

Therapie des Typ-1-Diabetes

S3-Leitlinie

der

Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)

und der/des

Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin

Deutschen Adipositas Gesellschaft

Deutschen Gesellschaft für Pflegewissenschaften

Verbands der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschlands

diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe

Version 5.0

AWMF-Registernummer: 057-013

Was gibt es Neues?

In die Überarbeitung dieser Leitlinie sind vor allem die technischen Neuentwicklungen in der Behandlung des Typ-1-Diabetes beschrieben und auf ihre Effektivität geprüft worden. Aufgrund der rasanten Entwicklung auf dem Gebiet der Glukosesensoren und - in Verbindung mit Insulinpumpen - der Automatischen Insulin Dosiersysteme (AID) sind Studien zum Langzeit-Outcome verständlicherweise fehlend. Es gibt jedoch eine Vielzahl von Studien und die Erfahrung von Experten und Patienten zu diesem Thema, die den Vorteil dieser Therapieoptionen eindeutig belegen.

Die kontinuierliche Glukosemessung (CGM) ist mittlerweile aufgrund des jederzeit abrufbaren Glukosewertes und der Warnfunktion vor Über- und Unterzucker zum Standard in der Glukoseüberwachung von Menschen mit Typ-1-Diabetes mellitus geworden und damit integraler Bestandteil einer sicheren Therapie unter Vermeidung von Hypoglykämien.

In Bezug auf die Therapieziele in der Behandlung des Typ-1-Diabetes zeigt sich, dass die neuen Messparameter durch kontinuierliche Glukose-Messung (CGM) gut mit dem HbA1c-Wert korrelieren und zunehmend als Parameter für klinische Outcome-Studien Verwendung finden.

Die Vermeidung hoher postprandialer Werte und nächtlicher Hypoglykämien sind wichtige Therapieziele. Aber gerade bei älteren Patienten ist eine Verringerung der Zeit im Zielbereich (Time in Range, TIR) bei Auftreten von häufigen Hypoglykämien gerechtfertigt. Grundsätzlich hat der Sicherheitsaspekt in der Therapieplanung und -führung einen hohen Stellenwert.

In dieser Leitlinie nimmt die Einbeziehung von Menschen mit Typ-1-Diabetes in die Diagnostik und Therapie ihrer Erkrankung einen breiten Raum ein und wird in einem eigenen Kapitel (Partizipative Entscheidungsfindung) ausführlich dargestellt.

Alle bereits in der S3-Leitlinie aus dem Jahr 2018 getroffenen Empfehlungen wurden erneut geprüft, überarbeitet und entsprechen somit der aktuellen Evidenz.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen

- im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung an diagnostischen und therapeutischen Prozeduren beteiligt werden;
- für den Fall, dass die zwischen Patient und Diabetes-Team vereinbarten Therapieziele nicht erreicht werden, über die technischen Hilfen sorgfältig informiert und gegebenenfalls mit diesen Hilfsmitteln (Sensoren, Pumpen, AIDs) versorgt werden;
- über den Nutzen und die Risiken einer Therapieform oder Therapievorgabe sorgfältig informiert werden, damit diese gemeinsam mit dem Diabetes-Team einen bestmöglichen Kompromiss zwischen dem Schutz vor Hypo- und Hyperglykämien und der Vermeidung von Folgeschäden erzielen.

Herausgebende

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

Präsident DDG: Prof. Dr. Andreas Fritsche (2023–2025)

Vom Vorstand der DDG benannte Expertengruppe:

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

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

- Diana Droßel, diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe
- Dr. Stephan Fuchs, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin
- Prof. Dr. Susanne Grundke, Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften
- Dr. Nicola Haller; Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschlands
- Dr. Jens Kröger, diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe
- PD Dr. Barbara Meitner-Schellhaas, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
- Prof. Dr. Claudia Spies, Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
- Dr. Til Uebel, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin
- PD Dr. Susanna Wiegand, Deutsche Adipositas Gesellschaft

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

- ExScimed Consulting Dr. Vladimir Patchev, Eichenau
- Arbeitsgemeinschaft Medizinisch Wissenschaftlicher Fachgesellschaften (AWMF):
Dr. Monika Nothacker, Berlin

Lektorat: Andrea Haring, Berlin

Kapitelautoren

- Schulung und psychosoziale Betreuung: Prof. Dr. Bernhard Kulzer, Bad Mergentheim
- Weitere Therapieformen: Prof. Dr. Barbara Ludwig, Dresden
- **Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie:**

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

Copyright © Deutsche Diabetes Gesellschaft, vertreten durch den jeweiligen Präsidenten

Inhaltsverzeichnis

Herausgebende	3
1 Informationen zu dieser Leitlinie	7
1.1 Hintergrund und Methoden Geltungsbereich und Zweck	7
1.1.1 Ziele und Fragestellung	7
1.1.2 Versorgungsbereich	7
1.1.3 Patienten-Zielgruppe	7
1.1.4 Adressaten der Leitlinie	7
1.1.5 weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	7
1.2 Wichtige Forschungsfragen	8
1.3 Grundlagen der Methodik	11
1.3.1 Empfehlungsgraduierung	12
1.3.2 Gültigkeit der Leitlinie, Zuständigkeit für die Aktualisierung	13
2 Definition und Klassifikation des Typ-1-Diabetes	14
2.1 Definition	14
2.2 Klassifikation	16
3 Therapieziele	19
3.1 Mortalität	19
3.2 Morbidität	21
3.3 HbA1c-Zielwerte	22
3.4 Weitere glykämische Zielwerte	26
3.4.1 Time in Range (TiR) und Time below Range	26
3.4.2 Blutzucker-Zielwerte	28
3.5 Management weiterer Risikofaktoren	28
3.6 Therapieziel Lebensqualität und Teilhabe	32
4 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen	34
4.1 Vorbemerkung, Einleitung und Evidenzgrundlage	34
4.1.1 Partizipative Entscheidungsfindung	34
4.1.2 Sprache ist wichtig	34
4.2 Vereinbarung und kontinuierliche Überprüfung individueller Therapieziele	35
4.3 Risikokommunikation zu Diagnose und Therapieoptionen	38
4.4 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF)	40
4.5 Kontextfaktoren mit Einfluss auf die Erkrankung	40
4.6 Therapieadhärenz	41
5 Therapie des Typ-1-Diabetes	42
5.1 Glukosemonitoring	42
5.1.1 Blutglukoseselbstmessung	42
5.1.2 CGM (rtCGM, kontinuierliche Glukosemessung)	43
5.1.3 Kontinuierliches Glukosemonitoring (rtCGM)	44
5.1.4 CGM und strukturierte individuelle Schulung	47
5.1.5 Hautprobleme bei Geräten zum kontinuierlichen Glukosemonitoring	47

5.1.6	Messgenauigkeit der Geräte zum kontinuierlichen Glukosemonitoring.....	47
5.2	Insulininjektionstherapie	48
5.2.1	Insulintherapie	48
5.2.2	Individueller Insulinbedarf	48
5.2.3	Strategien der Insulintherapie.....	50
5.2.4	Insulinarten	53
5.2.5	Insulinapplikation	56
5.3	Insulinpumpen- und AID-Therapie	61
5.4	Ernährung	71
5.5	Strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme	75
5.5.1	Formen der Diabetesschulung	76
5.5.2	Abgrenzung Schulungs- und Behandlungsprogramm von technischer Einweisung	79
5.6	Psychosoziale Aspekte.....	79
5.6.1	Diabetes-bezogene Belastungen	80
5.6.2	Diabetes-assoziierte psychische Störungen.....	80
6	Therapie in Sondersituationen	83
6.1	Krankenhausaufenthalte.....	83
6.2	Operationen	86
6.3	Orale Antidiabetika bei Typ-1-Diabetes.....	90
6.3.1	Adipositas und Insulinresistenz	90
6.3.2	LADA-Diabetes / GAD-Positivität	90
6.3.3	Metformin, DPP4-Hemmer, GLP-1-Analoga und SGLT-2-Inhibitoren	90
6.4	Therapie bei Reisen	94
6.5	Typ-1-Diabetes im höheren Lebensalter	95
6.6	Typ-1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter	95
6.7	Typ-1-Diabetes in der Schwangerschaft	95
7	Betazell-Ersatztherapie	96
7.1	Hintergrund	96
7.2	Vergleich von Pankreas- und Inseltransplantation	96
7.2.1	Nierentransplantation allein und Insulintherapie	96
7.2.2	Insel- oder Pankreastransplantation allein	97
7.2.3	Simultane Insel- oder Pankreas-Nierentransplantation	98
7.2.4	Insel- oder Pankreastransplantation nach Nierentransplantation	98
7.2.5	Vor- und Nachteile der verschiedenen Betazell-Ersatzverfahren.....	99
7.3	Zukunftsperspektiven des biologischen Betazellersatzes	101
8	Diabetesassoziierte Folgekomplikationen.....	102
8.1	Diabetes und chronische Nierenerkrankung	103
8.2	Retinopathie und Makulaödem.....	104
8.3	Neuropathie und Fußläsionen	105
8.4	Makrovaskuläre Erkrankungen.....	105
8.5	Forschungsbedarf bzgl. aktueller Daten für die Risikoberatung	106
9	Akutkomplikationen	107

