2008; 31:442-4, EK III
 117. Hussein SF, Siddique H, Coates P, Green J. Lipoatrophy is a thing of the past, or is it? *Diabet Med* 2007; 24:1470-2, EK III
 118. Arranz A, Andia V, Lopez-Guzman A. A case of lipoatrophy with Lispro insulin without insulin pump therapy. *Diabetes Care* 2004; 27:625-6, EK III
 119. Murao S, Hirata K, Ishida T, Takahara J. Lipoatrophy induced by recombinant human insulin injection. *Intern Med* 1998; 37:1031-3, EK III
 120. Richardson T, Weiss M, Thomas P, Kerr D. Day after the night before: influence of evening alcohol on risk of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1801-2, EK IIa
 121. Toeller M. Evidenz-basierte Ernährungsempfehlungen zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus. *Diabet Stoffw* 2005; 14:75-94, EK IV
 122. Turner BC, Jenkins E, Kerr D, Sherwin RS, Cavan DA. The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:1888-93, EK III
 123. Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140:211-9, EK III
 124. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M. Problemspezifische Patientenschulung. Übersicht zu einem wesentlichen Bestandteil der Diabetestherapie. *Diabetologie* 2008; 4:361-7, EK III
 125. Hermanns N, Kulzer B. Diabetesschulung - ein kritischer Überblick. *Diabetologie* 2008; 4:209-26, EK III
 126. Mühlhauser I, Bruckner I, Berger M, Cheta D, Jörgens V, Ionescu-Tirgoviste C, Scholz V, Mincu I. Evaluation of an intensified insulin treatment and teaching programme as routine management of type 1 (insulin-dependent) diabetes. The Bucharest-Dusseldorf Study. *Diabetologia* 1987; 30:681-90, EK IIa
 127. Sämann A, Mühlhauser I, Bender R, Kloos C, Müller UA. 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; 48:1965-70, EK IIb
 128. Bott S, Bott U, Berger M, Muhlhauser I. Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycaemia. *Diabetologia* 1997; 40:926-32, EK IIb

129. 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; 325:746, EK Ib
130. Cox D, Gonder-Frederick L, Polonsky W, Schlundt D, Julian D, Clarke W. A multicenter evaluation of blood glucose awareness training-II. *Diabetes Care* 1995; 18:523-8, EK Ib
131. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Julian DM, Clarke W. Long-term follow-up evaluation of blood glucose awareness training. *Diabetes Care* 1994; 17:1-5, EK Ib
132. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Polonsky W, Schlundt D, Kovatchev B, Clarke W. Blood glucose awareness training (BGAT-2): long-term benefits. *Diabetes Care* 2001; 24:637-42, EK Ib
133. Broers S, le Cessie S, van Vliet KP, Spinhoven P, van der Ven NC, Radder JK. Blood Glucose Awareness Training in Dutch Type 1 diabetes patients. Short-term evaluation of individual and group training. *Diabet Med* 2002; 19:157-61, EK Ib
134. Kinsley BT, Weinger K, Bajaj M, Levy CJ, Simonson DC, Quigley M, Cox DJ, Jacobson AM. Blood glucose awareness training and epinephrine responses to hypoglycemia during intensive treatment in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1022-8, EK Ib
135. Schachinger H, Hegar K, Hermanns N, Straumann M, Keller U, Fehm-Wolfsdorf G, Berger W, Cox D. Randomized controlled clinical trial of Blood Glucose Awareness Training (BGAT III) in Switzerland and Germany. *J Behav Med* 2005; 28:587-94, EK Ib
136. Albano MG, Crozet C, d'Ivernois JF. Analysis of the 2004-2007 literature on therapeutic patient education in diabetes: results and trends. *Acta Diabetol* 2008; 45:211-9, EK III
137. Cochran J, Conn VS. Meta-analysis of quality of life outcomes following diabetes self-management training. *Diabetes Educ* 2008; 34:815-23, EK Ia
138. Warsi A, Wang PS, LaValley MP, Avorn J, Solomon DH. Self-management education programs in chronic disease: a systematic review and methodological critique of the literature. *Arch Intern Med* 2004; 164:1641-9, Ek III
139. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, Maglione M, Suttrop MJ, Hilton L, Rhodes S, Shekelle P. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Ann Intern Med* 2005; 143:427-38, EK Ia
140. Norris SL, Nichols PJ, Caspersen CJ, Glasgow RE, Engelgau MM, Jack L, Snyder SR, Carande-Kulis VG, Isham G, Garfield S, Briss P, McCulloch D. Increasing diabetes self-management education in community settings. A systematic review. *Am J Prev Med* 2002; 22:39-66, Ek III
141. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, Brown A, Pichert JW, Elasy TA. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. *Patient Educ Couns* 2004; 52:97-105, EK Ia
142. Lenz M, Steckelberg A, Richter B, Muhlhauser I. Meta-analysis does not allow appraisal of complex interventions in diabetes and hypertension self-management: a methodological review. *Diabetologia* 2007; 50:1375-83, EK III
143. Bendik CF, Keller U, Moriconi N, Gessler A, Schindler C, Zulewski H, Ruiz J, Puder JJ. Training in flexible intensive insulin therapy improves quality of life, decreases the risk of hypoglycaemia and ameliorates poor metabolic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83:327-33, Ib

-
144. Hermanns N, Kulzer B, Kubiak T, Krichbaum M, Haak T. The effect of an education programme (HyPOS) to treat hypoglycaemia problems in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23:528-38, EK Ia
 145. Hermanns N, Kulzer B, Kubiak T, Krichbaum M, Haak T. Langfristige Effektivität eines neuen Schulungs- und Behandlungsprogramms für insulinpflichtige Diabetiker mit Hypoglykämieproblemen (HyPOS) auf die Inzidenz schwerer Hypoglykämien. *Diabet Stoffw* 2008; 3:A19, IIb
 146. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, Kubiak T, Haak T. Long-term effect of an education program (HyPOS) on the incidence of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33:e36, IIb
 147. Krakow D, Feulner-Krakow G, Giese M, Osterbrink B. Evaluation der LINDA Diabetes-Selbstmanagementschulung. *Diabetes Stoffw* 2004; 13:77-89, EK IIb
 148. Kulzer B, Krichbaum M, Hermanns N. Diabetesschulung - was ist zeitgemäß, was ist gesichert? *Diabetologie* 2008; 4:337-47, EK III
 149. Hirsch A, Taiyeva O, Clever HU. Evaluation der Schulung "Den Füßen zuliebe" für Risikopatienten nach 6 Monaten. *Diabetes Stoffw* 2004; 13:67-76, EK IIb
 150. Lincoln NB, Radford KA, Game FL, Jeffcoate WJ. Education for secondary prevention of foot ulcers in people with diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2008; 51:1954-61, EK Ia
 151. Müller UA, Hunger-Dathe W, Müller N, Lodwig V, Langen L, Arnolds S. Langzeitglykämie und Hypoglykämien nach Teilnahme am strukturierten Behandlungs- und Schulungsprogramm „Insulinpumpen-Therapie für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1“ von Roche Diagnostics GmbH. *Diabet Stoffw* 2007; 2:161-8, EK IIb
 152. Scherbaum WA, Haak T, (eds.), Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). Körperliche Aktivität und Diabetes mellitus. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Bewegung_2008.pdf, 2008, EK IV
 153. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, Lee SL, Dziura JD, Inzucchi SE. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004; 27:461-7, EK IIb
 154. Studer C, Sankou W, Penfornis A, Pili-Floury S, Puyraveau M, Cordier A, Etievent JP, Samain E. Efficacy and safety of an insulin infusion protocol during and after cardiac surgery. *Diabetes Metab* 2010; 36:71-8, EK IIb
 155. McConnell YJ, Johnson PM, Porter GA. Surgical site infections following colorectal surgery in patients with diabetes: association with postoperative hyperglycemia. *J Gastrointest Surg* 2009; 13:508-15, EK III
 156. Ramos M, Khalpey Z, Lipsitz S, Steinberg J, Panizales MT, Zinner M, Rogers SO. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery. *Ann Surg* 2008; 248:585-91, EK III
 157. Gale SC, Sicoutris C, Reilly PM, Schwab CW, Gracias VH. Poor glycemic control is associated with increased mortality in critically ill trauma patients. *Am Surg* 2007; 73:454-60, EK III

-
158. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1471-8, EK III
 159. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32:2426-32, EK III
 160. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-67, EK Ib
 161. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:933-44, EK Ia
 162. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125-39, EK Ib
 163. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, Dhaliwal R, Henderson WR, Chittock DR, Finfer S, Talmor D. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180:821-7, EK Ia
 164. 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; 25:294-305, EK III
 165. Thorell A, Nygren J, Hirshman MF, Hayashi T, Nair KS, Horton ES, Goodyear LJ, Ljungqvist O. Surgery-induced insulin resistance in human patients: relation to glucose transport and utilization. *Am J Physiol* 1999; 276:E754-E761, EK IIb