9.1	Hypoglykämie	107
9.1.1	Definition/Schweregrade.....	107
9.1.2	Ursachen und Symptome	107
9.1.3	Häufigkeit und Risikofaktoren	108
9.1.4	Morbidität/Mortalität	109
9.1.5	Behandlung der Hypoglykämie.....	110
9.2	Diabetische Ketoazidose	112
9.2.1	Ursachen der diabetischen Ketoazidose	112
9.2.2	Biochemische Definition und Verdachtsdiagnose	112
9.2.3	Symptome.....	113
9.2.4	Laborchemische Diagnostik	113
9.2.5	Schweregrade der diabetischen Ketoazidose	114
9.2.6	Studienergebnisse zur Therapie der diabetischen Ketoazidose	117
9.2.7	Hirnödem bei diabetischer Ketoazidose	118
9.2.8	Früherkennung	118
9.2.9	Klinische Zeichen des Hirnödems	118
9.2.10	Bildgebende Diagnostik.....	118
9.2.11	Therapie des Hirnödems	118
9.3	Hyperosmolares Hyperglykämisches Syndrom.....	118
10	Kontrollen in der Behandlung	120
10.1	Kontrolle der Stoffwechseleinstellung	120
10.2	Kontrolle auf diabetesassoziierte Folgeerkrankungen und begleitende Risikofaktoren ...	123
	Abkürzungsverzeichnis	127
	Tabellenverzeichnis	129
	Literatur	130

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Hintergrund und Methoden Geltungsbereich und Zweck

1.1.1 Ziele und Fragestellung

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 der Einsatz der neuen Diabetestechnologien in Form von Sensoren und automatischen Insulin-Dosiersystemen (AID) beschrieben und bewertet.
2. Die Entscheidung für oder gegen eine Therapie gemeinsam mit Menschen mit Diabetes und dem Behandlungsteam abzuwägen und dann zu treffen (Partizipative Entscheidungsfindung).
3. Informationen zu dem Nutzen aber auch den Risiken einer Stoffwechseleinstellung zu erläutern.
4. Die Lebensqualität und Therapiezufriedenheit von Menschen mit Typ-1-Diabetes zu verbessern.
5. 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.
6. Eine korrekte Behandlung von Akutkomplikationen sicherzustellen und damit das Risiko von Komplikationen aufgrund der Behandlung zu senken.
7. Die adäquate Schulung von Menschen mit Typ-1-Diabetes besonders im ambulanten Bereich stärker zu verankern.

1.1.2 Versorgungsbereich

Innere Medizin, Allgemeinmedizin, Diabetologie

1.1.3 Patienten-Zielgruppe

Patienten mit Typ 1-Diabetes mellitus

1.1.4 Adressaten der Leitlinie

Die 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);
- Pflegende (im OP-Bereich, auf den Stationen oder im Bereich der Diagnostik);
- ambulant oder stationär tätige Diabetesberater.

Darüber hinaus richtet sich die Leitlinie zur Information für Chirurgen, Radiologen sowie übergeordnete Institutionen wie Krankenkassen oder medizinische Dienste.

1.1.5 weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

1.2 Wichtige Forschungsfragen

PICO-Fragen für Aktualisierung der S3 - Leitlinie „Therapie des Typ-1-Diabetes“

3.1.a (Therapieziele)

Korreliert der CGM-abgeleitete Parameter „Time in Range“ mit der Entwicklung diabetesassoziierter Folgeerkrankungen? (Ist „hohe Time in Range“ daher ein gutes Therapieziel?)

P	Erwachsene Patienten mit Typ 1 DM, alle Insulintherapieformen
I	Time in Range „hoch“ (z. B. > 70%)
C	Time in Range „niedrig“ (z. B. < 60 %)
O	(beginnende) mikro- und makroangiopathische diabetesassoziierte Folgeerkrankungen, z. B. Retinopathie

3.2.a (Partizipative Entscheidungsfindung)

Ist die Anwendung der partizipativen Entscheidungsfindung mit einer Verbesserung von Stoffwechselparametern (TIR, Hypoglykämie, HbA1c) und Therapiezufriedenheit verbunden?

P	Erwachsene mit Typ1 DM und schlechter Stoffwechsellage
I	Therapiestrategien bei Typ 1
C	Therapiestrategien bei Typ 1
O	Stoffwechselverbesserung, Hypoglykämie
S	unterschiedliche Setting- und Kontextfaktoren

4.1.a (Glukosemonitoring)

Verbessert der Einsatz von CGM die Stoffwechsellage (HbA1c, Time in Range, Time below Range, Schwere Hypoglykämien) im Vergleich zur Blutzuckerselbstmessung?

P	Erwachsene Patienten mit Typ 1 DM, alle Insulintherapieformen
I	CGM
C	Blutzuckerselbstmessung
O	Stoffwechselverbesserung, Hypo
S	HbA1c, Time in Range, Time below Range, Schwere Hypoglykämien

4.3.a (Insulinpumpen und AID)

Verbessert eine AID-Therapie die Stoffwechselkontrolle im Vergleich zu einer ICT?

P	Erwachsene Patienten mit Typ 1 DM
I	AID-Therapie = Insulinpumpentherapie mit kompatibelem CGM und AID-Algorithmus (Automated insulin delivery, AID-System, Hybrid-Closed-Loop, Advanced-Hybrid-Closed-Loop; NICHT: Abschaltfunktionen, LGS, Low Glucose Suspend, PLGS, Predictive Low Glucose Suspend)
C	ICT/MDI
O	HbA1c, Time in Range, Time below Range, SD/CV, Hypoglykämien, Schwere Hypoglykämien, Ketoazidosen

4.3.b

Verbessert eine AID-Therapie (Insulinpumpe + kompatibles CGM) die Stoffwechselkontrolle im Vergleich zu einer sensorunterstützten Pumpentherapie (Insulinpumpe + pumpenincompatibles CGM)?

P	Erwachsene Patienten mit Typ 1 DM, Insulinpumpentherapie
I	AID-Therapie = Insulinpumpentherapie mit kompatibelem CGM und AID-Algorithmus (Automated insulin delivery, AID-System, Hybrid-Closed-Loop, Advanced-Hybrid-Closed-Loop; NICHT: Abschaltfunktionen, LGS, Low Glucose Suspend, PLGS, Predictive Low Glucose Suspend)
C	Sensorunterstützte Insulinpumpentherapie = „manuelle“ Insulinpumpentherapie mit inkompatiblen CGM (ohne Abschalt- oder AID-Funktionen)
O	HbA1c, Time in Range, Time below Range, SD/CV, Hypoglykämien, Schwere Hypoglykämien, Ketoazidosen

4.3.c

Verbessert eine AID-Therapie die Lebensqualität, oder erleichtert eine AID-Therapie das tägliche Diabetesmanagement?

P	Erwachsene Patienten mit Typ 1 DM
I	AID-Therapie (Automated insulin delivery, AID-System, Hybrid-Closed-Loop, Advanced-Hybrid-Closed-Loop; NICHT: Abschaltfunktionen, LGS, Low Glucose Suspend, PLGS, Predictive Low Glucose Suspend)
C	ICT/MDI oder manuelle Insulinpumpentherapie (ohne Abschaltfunktionen) mit oder ohne CGM
O	Lebensqualität (sämtliche patient reported outcomes, z. B. Diabetesbelastung, Therapiezufriedenheit, Stress, Angst vor Hypoglykämie), Erleichterung des Diabetesmanagements

4.4.a (Ernährung)

Beeinflusst die Berücksichtigung von Fett oder Protein bei der Insulindosierung die Qualität der Diabetesbehandlung?

P	Patienten mit Typ 1 Diabetes
I	Berücksichtigung von Fett/Protein Einheiten zur Berechnung der Insulindosis
C	Nur Kohlenhydrat schätzen zur Berechnung der Insulindosis
O	HbA1c, TiR, Hypoglykämie, Lebensqualität

4.4.b (Ernährung)

Verbessert bei DMT1 und gleichzeitig bestehender Adipositas eine Adipositas-spezifische Ernährungsintervention die glykämische Kontrolle oder das Körpergewicht im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Intervention?

P	Menschen mit DMT1 und Adipositas
I	Ernährungsintervention passend zur Therapie mit und ohne Adipositas, Education
C	Patienten ohne adipositas-spezifische Ernährungsintervention
O	HbA1c, TiR, BMI

5.3.a (Orale Antidiabetika)

Ist der Einsatz von Metformin und/oder GLP-1-Analoga bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus und klinischen Zeichen eines metabolischen Syndroms vorteilhaft in Bezug auf die metabolische Kontrolle oder die Gewichtsentwicklung oder die Lebensqualität?

P	Menschen mit Typ-1-Diabetes mellitus und Adipositas und Insulinresistenz
I	Einsatz von Metformin und/oder GLP-1-Analoga
C	Therapie des Diabetes ausschließlich mit Insulin
O	HbA1c, time-in-range, time-below-range, time-above-range, BMI, Lebensqualität

1.3 Grundlagen der Methodik

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk. Weitere Informationen zur Methodik sind im Leitlinienreport zur S3-Leitlinie „Therapie des Typ-1-Diabetes“ zu finden.

Evidenzklassifizierung

Für die Evidenzbewertung wurde das den bisherigen Leitlinienversionen zugrundeliegende Evidenzbewertungssystem für die unverändert bestätigten Empfehlungen beibehalten. Dieses System wird als „Evidenzniveau DDG“ geführt:

Tabelle 1: Bewertung der publizierten Literatur gemäß ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen (Evidenzniveau DDG)

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

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

Für die Version 5 (2023) neu aufgenommene Literatur wurde das Evidenzbewertungssystem nach Oxford (Version 2009) – siehe Tabelle 2 – benutzt sowie für einzelnen Fragestellungen eine GRADE-Bewertung durchgeführt. Details dazu sind im Leitlinienreport zu finden.

Tabelle 2: Evidenzklassifikation nach Oxford 2009

Evidenzempfehlungen für therapeutische Studien	
1a	Systematische Reviews von randomisierten kontrollierten Studien (RCT)
1b	Individuelle RCT
1c	Alles-oder-nichts-Untersuchungen
2a	Systematische Reviews von Kohortenstudien
2b	Individuelle Kohortenstudien, einschl. RCT niedriger Qualität
2c	Outcomes research; ökologische Studien
3a	Systematische Reviews von Fall-Kontroll-Studien
3b	Individuelle Fall-Kontroll-Studien
4	Fallberichte oder -serien; Kohortenstudien niedriger Qualität
5	Expertenmeinung ohne eindeutige kritische Bewertung

1.3.1 Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 3: Empfehlungsgraduierung

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

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

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

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

1.3.2 Gültigkeit der Leitlinie, Zuständigkeit für die Aktualisierung

Die Leitlinie ist von 09/2023 bis 09/2028 gültig. Ergeben sich in diesem Zeitraum wissenschaftlich und klinisch relevante Erkenntnisse, die die Therapieempfehlungen dieser Leitlinie in Frage stellen, widerlegen oder überflüssig machen, werden kurzfristig entsprechende Informationen durch die Herausgeber erstellt.

Anfragen zum Inhalt der Leitlinie, sowie Anregungen und Kommentare bitte an:

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

2 Definition und Klassifikation des Typ-1-Diabetes

2.1 Definition

Die weltweite Prävalenz eines Typ-1-Diabetes liegt nach aktuellen Schätzungen des kürzlich gestarteten Type 1 Diabetes Index Project (Daten aus 201 Ländern, www.t1dindex.org) aus dem Jahr 2022 bei 8,4 Millionen diagnostizierten Fällen [Gregory 2022], Addiert man die geschätzten nicht-diagnostizierten Fälle hinzu, ergibt sich eine Prävalenz von 12,17 Millionen Fällen weltweit. Das mediane Alter bei Diagnose liegt bei 29 (Inter-Quartile range 34) Jahren, die Inzidenz bei 510000 Fällen/Jahr. Die Schätzungen ergeben dabei, dass 62% der neu diagnostizierten Fälle eines Typ-1-Diabetes dabei bei Menschen im Alter von > 20 Jahren auftreten. Die weltweite Prävalenz wird im Jahre 2040 Schätzungen zufolge um 60-107% höher liegen, bei ca. 13.5-17,4 Millionen Fällen, wobei der relativ höchste Anstieg in Ländern mit geringem und geringem bis mittleren Bruttosozialprodukt erwartet wird.

Deutsche Prävalenzschätzungen auf der Basis von Daten für Kinder und Jugendliche zwischen 0 und 19 Jahren für den Zeitraum 2002 –2020 gehen von einem jährlichen Anstieg von 2,9% (95%-KI: 2,7–3,1) aus. Ebenfalls auf dem bundesweiten DPV-Register basierende Daten zeigen, dass der frühere deutliche T1D-Prävalenzanstieg im Zeitraum von 2002 bis 2020 abgeflacht ist und dass die Prävalenz seit 2014 nur in der Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen angestiegen ist [Buchmann 2023]. Die bundesweite Inzidenz des Typ-1-Diabetes bei Erwachsenen lag 2014 bis 2016 bei 6,1 pro 100.000 Personenjahre und hier bei Frauen etwas niedriger als bei Männern. Jährlich erkranken circa 4.150 Erwachsene neu an Typ-1-Diabetes. Die Prävalenz des Typ-1-Diabetes bei Erwachsenen wurde 2016 auf 493 pro 100.000 Personen geschätzt, bei Frauen mit 445, bei Männern mit 544 pro 100.000. Insgesamt waren 2016 etwa 341.000 Erwachsene von einem Typ-1-Diabetes betroffen. [Rosenbauer 2019].

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

1. Typ-1-Diabetes (in Folge einer autoimmunen Beta-Zell-Destruktion, welche in der Regel zu einem absoluten Mangel an dem Hormon Insulin führt) Subform: idiopathisch;
2. Typ-2-Diabetes (aufgrund eines nicht-autoimmun-vermittelten progressiven Verlusts der Insulinsekretion der Beta-Zelle, häufig vor dem Hintergrund einer Insulinresistenz)
3. spezifische Diabetes-Typen anderer Ursache (monogene Diabetessyndrome, Erkrankungen des exokrinen Pankreas (z.B. Zystische Fibrose, Pankreatitis), Medikamenten- oder Chemikalien-induziert. (z.B. durch Glukokortikoide, oder nach Organtransplantation, Endokrinopathien und weitere
4. Gestationsdiabetes (erstmalig in der Schwangerschaft im 2. oder 3. Trimenon diagnostizierte Glukosetoleranzstörung die nicht schon offensichtlich vor der Schwangerschaft bestanden hat).

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

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

Seit 2015 hat sich die neue Stadieneinteilung des Typ-1-Diabetes der ADA etabliert, die es ermöglicht, bereits vor dem Auftreten einer Hyperglykämie, also präsymptomatisch, die Diagnose Typ-1-Diabetes zu stellen [Insel 2015 EK IV/LoE 4]:

Das Stadium 1 ist definiert als Nachweis von mindestens zwei persistierenden Autoantikörpern und Normoglykämie.

Das Stadium 2 ist definiert als Nachweis von in der Regel („usually“) zwei Autoantikörpern plus Dysglykämie, also Nachweis entweder einer gestörten Glukosetoleranz oder gestörten Nüchternglukose (FPG 100-125 mg/dl (5,6-7 mmol/l)) oder HbA1c-Werte zwischen 5,7 und 6,4% (39-47 mmol/mol)).

Das Stadium 3 des Typ-1-Diabetes ist charakterisiert durch eine Hyperglykämie entsprechend der Glukosekriterien für einen Diabetes [American Diabetes Association 2018 EK IV]. Die Glykämiekriterien für die Diagnose Diabetes sind folgende: 1) Nüchtern-Plasmaglukose ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l), dabei ist der Nüchternzustand definiert als eine mindestens 8-stündige Phase ohne Kalorienaufnahme ODER 2) 2-h- postprandiale Plasmaglukose von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) im Rahmen eines OGTT mit 75 g in Wasser gelöster Glukose und vorschriftsmäßiger Anwendung nach den WHO-Standards ODER 3) HbA1c-Wert $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol), wobei die HbA1c-Test-Methode den NGSP-Kriterien entsprechen und auf den DCCT Assay standardisiert sein sollte ODER 4) ein zufälliger Plasma-Glukose-Wert ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) mit klassischen Symptomen einer Hyperglykämie [American Diabetes Association 2018 EK IV].

Tabelle 4: Stadien-Einteilung des Typ-1-Diabetes [American Diabetes Association 2017 EK IV]

Typ-1-Diabetes	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
Charakteristika	<ul style="list-style-type: none"> • Insel-Autoimmunität • Normoglykämie • präsymptomatisch 	<ul style="list-style-type: none"> • Insel-Autoimmunität • Dysglykämie • präsymptomatisch 	<ul style="list-style-type: none"> • Insel-Autoimmunität • Hyperglykämie • symptomatisch
Diagnostische Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple Insel-Auto-AK • keine IFG oder IGT 	<ul style="list-style-type: none"> • Insel-Auto-AK (in der Regel multiple AK) • Dysglykämie: IFG und/oder IGT • FBG 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) • 2-h-PG 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l) • HbA1c 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol) oder $\geq 10\%$ Anstieg des HbA1c 	<ul style="list-style-type: none"> • Insel-Auto-AK können nicht mehr nachweisbar sein • Diabetes diagnostiziert über die Standardkriterien

FPG: Nüchtern-Plasmaglukose, IFG: impaired fasting glucose, IGT: Impaired glucose tolerance, 2-h-PG: 2-h-Plasma glucose

Die Definition des Typ-1-Diabetes schließt auch Patienten ein, die zunächst klinisch häufig als Typ-2-Diabetes diagnostiziert werden und dann entweder bei Diagnosestellung oder erst viele Jahre später auf Grund eines positiven Insel-Autoantikörpers die Diagnose „LADA“ (Latent Autoimmune Diabetes in the Adults) erhalten. Der Begriff LADA ist explizit keine eigenständige diagnostische Entität. Die wissenschaftliche Debatte darüber, ob man Patienten mit einem langsam progredienten autoimmunen Diabetes diagnostisch besser mit dem Begriff Typ-1-Diabetes oder LADA beschreibt, besteht jedoch weiterhin. Für die Praxis ist allein wichtig, dass die Zuschreibung LADA die Aufmerksamkeit der Behandler schärft, dass bei diesen Patienten mit einem progredienten Insulindefizit zu rechnen ist, das über einen Zeitraum von wenigen Monate bis mehreren Jahren zu einem absoluten Insulinmangel führen wird. Patienten mit LADA findet man etwa 3 x häufiger als klassische Patienten mit Typ-1-Diabetes im mittleren Lebensalter [Hawa 2013 EK III LoE 3]. In der bislang größten europäischen Studie Action LADA 7 fanden sich bei 9,7% aller in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung untersuchten Patienten zwischen 30 und 70 Jahren (n = 6 156) Inselantikörper, davon bei 8,8% lediglich GADA und

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

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

2.2 Klassifikation

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

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

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

Die Bestimmung von Insel-Zell-Antikörpern (ICA) wird nicht mehr empfohlen, da sie durch die antigenspezifischen Antikörper IAA, GADA, IA-2A und ZnTP-AK abgelöst worden sind, und zudem auch unspezifische Befunde liefern. Die Diagnose eines Typ-1-Diabetes wird bei Nachweis eines oder mehrerer dieser Autoantikörper gestellt. Mindestens einer dieser Autoantikörper ist bei Diagnosestellung im Stadium 3, also bei gleichzeitig bestehender Hyperglykämie bei 85-90% der Patienten nachweisbar. Das bedeutet, andersherum betrachtet, dass bis zu 15% der Patienten mit einem klinischen Phänotyp eines Typ-1-Diabetes keine Zeichen einer Insel-Autoimmunität aufweisen und deshalb dann häufig als nicht-autoimmun oder idiopathischer (siehe nächster Abschnitt) klassifiziert werden [Patel 2021]. Weil aber die Möglichkeit besteht, dass bei dieser Zuordnung Patienten mit autoimmunem Typ-1-Diabetes übersehen werden, die vor aber nicht mehr bei Diagnose-Stellung Insel-Autoantikörper positiv waren, bleibt die diagnostische Zuordnung zu einem nicht-autoimmunem oder idiopathischen Typ-1-Diabetes in einigen Fällen zweifelhaft.