 166. Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, Brancati FL. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1408-14, EK III
 167. Husband DJ, Thai AC, Alberti KG. Management of diabetes during surgery with glucose-insulin-potassium infusion. *Diabet Med* 1986; 3:69-74, EK IIb
 168. Latson TW, Ashmore TH, Reinhart DJ, Klein KW, Giesecke AH. Autonomic reflex dysfunction in patients presenting for elective surgery is associated with hypotension after anesthesia induction. *Anesthesiology* 1994; 80:326-37, EK III
 169. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang-Cheng R, Kampine JP. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1989; 70:591-7, EK III
 170. Ishihara H, Singh H, Giesecke AH. Relationship between diabetic autonomic neuropathy and gastric contents. *Anesth Analg* 1994; 78:943-7, EK III
 171. Christiansen CL, Schurizek BA, Malling B, Knudsen L, Alberti KG, Hermansen K. Insulin treatment of the insulin-dependent diabetic patient undergoing minor surgery. Continuous intravenous infusion compared with subcutaneous administration. *Anaesthesia* 1988; 43:533-7, EK Ib

-
172. Raucoules-Aime M, Roussel LJ, Rossi D, Gastaud P, Dolisi C, Grimaud D. Effect of severity of surgery on metabolic control and insulin requirements in insulin-dependent diabetic patients. *Br J Anaesth* 1995; 74:231-3, EK III
 173. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:352-60, EK IIa
 174. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894:i-253, EK IV
 175. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S, Miller R, Orchard TJ. 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; 169:1307-16, EK IIb
 176. Pang TT, Narendran P. Addressing insulin resistance in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25:1015-24, EK Ia
 177. Jacobsen IB, Henriksen JE, Beck-Nielsen H. The effect of metformin in overweight patients with type 1 diabetes and poor metabolic control. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 105:145-9, EK Ib
 178. Lund SS, Tarnow L, Astrup AS, Hovind P, Jacobsen PK, Alibegovic AC, Parving I, Pietraszek L, Frandsen M, Rossing P, Parving HH, Vaag AA. Effect of adjunct metformin treatment in patients with type-1 diabetes and persistent inadequate glycaemic control. A randomized study. *PLoS One* 2008; 3:e3363, EK Ib
 179. Dewey CM, Riley WJ. Have diabetes, will travel. *Postgrad Med* 1999; 105:111-8, 124, EK IV
 180. Pfohl M, Schmülling RM: Diabetes, Sport und Reisen, In: Schatz H, editor.: *Diabetologie kompakt*, Blackwell, (2001), EK IV
 181. Sane T, Koivisto VA, Nikkanen P, Pelkonen R. Adjustment of insulin doses of diabetic patients during long distance flights. *BMJ* 1990; 301:421-2, EK III
 182. Driessen SO, Cobelens FG, Ligthelm RJ. Travel-related morbidity in travelers with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Travel Med* 1999; 6:12-5, EK III
 183. Schmülling RM, Pfohl M, Renn W, Hardin H, Grashoff B, Rahmer S, Torkler C, Fischer R, Müller-Bardorff B, Bergau L. 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
 184. Gandhi GY, Murad MH, Flynn DN, Elamin MB, Erwin PJ, Montori VM, Kudva YC. Immunotherapeutic agents in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:244-52, EK Ia
 185. Huurman VA, Decochez K, Mathieu C, Cohen IR, Roep BO. Therapy with the hsp60 peptide DiaPep277 in C-peptide positive type 1 diabetes patients. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23:269-75, EK Ib
 186. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, Becker DJ, Gitelman SE, Goland R, Gottlieb PA, Marks JB, McGee PF, Moran AM, Raskin P, Rodriguez H, Schatz DA, Wherrett

- D, Wilson DM, Lachin JM, Skyler JS. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N Engl J Med* 2009; 361:2143-52, EK Ib
187. Raz I, Avron A, Tamir M, Metzger M, Symer L, Eldor R, Cohen IR, Elias D. 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; 23:292-8, EK Ib
188. Schloot NC, Meierhoff G, Lengyel C, Vandrofi G, Takacs J, Panczel P, Barkai L, Madacsy L, Oroszlan T, Kovacs P, Suto G, Battelino T, Hosszufalusi N, Jermendy G. 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; 23:276-85, EK Ib
189. Walter M, Philotheou A, Bonnici F, Ziegler AG, Jimenez R. 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; 32:2036-40, EK Ib
190. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes - Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Version Konsultation 1.0. <http://www.diabetes.versorgungsleitlinie.de>, 2010, EK IV
191. Panero F, Novelli G, Zucco C, Fornengo P, Perotto M, Segre O, Grassi G, Cavallo-Perin P, Bruno G. Fasting plasma C-peptide and micro- and macrovascular complications in a large clinic-based cohort of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009; 32:301-5, EK III
192. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2003; 26:832-6, EK IIb
193. Ludvigsson J, Faresjo M, Hjorth M, Axelsson S, Cheramy M, Pihl M, Vaarala O, Forsander G, Ivarsson S, Johansson C, Lindh A, Nilsson NO, Aman J, Ortqvist E, Zerhouni P, Casas R. GAD treatment and insulin secretion in recent-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1909-20, EK Ib
194. Keymeulen B, Walter M, Mathieu C, Kaufman L, Gorus F, Hilbrands R, Vandemeulebroucke E, Van d, V, Crenier L, De BC, Candon S, Waldmann H, Ziegler AG, Chatenoud L, Pipeleers D. Four-year metabolic outcome of a randomised controlled CD3-antibody trial in recent-onset type 1 diabetic patients depends on their age and baseline residual beta cell mass. *Diabetologia* 2010; 53:614-23, EK Ib
195. Rother KI, Spain LM, Wesley RA, Dignon BJ, III, Baron A, Chen K, Nelson P, Dosch HM, Palmer JP, Brooks-Worrell B, Ring M, Harlan DM. Effects of exenatide alone and in combination with daclizumab on beta-cell function in long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:2251-7, EK IIb
196. Sollinger HW, Odorico JS, Becker YT, D'Alessandro AM, Pirsch JD. One Thousand Simultaneous Pancreas-Kidney Transplants at a Single Center With 22-Year Follow-Up. *Ann Surg* 2009; 250:618-30, EK III
197. Decker E, Coimbra C, Weekers L, Detry O, Honore P, Squifflet JP, Meurisse M, De Roover A. A retrospective monocenter review of simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41:3389-92, EK III

198. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, Mauer SM, Kennedy WR, Goetz FC, Robertson RP, Gruessner AC, Najarian JS. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 2001; 233:463-501, EK III
199. Landgraf R, Land W: Pankreastransplantation, In: Mehnert H, Standl E, Usadel H, Haring HU, editors.: *Diabetologie in Klinik und Praxis*, 5th ed., Thieme, Stuttgart, (2003), S. 290-7, EK III
200. Robertson RP. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston: Pancreatic and islet transplantation for diabetes--cures or curiosities? *N Engl J Med* 1992; 327:1861-8, EK III
201. Landgraf R. Impact of pancreas transplantation on diabetic secondary complications and quality of life. *Diabetologia* 1996; 39:1415-24, EK III
202. Robertson RP, Holohan TV, Genuth S. Therapeutic controversy: Pancreas transplantation for type I diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1868-74, EK III
203. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Allogeneic pancreatic islet cell transplantation for type 1 diabetes mellitus: guidance. <http://guidance.nice.org.uk/IPG257>, 2008, EK IV
204. Angelico MC, Alejandro R, Nery J, Webb M, Bottino R, Kong SS, Karatzas T, Olson L, Tzakis AG, Ricordi C. Transplantation of islets of Langerhans in patients with insulin-requiring diabetes mellitus undergoing orthotopic liver transplantation--the Miami experience. *J Mol Med* 1999; 77:144-7, EK III
205. Brooks-Worrell BM, Peterson KP, Peterson CM, Palmer JP, Jovanovic L. Reactivation of type 1 diabetes in patients receiving human fetal pancreatic tissue transplants without immunosuppression. *Transplantation* 2000; 69:166-72, EK IIb
206. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, Auchincloss H, Lindblad R, Robertson RP, Secchi A, Brendel MD, Berney T, Brennan DC, Cagliero E, Alejandro R, Ryan EA, DiMercurio B, Morel P, Polonsky KS, Reems JA, Bretzel RG, Bertuzzi F, Froud T, Kandaswamy R, Sutherland DE, Eisenbarth G, Segal M, Preiksaitis J, Korbitt GS, Barton FB, Viviano L, Seyfert-Margolis V, Bluestone J, Lakey JR. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355:1318-30, EK III
207. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, Lakey JR, Shapiro AM. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005; 54:2060-9, EK IIa
208. Universitätsklinikum Giessen. International Islet Transplant Registry. <http://www.med.uni-giessen.de/itr/>, 2010, EK III