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

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

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

2.2.2 Idiopathischer Typ-1-Diabetes

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

2.2.3 Immun-Checkpoint-Inhibitoren-induzierter Typ-1-Diabetes (ICI-T1D)

Unter dem zunehmenden Gebrauch moderner Immuntherapien zur Behandlung von Krebsleiden, insbesondere Checkpoint-Inhibitoren, die den Pathway des programmed cell death protein 1/programmiertes cell death ligand 1 blockieren, kann es als schwerwiegende Nebenwirkung zu einem fulminanten Typ-1-Diabetes kommen der mit einer DKA und einem nicht mehr nachweisbaren C-Peptid Spiegel einhergehen kann. Daten aus der Optum's Clinformatics Data Mart database zeigen für zwischen 2017 und 2020 mit Immune-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) behandelten Patienten eine Häufigkeit des ICI-T1D von 0,86% (261 von 30337). Ein geringeres Alter (HR 1,19 für jedes 5-Jahres-Intervall, 95% CI 1,13-1,25) sowie ein vorbestehender Diabetes (nicht Typ-1-Diabetes) waren dabei mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines ICI-T1D (HR 4,48, 95% CI 3.45-5.83) assoziiert [Chen 2022].

2.2.4 Heterogenität des Typ-1-Diabetes

Die korrekte Diagnosestellung Typ-1-Diabetes ist häufig schwierig bei Patienten die klinisch sowohl Charakteristika eines Typ-1-Diabetes als auch eines Typ-2-Diabetes aufweisen. Mit Ausnahme derjenigen Patienten, die bereits klinisch mit hoher Wahrscheinlichkeit einem T1D Diabetes zugeordnet werden können (ungewollter Gewichtsverlust, DKA, sehr hohe Glukose, z.B. > 300 mg/dl) steigt das Risiko für eine Fehlklassifikation mit uneindeutigem metabolischen Phänotyp an. So werden > 40% jener Patienten die einen Typ-1-Diabetes nach dem 30. Lebensjahr entwickeln als Typ-2-Diabetes (fehl)klassifiziert [Thomas 2019]. Während zur diagnostischen Einordnung die Bestimmung Diabetes-Autoantikörpern und des C-Peptids (besser: C-Peptid/Glukose-Ratio, siehe auch weiter unten) weiterhelfen, ist zur klinisch zunächst viel wichtigeren Frage mit welcher Therapie (Insulin) bei Diagnosestellung behandelt werden muss, die Bestimmung des C-Peptids (C-Peptid/Glukose-Ratio) essentiell. Bei klinischen Zeichen für einen Typ-1-Diabetes ist der Nachweis von mindestens einem Diabetes-Auto-AK (IA-2A, GADA, Zink-TP) hoch prädiktiv für einen Typ-1-Diabetes. Andererseits können niedrig-titrige GADA bei Menschen mit klinischen Merkmalen eines Typ-2-Diabetes gemessen werden, die nicht spezifisch für Typ-1-Diabetes (falsch-positiv) und/oder nur transient detektierbar sind. Bei wiederum 5-10% der Menschen kaukasischen Ursprungs mit Typ-1-Diabetes sind keine Diabetes-Auto-AK bei Diagnosestellung detektierbar. Das bedeutet, dass bei klinischem V.a. auf einen Typ-1-Diabetes, insbesondere bei Patienten < 35 Jahre keinesfalls wegen eines negativen Autoantikörper-Befundes ein Typ-1-Diabetes ausgeschlossen werden darf.

In Ermangelung von RCTs, in welchen diagnostische Verfahren zur Differenzierung zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes bezüglich eines spezifisch definierten outcomes getestet werden, sind Empfehlungen zum diagnostischem Procedere (noch) nicht leitlinien-fähig, da Evidenzen fehlen. Unterhalb des Leitlinien-Levels gibt es einen aktuellen Consensus-Report der ADA und der EASD, der Vorschläge zum diagnostischen Gang bei V.a. Typ-1-Diabetes diskutiert [Holt 2021]. Demnach wird bei erwachsenen Patienten mit V.a. Typ-1-Diabetes bei Nachweis von Diabetes-Auto-AK wie oben bereits ausgeführt, die Diagnose Typ-1-Diabetes gestellt. Bei Patienten mit negativen Auto-AK und < 35 Jahre ohne

klinische Zeichen eines monogenen Diabetes (ein Elternteil mit Diabetes, HbA1c < 58 mmol/l (<7,5%), spezifische Charakteristika eines monogenen Diabetes) und ohne klinische Zeichen eines Typ-2-Diabetes wird die Diagnose Typ-1-Diabetes gestellt. Bei Patienten mit negativen Auto-AK und < 35 Jahre ohne klinische Zeichen eines monogenen Diabetes (ein Elternteil mit Diabetes, HbA1c < 58 mmol/l (<7,5%), spezifische Charakteristika eines monogenen Diabetes) und mit klinischen Zeichen eines Typ-2-Diabetes (BMI > 25 kg/m², kein Gewichtsverlust, keine DKA, keine ausgeprägte Hyperglykämie) wird die genaue Zuordnung zu Typ-1- und Typ-2-Diabetes zunächst offen gelassen ("unclear classification") und dazu geraten eine klinische Entscheidung zu treffen ob eine nicht-insulin-basierte Therapie erwogen werden kann. Der gleiche Vorschlag wird für Patienten mit negativen Auto-AK und > 35 Jahre gemacht. Eine C-Peptid-Messung wird nur bei Patienten unter Insulintherapie und erst nach > 3 Jahren vorgeschlagen, die dann je nach Ergebnis eine diagnostische Zuordnung erlauben soll (< 200 pmol/l: Typ-1-Diabetes; 200-600 pmol/l: unbestimmte Zuordnung, > 600 pmol/l: Typ-2-Diabetes) [Holt 2021].

In Abweichung und in Ergänzung zum oben diskutierten diagnostischen Gang kann anstatt einer alleinigen C-Peptid-Messung eine C-Peptid/Glukose-Ratio-(CGR) Messung bereits bei Diagnosestellung vorgenommen werden um damit besser begründet die Entscheidung treffen zu können, ob eine Insulintherapie notwendig ist. Der C-Peptid-Spiegel wird sinnvollerweise auf die Glukose adjustiert, da der C-Peptid-Spiegel eng mit dem Glukosespiegel korreliert. Bei einer CGR von < 2 (pmol/l)/glucose (mg/dl) liegt ein Insulindefizit vor, je niedriger die CGR <2 (pmol/l)/glucose (mg/dl) desto eher ist eine intensivierte Insulintherapie notwendig [Fritsche 2022] .

Zudem korreliert dieser CGR von < 2 mit der aus der bekannten Ahlqvist-Subtypisierung des Typ-2-Diabetes definierten SIDD-Subgruppe (Severe insulin deficient diabetes), die hierfür die C-Peptid-Glukose-basierte HOMA2B Messung verwendet hat [Ahlqvist 2018]. Zu beachten ist, dass bei Bestimmung der CGR die geschätzte GFR mindestens 50 ml/min betragen muss, da C-Peptid renal eliminiert wird und bei einer höhergradigen CKD die C-Peptidspiegel falsch zu hoch liegen können. Ebenso kann es bei Glukose-Werten > 250 mg/dl wegen der Glukose-Lipotoxizität zu niedrigen GCR-Werten kommen, die diagnostisch nicht sicher gewertet werden können. Eine CGR-Bestimmung ist deshalb nach Stoffwechsel-Rekompensation sinnvoll bzw. zu wiederholen.

Auch zur Charakterisierung der klinischen Präsentation des Typ-1-Diabetes bei Diagnosestellung im Stadium 3 und zur Subtypisierung bei Kindern, Jugendlichen und Adoleszenten im Alter von < 20 Jahren liegen neue Befunde vor. Ähnlich der Fortschritte hin zu einer Präzisionsmedizin im Bereich der Diabetes-Diagnostik und Therapie im Erwachsenen-Alter, haben Achenbach et al. in einer multivariablen Klassifizierungs- und Regression-Tree (CART) Analyse unter Verwendung der Split-Parameter Alter, HbA1c, BMI und Auto-Antikörper-Befunden bei 1192 Patienten mit neu-diagnostiziertem Diabetes aus der DiMelli-Kohorte 10 Subtypen klassifiziert [Achenbach 2022]. Diese umfassen 7 autoantikörper-positive und 3 Autoantikörper-negative Subtypen, die sich hinsichtlich ihrer C-Peptid-Konzentrationen, genetischer Risikomarker für einen Typ 1-Diabetes, Inflammations-Markern, Insulintherapie, familiärer Diabetesbelastung, Insulinsensitivität und Insulinautoimmunität substantiell unterscheiden. Eine der drei auto-antikörpernegativen Subgruppen hatte dabei typische Charakteristika eines Typ-1-Diabetes. Die Robustheit des Klassifizierungsmodells wurde in einer prognostischen Kohorte aus dem DPV-Register (n = 2722) überprüft. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich je nach Subtypen die glykämische Kontrolle (HbA1c-Werte) dauerhaft über ein mittleres follow-up von 7 Jahren signifikant unterschieden war [Achenbach 2022].