209. Lakey JR, Mirbolooki M, Shapiro AM: Current status of clinical islet cell transplantation, *Humana Pr.*, (2006) EK III
210. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme: Qualitätssicherungsbericht 2008. Disease-Management-Programme in Nordrhein. Brustkrebs, Diabetes mellitus Typ 1/Typ 2, Koronare Herzkrankheit, Asthma/COPD, Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung DMP, Düsseldorf (2009) EK III
211. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1335-43, EK IV

-
212. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29:2739-48, EK IV
213. Bull SV, Douglas IS, Foster M, Albert RK. 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; 35:41-6, EK IIb
214. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1983; 309:159-69, EK III
215. Waldhäusl W, Kleinberger G, Korn A, Dudczak R, Bratusch-Marrain P, Nowotny P. Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. *Diabetes* 1979; 28:577-84
216. Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, Matteri R, Karas J. Is a priming dose of insulin necessary in a low-dose insulin protocol for the treatment of diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* 2008; 31:2081-5, EK Ib
217. 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; 84:633-8, EK Ib
218. Heber D, Molitch ME, Sperling MA. Low-dose continuous insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Prospective comparison with "conventional" insulin therapy. *Arch Intern Med* 1977; 137:1377-80, EK Ib
219. Butkiewicz EK, Leibson CL, O'Brien PC, Palumbo PJ, Rizza RA. Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Bolus insulin injection versus continuous insulin infusion. *Diabetes Care* 1995; 18:1187-90, EK IIb
220. Fort P, Waters SM, Lifshitz F. Low-dose insulin infusion in the treatment of diabetic ketoacidosis: bolus versus no bolus. *J Pediatr* 1980; 96:36-40, IIa
221. Lindsay R, Bolte RG. The use of an insulin bolus in low-dose insulin infusion for pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care* 1989; 5:77-9, Ib
222. Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J, Cuervo R, Park L, Freire AX, Kitabchi E. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 2004; 117:291-6, EK Ib
223. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, Mulligan P, Keyler T, Temponi A, Semakula C, Umpierrez D, Peng L, Ceron M, Robalino G. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2009; 32:1164-9, EK Ib
224. Mazer M, Chen E. Is subcutaneous administration of rapid-acting insulin as effective as intravenous insulin for treating diabetic ketoacidosis? *Ann Emerg Med* 2009; 53:259-63, EK III
225. Ersoz HO, Ukinc K, Kose M, Erem C, Gunduz A, Hacıhasanoglu AB, Karti SS. 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; 60:429-33, EK Ib
226. Della Manna T, Steinmetz L, Campos PR, Farhat SC, Schvartsman C, Kuperman H, Setian N, Damiani D. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2005; 28:1856-61, EK Ib

-
227. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004; 27:1873-8, EK Ib
228. Hale PJ, Crase J, Natrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289:1035-8, EK IIa
229. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986; 105:836-40, EK Ib
230. Gamba G, Oseguera J, Castrejon M, Gomez-Perez FJ. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. A double blind, randomized, placebo controlled trial. *Rev Invest Clin* 1991; 43:234-8, EK Ib
231. Viallon A, Zeni F, Lafond P, Venet C, Tardy B, Page Y, Bertrand JC. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* 1999; 27:2690-3, EK IIb
232. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, Murphy MB, Stentz FB. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1541-52, EK III
233. Levin DL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:320-9, EK III
234. Chiasson JL, Jilwan N, Belanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ekoe JM, Fournier H, Havrankova J. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ* 2003; 168:859-66, EK IV
235. Magee MF, Bhatt BA. Management of decompensated diabetes. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Crit Care Clin* 2001; 17:75-106, EK IV
236. Graveling AJ, Frier BM. Hypoglycaemia: an overview. *Prim Care Diabetes* 2009; 3:131-9, EK III
237. McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet Med* 2001; 18:690-705, EK III
238. Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? *Diabetologia* 2009; 52:31-4, EK III
239. Swinnen SG, Mullins P, Miller M, Hoekstra JB, Holleman F. Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. *Diabetologia* 2009; 52:38-41, EK III
240. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008; 57:3169-76, EK III
241. Deary IJ, Hepburn DA, MacLeod KM, Frier BM. Partitioning the symptoms of hypoglycaemia using multi-sample confirmatory factor analysis. *Diabetologia* 1993; 36:771-7
242. DCCT Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1997; 46:271-86, EK Ib
243. Pedersen-Bjergaard U. Severe hypoglycaemia in type 1 diabetes: impact of the renin-angiotensin system and other risk factors. *Dan Med Bull* 2009; 56:193-207, EK III

-
244. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, Wallace TM, Rasmussen AK, Jorgensen HV, Matthews DR, Hougaard P, Thorsteinsson B. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20:479-86, EK IIb
245. Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, Frier BM, Morris AD. 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; 26:1176-80, EK IIb
246. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994; 17:697-703, EK IIb
247. ter Braak EW, Appelman AM, van de Laak M, Stolk RP, van Haeften TW, Erkelens DW. Clinical characteristics of type 1 diabetic patients with and without severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2000; 23:1467-71, EK IIb
248. 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; 19:232-40, EK IIb
249. Graveling AJ, Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and driving in people with insulin-treated diabetes: adherence to recommendations for avoidance. *Diabet Med* 2004; 21:1014-9, EK III
250. Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtson I, Binder C. Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1991; 8:217-22, EK IIb
251. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, Band MM, Reekie G, Leese GP. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 2005; 22:749-55, EK IIb
252. Gerich JE, Mokan M, Veneman T, Korytkowski M, Mitrakou A. Hypoglycemia unawareness. *Endocr Rev* 1991; 12:356-71, EK III
253. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1994; 344:283-7, EK III
254. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25:501-4, EK IIb
255. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care* 1995; 18:517-22, EK IIb
256. 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 IIb
257. Vignesh JP, Mohan V. Hypoglycaemia unawareness. *J Assoc Physicians India* 2004; 52:727-32, EK III
258. Geddes J, Wright RJ, Zammitt NN, Deary IJ, Frier BM. An evaluation of methods of assessing impaired awareness of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1868-70, EK IIb

-
259. Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008; 29:494-511, EK III
260. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, Burwood A, Weinger K, Bayless M, Dahms W, Harth J. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007; 356:1842-52, EK Ib
261. Brismar T, Maurex L, Cooray G, Juntti-Berggren L, Lindstrom P, Ekberg K, Adner N, Andersson S. Predictors of cognitive impairment in type 1 diabetes. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32:1041-51, EK IIb
262. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, Kappelle LJ, Kessels RP. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2005; 28:726-35, EK Ia
263. Stork AD, van Haften TW, Veneman TF. Diabetes and driving: Desired data, research methods and their pitfalls, current knowledge, and future research. *Diabetes Care* 2006; 29:1942-9, EK III
264. Harsch IA, Stocker S, Radespiel-Troger M, Hahn EG, Konturek PC, Ficker JH, Lohmann T. Traffic hypoglycaemias and accidents in patients with diabetes mellitus treated with different antidiabetic regimens. *J Intern Med* 2002; 252:352-60, EK III
265. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR, Smith AW, Hill RD, Bingley PJ, Patterson CC, Qiao Z, Keen H. The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16:466-71, EK IIb
266. DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med* 1991; 90:450-9, EK Ib
267. Beck RW, Buckingham B, Miller K, Wolpert H, Xing D, Block JM, Chase HP, Hirsch I, Kollman C, Laffel L, Lawrence JM, Milaszewski K, Ruedy KJ, Tamborlane WV. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1947-53, EK Ib
268. O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, Colman PG, Ambler GR, Jones TW, Davis EA, Cameron FJ. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52:1250-7, EK Ib
269. Bode B, Beck RW, Xing D, Gilliam L, Hirsch I, Kollman C, Laffel L, Ruedy KJ, Tamborlane WV, Weinzimer S, Wolpert H. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on A1C, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:2047-9, EK III
270. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, Fiallo-Scharer R, Fox LA, Gilliam LK, Hirsch IB, Huang ES, Kollman C, Kowalski AJ, Laffel L, Lawrence JM, Lee J, Mauras N, O'Grady M, Ruedy KJ, Tansey M, Tsalikian E, Weinzimer S, Wilson DM, Wolpert H, Wysocki T, Xing D. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1464-76, EK Ib
271. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess* 2000; 4:i-93, EK Ia
272. 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; 8:679-82, EK Ib

-
273. 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; 217:47-53, EK Ib
274. Worth R, Home PD, Johnston DG, Anderson J, Ashworth L, Burrin JM, Appleton D, Binder C, Alberti KG. 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; 285:1233-40, EK Ib
275. Schütt M, Kern W, Krause U, Busch P, Dapp A, Grziwotz R, Mayer I, Rosenbauer J, Wagner C, Zimmermann A, Kerner W, Holl RW. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114:384-8, EK Ib
276. Alto WA, Meyer D, Schneid J, Bryson P, Kindig J. Assuring the accuracy of home glucose monitoring. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15:1-6, EK III
277. Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA* 2006; 295:1688-97, EK IV
278. Bergenstal R, Pearson J, Cembrowski GS, Bina D, Davidson J, List S. Identifying variables associated with inaccurate self-monitoring of blood glucose: proposed guidelines to improve accuracy. *Diabetes Educ* 2000; 26:981-9, EK III
279. Chetty VT, Almulla A, Oduyungbo A, Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HbA1c) levels in Type I diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81:79-87, EK Ia
280. Cooke D, Hurel SJ, Casbard A, Steed L, Walker S, Meredith S, Nunn AJ, Manca A, Sculpher M, Barnard M, Kerr D, Weaver JU, Ahlquist J, Newman SP. Randomized controlled trial to assess the impact of continuous glucose monitoring on HbA(1c) in insulin-treated diabetes (MITRE Study). *Diabet Med* 2009; 26:540-7, EK Ib
281. Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H, Jeandidier N, Nicolino M. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the RealTrend study. *Diabetes Care* 2009; 32:2245-50, EK Ib
282. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, Parkin CG, Wolpert HA, Buckingham BA. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10:377-83, EK Ib
283. Kubiak T, Hermanns N, Schreckling HJ, Kulzer B, Haak T. Assessment of hypoglycaemia awareness using continuous glucose monitoring. *Diabet Med* 2004; 21:487-90, EK III
284. Streja D. Can continuous glucose monitoring provide objective documentation of hypoglycemia unawareness? *Endocr Pract* 2005; 11:83-90, EK III
285. Choudhary P, Geddes J, Freeman JV, Emery CJ, Heller SR, Frier BM. Frequency of biochemical hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes with and without impaired awareness of hypoglycaemia: no identifiable differences using continuous glucose monitoring. *Diabet Med* 2010; 27:666-72, EK III
286. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale
-

- VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes-Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_netzhaut/index_html, 2006, EK IV
287. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_neuro, 2010, EK IV
288. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes - Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen. Version 2.8. <http://www.diabetes.versorgungsleitlinie.de>, 2006, EK IV
289. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Langfassung. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro, 2010
290. Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:930-7, EK Ib
291. Krolewski AS, Laffel LM, Krolewski M, Quinn M, Warram JH. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 332:1251-5, EK III
292. Krolewski M, Eggers PW, Warram JH. Magnitude of end-stage renal disease in IDDM: a 35 year follow-up study. *Kidney Int* 1996; 50:2041-6, EK Ib