3 Therapieziele

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>3-1</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen Therapieziele in Bezug auf die glykämische Kontrolle und auf weitere Risikofaktoren sowie übergeordnete Therapieziele stets individuell im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung diskutiert und vereinbart werden.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	A

Die Therapie des Typ-1-Diabetes zielt darauf ab, die immer noch vorhandene Exzessmortalität zu senken. Weitere wichtige übergeordnete Therapieziele sind:

- Erhalt von subjektiv empfundener guter Lebensqualität und von beruflicher und gesellschaftlicher Teilhabe, einschließlich barrierefreier Hilfsmittel und Technologien,
- Zufriedenheit mit bzw. Akzeptanz des eingesetzten Therapieregimes,
- Reduktion des Risikos für die Entstehung mikroangiopathischer (z. B. Retinopathie, Nephropathie) und anderer diabetesassoziierter Folgeerkrankungen (z. B. Neuropathie, beschleunigte Makroangiopathie),
- Vermeidung von Akutkomplikationen wie Hypoglykämien, insbesondere schweren Hypoglykämien mit Bewusstlosigkeit oder Fremdhilfe, und Vermeidung schwerer Hyperglykämien, insbesondere mit Ketoazidose oder Coma diabeticum,
- Reduktion bzw. Vermeidung einer Adipositas,
- Insgesamt eine möglichst stabile Stoffwechsellage mit geringer glykämischer Variabilität,
- Optimierung weiterer prognostisch wichtiger Risikofaktoren wie chronische Nieren- oder Herzinsuffizienz, Raucherstatus, Bluthochdruck und Hyperlipidämie.

Das Erreichen von Therapiezielen bedeutet für Menschen mit Diabetes zum Teil vermehrte Anstrengungen, erhöhten Therapieaufwand und kann auch Risiken mit sich bringen. Sämtliche Therapieziele sind daher individuell mit den Betroffenen abzustimmen. Gerade bei derart bedeutenden Entscheidungen sollen die Grundsätze der partizipativen Entscheidungsfindung zur Anwendung kommen. Sowohl der objektivierbare Behandlungserfolg als auch die subjektiv empfundene Lebensqualität sind zu berücksichtigen. Die Folgen krankheitsbezogener Belastung wie z. B. Depression und Angststörungen können sich negativ auf den Behandlungserfolg auswirken.

3.1 Mortalität

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>3-2</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen darüber aufgeklärt werden, dass die in früheren Arbeiten stark erhöhte Exzessmortalität in den letzten Jahren deutlich abgenommen hat, insbesondere wenn keine Makroalbuminurie vorliegt.</p>	A

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 3-2

Eines der wesentlichen Therapieziele bei Typ-1-Diabetes ist eine Reduktion der Mortalität, im Idealfall auf die Mortalität der stoffwechselgesunden Population. Ältere Daten weisen auf eine deutlich höhere Mortalität bei Typ-1-Diabetes hin, insbesondere bei jüngeren Menschen mit Typ-1-Diabetes. Ursächlich sind v. a. chronische und akute Diabeteskomplikationen sowie Unfälle. Mit steigendem Alter gleichen sich die Sterberaten zwischen Menschen mit und ohne Diabetes an [Robert Koch-Institut 2022 EK IV].

Die Literatur zur Mortalität bei Typ-1-Diabetes ist begrenzt. Vollständige Registerdaten, die Rückschlüsse auf die Mortalität zulassen, liegen aus dem deutschsprachigen Raum nicht vor. Auch werden häufig Daten zu Typ-1- und Typ-2-Diabetes gemeinsam berichtet, oder es werden Daten für Typ-2-Diabetes auf andere Diabetesformen extrapoliert, obwohl es sich um deutlich unterschiedliche Krankheitsbilder handelt.

Als Quelle zur Mortalität wird daher meist das hochwertige und umfassende schwedische Diabetesregister herangezogen. Verschiedenste Auswertungen der Daten mehrerer zehntausend Menschen mit Typ-1-Diabetes wurden publiziert. Naturgemäß beziehen sich diese stets auf die Folgen älterer Therapiestrategien. Im Jahr 2014 wurden z. B. fast 34.000 Menschen mit Typ-1 Diabetes mit rund 170.000 alters- und geschlechts-abgestimmten Kontrollpersonen verglichen [Lind 2014 EK II]. Sie waren im Schnitt 35,8 Jahre alt, wiesen eine Erkrankungsdauer von durchschnittlich 20,4 Jahren auf und wurden etwa 8,3 Jahre nachbeobachtet. Im Untersuchungszeitraum von rund 30 Jahren starben 8 Prozent der Menschen mit Typ-1-Diabetes (2.701 Menschen), und 2,9 Prozent der Kontrollpersonen (4.835 Menschen). Das Risiko, an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung zu sterben, lag dabei in der Typ-1-Diabetes-Gruppe dreimal höher bei 2,7 versus 0,9 Prozent. Mit fortschreitendem Lebensalter der Patienten wurde dieses zusätzliche Risiko immer kleiner. Insgesamt lag die Gesamtmortalität umso höher, je schlechter der Blutzuckerspiegel war. Bei einem HbA_{1c}-Wert von über 9,7 % war das Sterberisiko um den Faktor 8,51 erhöht, bei Werten von 8,8 bis 9,6 % um den Faktor 3,65 und bei Werten von 7,9 bis 8,7 % um den Faktor 3,11. Aber auch bei niedrigeren HbA_{1c}-Werten von 7,0 bis 7,8 % lag die Sterblichkeit 2,38-mal höher und bei Werten von unter 7,0 % noch 2,36-mal höher als in der Kontrollgruppe.

Neben der Mortalität durch diabetesassoziierte Spätkomplikationen darf auch die Sterblichkeit durch akute Komplikationen wie Ketoazidosen und schwere Unterzuckerungen nicht unterschätzt werden. In der DCCT-Studie waren diese für insgesamt 132 Todesfälle verantwortlich, das waren 14,5 Prozent aller Diabetes-bezogenen Todesfälle. [Lind 2014 EK II]

In den letzten Jahren bis Jahrzehnten hat sich die Mortalität bei Typ-1-Diabetes erheblich reduziert. In der erwähnten schwedischen Kohorte wurde auch festgestellt, dass das Mortalitätsrisiko bei Typ-1-Diabetes in der Zeit von 1998 bis 2012 deutlich rückläufig war [GBD 2019 Diabetes Mortality Collaborators 2022 EK III; Rawshani 2017 EK III]. Die Ursachen hierfür sind vermutlich multikausal, ein Zusammenhang mit der verbesserten glykämischen Stoffwechsellage und der Kontrolle weiterer Risikofaktoren im Untersuchungszeitraum und in den Jahrzehnten zuvor darf jedoch vermutet werden.

Bereits in der DCCT-Studie konnte gezeigt werden, dass eine intensiviertere Insulintherapie zu weniger Mikro- und Makroalbuminurie führte [de Boer 2014 EK III], dem wichtigsten Risikofaktor für Mortalität und kardiovaskuläre Erkrankungen. Menschen mit Typ-1-Diabetes und normaler Nierenfunktion scheinen mittlerweile eine nahezu normale Lebenserwartung zu haben [Groop 2009 EK III; Orchard 2010 EK III]. Dennoch fehlt bis heute ein methodisch zweifelsfreier Nachweis, dass eine verbesserte Stoffwechsellage die Exzessmortalität bei Typ-1-Diabetes tatsächlich senkt.

3.2 Morbidität

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>3-3</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes sollten über die Bedeutung diabetesassoziierter Folgeerkrankungen und über ihre Beeinflussbarkeit aufgeklärt werden, um die Vor- und Nachteile einer intensivierten Insulin-Therapie und deren Therapieziele abwägen zu können.</p>	<p>B</p>

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 3-3

Ein zentrales Therapieziel bei Typ-1-Diabetes ist die Prävention diabetesassoziierter Folgeerkrankungen. Diese sind v. a. Nephropathie, Retinopathie, Neuropathien und Makroangiopathien. Gravierende Folgeschädigungen wie eine Amputation, Erblindung oder terminale Niereninsuffizienz sind selten und betreffen ≤ 2 Prozent der über 60-jährigen Menschen mit Typ-1-Diabetes, bei unter 60-Jährigen kommen sie in $\leq 1\%$ (terminale Niereninsuffizienz) bzw. $\leq 0,5\%$ vor (Amputation, Erblindung). Häufige mit Typ-1-Diabetes assoziierte Erkrankungen [Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme 2019] sind hingegen Nephropathien (18%), Retinopathien (23%) und Neuropathien.

Die Vorbeugung sollte daher umfassend sein und sowohl die Primärprävention als auch die Sekundär- und Tertiärprävention beinhalten.

- Primärprävention: Vermeidung der Entstehung diabetesassoziierter Folgeerkrankungen,
- Sekundärprävention: Maßnahmen, die im Frühstadium diabetesassoziierter Folgeerkrankungen deren Fortschreiten verlangsamen oder dies sogar aufhalten,
- Tertiärprävention: Maßnahmen, die bei fortgeschrittenen Folgeerkrankungen die bestmögliche Lebensqualität und Teilhabe zum Ziel haben.

Die Riskofaktoren für die Entstehung und die Progression diabetesassoziierter Folgeerkrankungen sind nur zum Teil beeinflussbar. Beispiele für nicht beeinflussbare Riskofaktoren sind das Lebensalter, die Diabetesdauer oder eine genetische Prädisposition. Im Gegensatz hierzu können Riskofaktoren wie die glykämische Stoffwechsellage, arterielle Hypertonie, LDL-Cholesterin oder Rauchen günstig beeinflusst werden.

Die Aufklärung über mögliche oder bestehende Folgeerkrankungen, therapeutische Optionen und die Größe der zu erwartenden Effekte sollte sensibel und dem Einzelfall angepasst erfolgen.

Weitere Informationen zu einzelnen Folgeerkrankungen siehe Kapitel 8 Diabetesassozierte Folgekomplikationen, zu einzelnen Riskofaktoren bzw. Therapiezielen siehe das vorliegende Kapitel.

3.3 HbA1c-Zielwerte

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>3-4</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes soll ein individueller HbA1c-Zielwert vereinbart werden, wobei u. a. folgende Faktoren abzuwägen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risiko für Hypo- und Hyperglykämien und deren Folgen, • erwartbare Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Akut- und Folgekomplikationen, • Patientenpräferenz und Möglichkeiten des Patienten zur Therapieadhärenz, • Bestehende diabetesassoziierte Folgeerkrankungen oder Komorbiditäten, • Alter und Lebenserwartung, • Erkrankungsdauer. <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	A
<p>3-5</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen neben dem Nutzen auch über die Gefahren strenger glykämischer Zielwerte aufgeklärt werden, insbesondere über das Risiko für Hypoglykämien und mögliche Folgen (z. B. Unfälle). Diese Aufklärung soll in verständlichen Worten und ergebnisoffen geschehen.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	A
<p>3-6</p> <p>Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes sollte ein HbA1c-Wert $\leq 7,5\%$ (≤ 58 mmol/mol) angestrebt werden, solange keine problematischen Hypoglykämien auftreten.</p> <p><i>[American Diabetes Association 2017 EK IV; National Institute for Health and Clinical Excellence 2015 EK IV]</i></p>	B
<p>3-7</p> <p>Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes kann ein HbA1c-Wert $\leq 6,5\%$ (≤ 48 mmol/mol) angestrebt werden, falls ein niedriges intrinsisches Hypoglykämierisiko besteht (z. B. neumanifestierter Typ-1-Diabetes, geringe glykämische Variabilität).</p> <p><i>[American Diabetes Association 2017 EK IV; National Institute for Health and Clinical Excellence 2015 EK IV]</i></p>	0

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>3-8</p> <p>Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes sollte ein weniger strenger HbA1c-Wert < 8,5% (69 mmol/mol) angestrebt werden, z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • falls die Therapiesicherheit nicht gewährleistet werden kann, • falls gehäuft schwere Hypoglykämien aufgetreten sind, • falls extensive Komorbiditäten oder fortgeschrittene makrovaskuläre Komplikationen vorliegen. <p><i>[American Diabetes Association 2017 EK IV; National Institute for Health and Clinical Excellence 2015 EK IV]</i></p>	B
<p>3-9</p> <p>Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes ist ab einem HbA1c-Wert > 9% (75 mmol/mol) von eingeschränktem Wohlbefinden mit Symptomen der Hyperglykämie und Polyurie und einem deutlich gesteigerten Risiko für Folgeerkrankungen auszugehen.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	Statement
<p>3-10</p> <p>Bei hohen HbA1c-Ausgangswerten (> 9 % bzw. 75 mmol/mol) sind auch kleine Verbesserungen des HbA1c-Werts von großer klinischer Bedeutung, da bei höheren HbA1c-Werten das Risiko für Folgeerkrankungen nicht linear, sondern exponentiell ansteigt.</p>	Statement
<p>3-11</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und schweren Hypoglykämien sollte das HbA1c-Ziel angehoben werden. Nach Behebung der Ursachen und Sistieren der schweren Hypoglykämien sollte das HbA1c-Ziel wieder gesenkt werden.</p> <p><i>[DCCT Research Group 1993 EK Ib; Fanelli 1993 EK IIb; Fritsche 2001 EK IIb]</i></p>	B
<p>3-12</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und geringer Lebenserwartung oder bedeutenden Komorbiditäten kann Symptomfreiheit als alleiniges Therapieziel erwogen werden.</p> <p><i>[Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) 2017, EK IV]</i></p>	0

Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 3-4 bis 3-12

Die Autoren der Leitiniengruppe fanden keine neuen Studien, die Anlass gegeben hätten, die HbA1c-Zielempfehlungen der letzten S3-Leitlinie (2. Auflage, 2018) zu verändern.

Der HbA1c-Wert wird laborchemisch bestimmt und korreliert mit dem mittleren Blutzuckerspiegel der letzten drei Monate mit Schwerpunkt auf den letzten 6-8 Wochen. Ein hoher HbA1c-Wert weist auf

eine dekompensierte Stoffwechsellage hin, während ein HbA1c-Wert im Zielbereich nicht zwingend auf eine gute Stoffwechsellage schließen lässt (dieser kann durch häufige Hypoglykämien „erkauft“ sein oder mit starken Glukoseschwankungen einhergehen).

Der HbA1c-Wert erlaubt keine Aussagen über die Stabilität oder Instabilität der Stoffwechsellage. Die glykämische Stoffwechsellage eines Menschen mit Typ-1-Diabetes kann nur in der Zusammenschau von HbA1c-Wert und gespeicherten Blutzucker- bzw. idealerweise CGM-Daten erfasst werden. Aus CGM-Daten errechnete „eHbA1c“-Werte sind aufgrund der fehlenden Studienlage nicht dazu geeignet, die Labor-HbA1c-Messung zu ersetzen (z. B. Glucose Management Indicator, GMI).

HbA1c-Zielwert individuell festlegen

Der individuelle HbA1c-Zielwert soll nach den Grundsätzen der partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient vereinbart werden. Dabei sollen die folgenden Aspekte besprochen und gegeneinander abgewogen werden:

- Der Nutzen hinsichtlich der Reduktion von Folgekomplikationen,
- das Risiko z. B. für schwere Hypoglykämien und damit potentiell verbundene Folgen (z. B. Krankenhauseinweisungen, Unfälle), und
- die individuellen Möglichkeiten bzgl. Therapieaufwand und Therapieadhärenz.

Es ist die Aufgabe der Behandler, den HbA1c-Zielwert mit den Betroffenen individuell zu diskutieren und im Einverständnis festzulegen. Es gilt einen guten Kompromiss zu finden zwischen den Vorteilen, die niedrige Stoffwechselziele insbesondere für mikrovaskuläre Folgeerkrankungen bedeuten und der Schwierigkeit, solche Ziele im Alltag dauerhaft ungefährdet und ohne erhebliche Willenskraft zu erreichen. Nur der Mensch mit Typ-1-Diabetes selbst kann entscheiden, ob der individuelle Aufwand zur Erreichung des HbA1c-Zielwerts in einem akzeptablen Verhältnis zum erwarteten Nutzen steht.

Aus Observationsstudien ist bekannt, dass die erreichbaren HbA1c-Werte von Patienten individuell sehr verschieden sind. In der Regel ist bei Typ-1-Diabetes ein HbA1c-Wert $\leq 7,5\%$ (≤ 58 mmol/mol) anzustreben. Bei tieferen Zielwerten unter $7,0\%$ nimmt das Risiko für Folgeerkrankungen zwar noch geringfügig ab, jedoch ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis spätestens bei HbA1c-Zielwerten unter $6,5\%$ oft negativ. Es resultiert ein HbA1c-Zielkorridor von $6,5\%$ bis $7,5\%$, der für die meisten Menschen mit Typ-1-Diabetes gültig ist.

Zu beachten ist, dass der HbA1c-Zielwert keine für immer festgelegte Größe ist, sondern im Gegenteil im Krankheitsverlauf immer wieder diskutiert und angepasst werden soll. So kann das HbA1c-Ziel z. B. zunächst viele Jahre unter $7,5\%$ (58 mmol/mol) liegen und bei langer Erkrankungsdauer und zunehmender Gefährdung durch Hypoglykämien nach oben angepasst werden. In einer kleinen deutschen Beobachtungsstudie konnte gezeigt werden, dass der Schwellenwert für das Vorhandensein von hyperglykämischen Symptomen bei etwa 10% liegt [Müller 2022 EK III]. Daher sind HbA1c-Werte über 9% (75 mmol/mol) generell zu vermeiden, da diese häufig zu einem eingeschränkten Wohlbefinden und einer Polyurie führen und zudem das Risiko für Komplikationen exponentiell steigt.

Zu bedenken ist des Weiteren, dass hauptsächlich Daten aus Studien an überwiegend jungen Menschen mit Typ-1 vorliegen, die häufiger höhere HbA1c-Werte haben, dagegen für ältere Menschen mit Typ-1-Diabetes faktisch sehr wenig Evidenz vorliegt. Zudem besteht eine weitere Schwierigkeit, allgemeine Stoffwechselziele aus vergangenen Studien zu formulieren darin, dass sich durch technische Möglichkeiten die Sicherheit für Menschen mit Typ-1-Diabetes erhöhen lässt und die Gefahr von Hypoglykämien heute deutlich geringer ist als dies die meisten in diesem Bereich publizierten Studien erfasst haben.

Evidenz zur Diskussion des individuellen HbA1c-Zielwerts

Für den Labor-HbA1c-Wert ist gut belegt, dass die im Mittel erreichten Werte mit der Prognose hinsichtlich diabetesassoziierter Folgeerkrankungen korrelieren. Diese treten vor allem nach längerer Diabetesdauer auf (> 10 Jahre). Zur individuellen Festlegung eines HbA1c-Zielwertes oder -Zielkorridors sind folgende Überlegungen von Bedeutung:

- Höhere HbA1c-Werte und höheres Lebensalter sind unabhängige Risikofaktoren für Komplikationen des Typ-1-Diabetes.
- Die Studienlage zur prognostischen Wertigkeit des HbA1c-Wertes ist insgesamt sehr gut, für die Gruppe der älteren Menschen mit Typ-1-Diabetes (> 70 Jahre) liegt jedoch nur wenig Evidenz vor.
- Mit steigendem HbA1c-Wert steigt das Risiko für makrovaskuläre Ereignisse und Tod jedweder Ursache an [Diabetes Control and Complications Trial 2016 EK III], insbesondere bei HbA1c-Werten > 9% (64 mmol/mol), ab dem das Risiko exponentiell ansteigt.
- Ein Anstieg des HbA1c-Wertes um 1 % (11 mmol/mol) erhöht die kardiovaskuläre Morbidität um 22 %.
- Bereits bei geringfügig erhöhten HbA1c-Werten ist das Risiko für mikroangiopathische und neuropathische Folgekomplikationen messbar erhöht. [DCCT Research Group 1993 EK Ib; Lachin 2008 EK III]
- In Bezug auf Folgeerkrankungen sind bei hohen Ausgangswerten (> 9 % bzw. 75 mmol/mol) selbst geringe HbA1c-Absenkungen bedeutsam. Das Risiko für mikrovaskuläre Folgeerkrankungen steigt mit zunehmendem HbA1c-Wert exponentiell und nicht linear an. Eine Absenkung des HbA1c-Wertes im höheren HbA1c-Bereich ist daher mit einer sehr viel stärkeren Reduktion des Risikos für Folgeerkrankungen verbunden als im niedrigen HbA1c-Bereich (z. B. führt eine HbA1c-Absenkung von 10 auf 9 % bzw. von 86 auf 75 mmol/mol zu einer ca. 3mal stärkeren Risikoreduktion als eine HbA1c-Absenkung von 7 auf 6 % bzw. von 53 auf 42 mmol/mol). [American Diabetes Association 2017 EK IV; DCCT Research Group 1993 EK Ib; DCCT Research Group 1996 EK III; Lachin 2008 EK III]
- Die klinische Auswirkung eines HbA1c-Ziels unter 7,0 % (53 mmol/mol) ist eingeschränkt.
- HbA1c-Zielwerte unter 6,5 % (47 mmol/mol) erhöhen das Risiko für Hypoglykämien, ohne das Risiko für eine diabetische Retinopathie oder Nephropathie weiter relevant zu reduzieren. [Lind 2019 EK III]
- Ein niedrigerer HbA1c-Wert ist zwar mit einer höheren Anzahl von Hypoglykämien assoziiert, der Umkehrschluss ist jedoch keinesfalls erlaubt: Auch ein hoher HbA1c-Wert schließt Hypoglykämien nicht aus [Groos 2016 EK III EK III]. Die Wahrscheinlichkeit, an (Verkehrs)unfällen beteiligt zu sein, korreliert mit sehr hohen und sehr niedrigen HbA1c-Werten. [El-Menyar 2016 EK III; Redelmeier 2009 EK III/LoE 3]