293. Orchard TJ, Secrest AM, Miller RG, Costacou T. In the absence of renal disease, 20 year mortality risk in type 1 diabetes is comparable to that of the general population: a report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia* 2010; 53:2312-9, EK Ib
294. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, Waden J, Thorn LM, Makinen VP, Rosengard-Barlund M, Saraheimo M, Hietala K, Heikkila O, Forsblom C. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009; 58:1651-8, EK Ib
295. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643-53
296. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:237-43, EK III
297. White NH, Sun W, Cleary PA, Tamborlane WV, Danis RP, Hainsworth DP, Davis MD. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes* 2010; 59:1244-53, EK Ib
298. Hammes HP, Lemmen KD, Bertram B. Diabetische Retinopathie und Makulopathie. *Diabet Stoffw* 2009; 4:S131-S135, EK IV
299. Moss SE, Klein R, Kessler SD, Richie KA. Comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining severity of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1985; 92:62-7, EK III

-
300. Klein R, Klein BE, Neider MW, Hubbard LD, Meuer SM, Brothers RJ. Diabetic retinopathy as detected using ophthalmoscopy, a nonmydriatic camera and a standard fundus camera. *Ophthalmology* 1985; 92:485-91, EK III
 301. Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, III, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998; 21:143-56, EK IV
 302. Kroll P, Bertram B. Augenfachärztlicher Untersuchungsbogen zur Früherkennung diabetischer Augenerkrankungen. *Z prakt Augenheilkd* 1997; 18:351-62, EK IV
 303. Pirart J, Lauvaux JP, Rey W. Blood sugar and diabetic complications. *N Engl J Med* 1978; 298:1149, EK III
 304. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36:150-4, EK IIb
 305. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, Nuber A, Pozza G, Ward JD. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996; 39:1377-84, IIb
 306. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, Wilson DM, O'Brien PC, Melton LJ, III, Service FJ. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43:817-24, EK IIb
 307. Ziegler D, Gries FA, Muhlen H, Rathmann W, Spuler M, Lessmann F. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The Diacon Multicenter Study Group. *Diabete Metab* 1993; 19:143-51, EK IIb
 308. Lluch I, Hernandez A, Real JT, Morillas C, Tenes S, Sanchez C, Ascaso JF. Cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetic patients with and without peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 42:35-40, EK IIb
 309. Colhoun HM, Francis DP, Rubens MB, Underwood SR, Fuller JH. The association of heart-rate variability with cardiovascular risk factors and coronary artery calcification: a study in type 1 diabetic patients and the general population. *Diabetes Care* 2001; 24:1108-14, EK III
 310. Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis. *N Engl J Med* 2007; 356:820-9, EK IV
 311. Samann A, Tajiyeva O, Muller N, Tschauer T, Hoyer H, Wolf G, Muller UA. Prevalence of the diabetic foot syndrome at the primary care level in Germany: a cross-sectional study. *Diabet Med* 2008; 25:557-63, EK IIb
 312. Leese GP, Reid F, Green V, McAlpine R, Cunningham S, Emslie-Smith AM, Morris AD, McMurray B, Connacher AC. Stratification of foot ulcer risk in patients with diabetes: a population-based study. *Int J Clin Pract* 2006; 60:541-5, EK IIb
 313. Heller G, Günster C, Swart E. Über die Häufigkeit von Amputationen unterer Extremitäten in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130:1689-90, EK III
 314. Allemann S, Saner C, Zwahlen M, Christ ER, Diem P, Stettler C. Long-term cardiovascular and non-cardiovascular mortality in women and men with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 30-year follow-up in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2009; 139:576-83, EK IIb

315. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes - 2010. Diabetes Care 2010; 33:S11-S61
316. Scherbaum WA, Kerner W, (eds.), Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). Diagnostik und Therapie von Herzerkrankungen bei Diabetes mellitus. Evidenzbasierte Leitlinie der DDG. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Herz_Update_2006.pdf, 2006, EK IV