Risiken einer intensiven Glukosesenkung

In der DCC-Studie zeigte sich, 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.

Hierbei ist zu bedenken, dass sich in den letzten 10-15 Jahren die Therapiesicherheit für Menschen mit Typ-1-Diabetes durch die technischen Möglichkeiten verbessert hat. Insbesondere Hypoglykämien können durch CGM- und AID-Systeme deutlich reduziert werden. Auch die Gewichtszunahme sollte sich in Zukunft durch physiologischere Insulinersatztherapien relativieren.

Ein weiterer Aspekt einer (zu) intensiven Senkung der Glukosewerte ist der teilweise sehr hohe Therapieaufwand, der hierfür aufzuwenden ist. Hier konkurriert das Therapieziel einer optimalen glykämischen Kontrolle mit dem ebenso legitimen Therapieziel, im Alltag möglichst wenig durch die Diabetestherapie beschäftigt und eingeschränkt zu sein.

Weitere Aspekte zu HbA1c-Zielwerten

Ältere Metaanalysen belegten, dass die langfristige Stabilität der Blutzuckereinstellung im Verlauf der Erkrankung zur Vermeidung von Folgeerkrankungen bedeutsam ist. Es wurde wiederholt gezeigt, dass eine größere HbA1c-Variabilität den Verlauf sowohl von mikro- als auch makrovaskulären Folgekomplikationen verschlechtert [Cheng 2014 EK Ib; Gorst 2015 EK Ib]. Eine neuere prospektive Analyse kommt

jedoch teilweise zu gegenteiligen Schlussfolgerungen [El Malahi 2022 EK III]. Laut dieser Arbeit verschlechtert nicht die HbA1c-Variabilität, sondern eher die tägliche Instabilität der Stoffwechsellage die Prognose (Anzahl der Hypoglykämien, niedrige Time in Range). In dieser Arbeit war der HbA1c-Wert ausschließlich bei der Entwicklung und Progression der Nephropathie ein relevanter Marker, anders als z. B. die Diabetesdauer.

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

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

Die Empfehlung, nach schweren Hypoglykämien den HbA1c-Zielwert anzuheben, beruht auf dem in der DCC-Studie beobachteten Zusammenhang zwischen HbA1c-Wert und Hypoglykämierisiko sowie auf Ergebnissen von Beobachtungsstudien, die gezeigt haben, dass durch eine konsequente Vermeidung von Hypoglykämien die Hypoglykämiewahrnehmung verbessert bzw. wiederhergestellt werden kann [Fanelli 1993 EK IIb; Fritsche 2001 EK IIb] (siehe auch Kapitel 9 Akutkomplikationen).

3.4 Weitere glykämische Zielwerte

3.4.1 Time in Range (TiR) und Time below Range

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
3-13 In Bezug auf CGM-abgeleitete Parameter sollten individuelle Therapieziele festgelegt werden.	B

Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 3-13

Um die glykämische Stoffwechsellage eines Menschen mit Typ-1-Diabetes zu erfassen ist neben dem HbA1c-Wert die Analyse der gespeicherten Blutzucker- bzw. idealerweise CGM-Daten empfehlenswert, da nur diese eine Aussage über die Stabilität der Stoffwechsellage und über Anzahl, Ausmaß und Dauer von Hypo- und Hyperglykämien erlauben. Moderne CGM-Systeme ermöglichen unmittelbar oder nach Datenübertragung an eine kompatible Software einen Einblick in statistische Daten.

Zur Therapiesteuerung und in der Patientenedukation haben sich vor allem folgende CGM-abgeleitete Parameter als klinisch sinnvoll erwiesen:

- Time in Range: Anteil der Zeit der CGM-Glukosewerte im Zielbereich, welcher für nicht schwangere Menschen mit Typ-1-Diabetes üblicherweise als Bereich 70-180 mg/dl (3,9-10,0 mmol/l) definiert ist; pragmatisches Maß zur Quantifizierung der glykämischen Variabilität,
- Time below Range: Anteil der CGM-Werte unterhalb des Zielbereichs, üblicherweise <70 mg/dl (3,9 mmol/l), teilweise weiter differenziert in den Bereich <55 mg/dl (3,0 mmol/l),
- Time above Range: Anteil der CGM-Werte oberhalb des Zielbereichs, üblicherweise >180 mg/dl (10,0 mmol/l), teilweise weiter differenziert in den Bereich >250 mg/dl (13,9 mmol/l),
- Glucose Management Indicator (GMI): Mit standardisierten Formeln kalkulierter „errechneter HbA1c-Wert“. Der GMI kann (im Gegensatz zum Labor-HbA1c) für verschiedene Zeiträume kalkuliert werden und aus diesem und aus weiteren Gründen vom laborchemischen HbA1c-Wert abweichen.
- Ambulantes Glukose-Profil (AGP): Standardisierte Darstellung der wichtigsten statistischen CGM-Parameter, der Glukose-Perzentilenkurven und der Glukoseverlaufskurven eines Zeitraums von 2 Wochen auf einer DIN A4-Seite.

Randomisierte langfristige Outcome-Studien zum Vergleich verschiedener CGM-basierter Therapieziele sind noch nicht publiziert und werden aus methodischen und ethischen Gründen vielleicht auch nie durchgeführt. Es gibt jedoch in den letzten Jahren eine zunehmende Anzahl von Studien, die Korrelationen verschiedener CGM-basierter Parameter mit beginnenden oder bestehenden Folgeerkrankungen zeigen, was derartige Therapieziele plausibel erscheinen lässt.

Verschiedene Studienautoren führten Reanalysen älterer Arbeiten durch, wobei Blutzuckerverläufe mit statistischen Methoden in Time-in-Range Äquivalente überführt wurden. Bei einer derartigen Reanalyse der DCCT-Daten [Beck 2019 EK III] zeigte sich, dass z. B. mit einer um 10 Prozent geringeren Time in Range (70–180 mg/dl bzw. 3,9-10,0 mmol/l) eine um 64 Prozent höhere Retinopathierate und eine um 40 Prozent höhere Mikroalbuminurierate assoziiert war. Die mittlere Time in Range der Studienteilnehmer, die eine Retinopathie entwickelten, lag bei $32 \pm 15\%$ (271/1.440 Teilnehmer). Die Teilnehmer, die keine Retinopathie entwickelten, hatten eine Time in Range von $44 \pm 15\%$ (1.167/1.440). Eine andere Reanalyse der DCCT-Daten ergab, dass eine höhere Time below Range mit einem höheren Risiko für schwere Hypoglykämien einherging [Beck 2019 EK III].

Eine aktuelle Arbeit mit verblindeten CGM-Daten an 3.262 Menschen mit Typ-2-Diabetes zeigte eine klare Korrelation zwischen Time-in-Range Quartilen und der Häufigkeit und Schwere einer diabetischen Retinopathie [Lu 2018 EK III]. Eine geringere Time-in-Range ging mit einer höheren Rate und einem höheren Schweregrad einer Retinopathie einher. Der Zusammenhang blieb auch nach Adjustierung bzgl. HbA1c-Werten signifikant, das heißt die glykämische Variabilität, gemessen an der Time in Range, scheint ein vom HbA1c-Wert unabhängiger Prädiktor des Risikos einer diabetischen Retinopathie zu sein.

In einer Beobachtungsstudie an 525 Menschen mit Typ-1-Diabetes über 2 Jahre stellte die Time-in-Range einen unabhängigen Risikofaktor für das Bestehen mikrovaskulärer Komplikationen und für Hospitalisierung infolge von Ketoazidosen oder schweren Hypoglykämien dar [El Malahi 2022 EK III].

Dennoch ist auch die Korrelation zwischen Time in Range und HbA1c-Wert bereits gut belegt. Eine Time in Range (70–180 mg/dl bzw. 3,9-10,0 mmol/l) von 70 Prozent korreliert mit einem HbA1c-Wert von 7,0 Prozent (53 mmol/mol), und eine Abnahme der Time in Range um 10 Prozent korreliert mit einer Zunahme des HbA1c-Werts von 0,5 Prozent (5,5 mmol/mol) und vice versa [Beck 2019 EK Ia].

Diese zunehmende Datenlage und klinische Erwägungen sind die Basis für die Time-in-Range Therapieziele, die ein Internationales Consensus Gremium 2019 publizierte [Battelino 2019 EK IV], und die sich auch in den Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie wiederfinden. Sinnvolle Therapieziele für die meisten nicht schwangeren Menschen mit Diabetes können sein:

- Time in Range (70-180 mg/dl bzw. 3,9-10,0 mmol/l) > 70%
- Time Below Range (< 70 mg/dl bzw. 3,9 mmol/l) < 4%
- Time Below Range (< 54 mg/dl bzw. 3,0 mmol/l) < 1%

Die Zielwerte sollen individuell vereinbart werden und können im Einzelfall höher oder tiefer liegen. Weniger strenge Zielwerte können z. B. für Menschen mit eingeschränkter Lebenserwartung oder mit inakzeptabel häufigen Hypoglykämien angemessen sein:

- Time in Range (70-180 mg/dl bzw. 3,9-10,0 mmol/l) > 50%
- Time below Range (<70 mg/dl bzw. 3,9 mmol/l) < 1%

3.4.2 Blutzucker-Zielwerte

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>3-14</p> <p>Zur Therapiesteuerung sollten Glukose-Zielwerte vereinbart werden. Die Höhe der Glukose-Zielwerte sollte individuell vereinbart werden. Hierbei sind getrennte Zielwerte nüchtern/vor den Mahlzeiten und nach den Mahlzeiten sinnvoll.</p> <p><i>[EISayed 2023 EK IV]</i></p>	B

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlungen 3-14

Zur täglichen Therapiesteuerung benötigen Menschen mit Typ-1-Diabetes konkrete Glukosezielwerte, bei deren Nichterreichen die Insulindosierung oder andere Komponenten der Therapiestrategie angepasst werden sollten. Folgende täglichen Glukosezielwerte sind in vielen Fällen angemessen: [EISayed 2023 EK IV; Wei 2014 EK III]

- Glukose nüchtern bzw. präprandial: Im Mittel 80-130 mg/dl (4,4-7,2 mmol/l)
- Glukose postprandial: Im Mittel \leq 180 mg/dl (10,0 mmol/l)

Die genauen persönlichen Zielwerte sollen stets individuell vereinbart werden, wobei der erwartbare Nutzen gegen Risiken wie Hypoglyämien oder erhöhten Therapieaufwand abgewogen werden muss (partizipative Entscheidungsfindung).

- Höhere Zielwerte sind z. B. in Situationen mit erhöhtem HbA1c-Zielwert zu empfehlen (z. B. nach schwerer Hypoglykämie oder bei geringer Lebenserwartung).
- Tiefere Zielwerte werden z. B. in Zusammenhang mit einer Schwangerschaft angestrebt (siehe entsprechende Leitlinie).

3.5 Management weiterer Risikofaktoren

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>Siehe Empfehlung 10-7c</p> <p>Die Bestimmung der Lipidparameter, insbesondere des LDL-Cholesterins, des Gesamtcholesterins und des HDL-Cholesterin sowie der Triglyceride sollte ein Mal im Jahr erfolgen*.</p> <p><i>[Lan 2023 EK III; Rawshani 2019 EK IIb; Rawshani 2018 EK IIb], Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	B

* Häufige Messungen von Lipiden, z.B. im Rahmen der durch Kassen angebotenen Gesundheitsuntersuchungen bzw. einer ACR bei eGFR-Werten von > 60 ml/min werden von der DEGAM und der DGP nicht empfohlen

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>Siehe Empfehlung 10-7d</p> <p>Der Blutdruck sollte regelmäßig (in der Regel vierteljährlich) gemessen werden sowie eine Empfehlung zur Blutdruckselbstmessung gegeben werden.</p> <p><i>[Omboni 2013 EK Ia; Rawshani 2019 EK IIb; Rawshani 2018 EK IIb; Sega 2005 EK IIb], Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	B
<p>Siehe Empfehlung 10-7e</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes sollten nach ihrem Nikotinkonsum befragt und Nikotinkarenz sollte empfohlen werden.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	B

Hintergrund und Evidenz

Neben der glykämischen Stoffwechsellage sind bei Typ-1-Diabetes die weiteren allgemein bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren zu beachten.

Die Studienlage zu Zielwerten z. B. bezüglich Blutdruck und LDL-Cholesterin bei Typ-1-Diabetes ist jedoch nicht ausreichend, um spezifische evidenzbasierte Empfehlungen zu geben. Interventionsstudien, die einen realen Nutzen oder Schwellenwerte z. B. einer besonders ambitionierten Statintherapie definieren würden, liegen bei Typ-1-Diabetes nicht vor. Die publizierten Daten beziehen sich in der Regel auf Menschen mit Typ-2-Diabetes.

Auch eine nochmalige Literaturrecherche durch die Autoren des Leitfadens zur Lipidtherapie der Akademie deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) in 2023 bestätigte diesen Mangel an Kenntnis. Es besteht ein Forschungsbedarf! Zum gleichen Ergebnis kam ein kürzlich publizierter Review. [Lan 2023 EK IV].

Grundlage der Diskussion individueller Zielwerte sollte die Höhe des individuellen kardiovaskulären Risikos sein. Im Gegensatz zu Menschen ohne Diabetes oder für Menschen mit Typ-2-Diabetes ist für Typ-1-Diabetes noch kein validierter Risikorechner verfügbar. In der Entwicklung weit fortgeschritten ist z. B. der Riskorechner für Typ-1-Diabetes einer Arbeitsgruppe des dänischen Steno Diabetes Centers (ST1RE, Steno Type 1 Risk Engine) [Tecce 2022 EK IV; Vistisen 2016 EK IV]. Vorerst ist pauschal von einem im Vergleich zu Stoffwechselgesunden leicht erhöhten absoluten bzw. deutlich erhöhten relativen Risiko für makrovaskuläre Erkrankungen auszugehen.

Das erhöhte Risiko egalisiert sich zunehmend mit steigendem Lebensalter. Letztlich muss auch bei Typ-1-Diabetes immer das Gesamtrisiko, das sich aus mehreren Faktoren zusammensetzt, erfasst werden.

Bis der diesbezüglich bestehende Forschungsbedarf gedeckt ist, muss die Situation im Einzelfall offen diskutiert und es müssen im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung individuelle Therapieziele festgelegt werden. Als Grundlage der Diskussion können bestehende Leitlinien und Konsensuspapiere dienen, die teils divergente Empfehlungen aussprechen:

- Blutdruck-Zielwerte siehe NVL Hypertonie [Bundesärztekammer (BÄK) 2023 EK IV]: Individuelle Zielwertvereinbarung im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung, Zielwert meist <140/90 mmHg bei Praxismessung, < 135/85 bei häuslicher Messung, < 130/80 bei Langzeit-Blutdruckmessung.
- LDL-Cholesterin Zielwerte: Verschiedene nationale und internationale Empfehlungen, Übersicht siehe Tabelle 5.

Tabelle 5: Nationale und internationale Leitlinien und Konsensuspapiere zu Lipidzielwerten

Leitlinie	Risikokategorie	Empfehlung
Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse (2023) [Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2023 EK IV]	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> • Bei KHK: Statingabe in moderater Dosierung ohne Titration nach LDL-C-Zielwerten • Hochdosis Statintherapie: Geringer Zusatznutzen für nichttödliche Myokardinfarkte.* • Zusätzlich Ezetimib: Geringer Zusatznutzen für nichttödliche Myokardinfarkte, es profitieren v. a. Menschen ≥ 75 Jahre und Personen mit Diabetes. • Es gibt keine Daten zu anderen ASCVD.
	<ul style="list-style-type: none"> • Primärprävention: Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> • Risikorechner sind hilfreich. Nutzen einer Statintherapie ist größer bei höherem Risiko für CV Ereignisse. • Durch Statine meist ca. 30 % weniger CV-Ereignisse (RRR). ARR bei hohem Ausgangsrisiko (20%/10 Jahre) ca. 6% auf 10 Jahre. • 100 Personen (Durchschnittsalter > 55 Jahre) müssen 2,5 Jahre lang mit Statinen behandelt werden, um ein schwerwiegendes CV-Ereignis zu verhindern. • Die relative Risikoreduktion (RRR) ist bei Diabetes vergleichbar, aber die Verhinderung von CV-Ereignissen aufgrund eines höheren Ausgangsrisikos etwas ausgeprägter (ARR). • Zur Hochdosis Statintherapie oder Titration nach LDL-C-Zielwerten gibt es keine Belege für einen Zusatznutzen.

* Diesem Nutzen steht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 gegenüber (eine zusätzliche Neudiagnose bei 125 Personen). Zudem treten gehäuft Muskelbeschwerden und Leberfunktionsstörungen auf.

Leitlinie	Risikokategorie	Empfehlung
Praxisempfehlung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) u.a.: Lipidtherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus [Parhofer 2022 EK IV]	<ul style="list-style-type: none"> Sehr hohes Risiko: Diabetes und ASCVD und/oder zusätzliche schwerwiegende Risikofaktoren* und/oder Endorganschaden† oder früh manifestierter Typ-1-Diabetes mit >20 Jahre Diabetesdauer 	<ul style="list-style-type: none"> LDL \geq50% Reduktion und Zielwert <55 mg/dl „ideal“, <70 mg/dl „gut“.‡ Non-HDL <85 mg/dl, ApoB <65 mg/dl. Zur LDL Zielerreichung Lebensstilmaßnahmen + potentes Statin auftitrieren + ggf. Ezetimib + ggf. PCSK9 (gilt für alle Risikokategorien)
	<ul style="list-style-type: none"> Hohes Risiko: >10 Jahre Diabetes oder weitere Risikofaktoren, keine ASCVD, kein Endorganschaden 	<ul style="list-style-type: none"> LDL \geq50% Reduktion und Zielwert <70 mg/dl. Non-HDL <100 mg/dl, ApoB <80 mg/dl
	<ul style="list-style-type: none"> Moderat erhöhtes Risiko: <10 Jahre Diabetes und keine weiteren Risikofaktoren und Lebensalter bei T1D <35 Jahre, bei T2D <50 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> LDL Zielwert <100 mg/dl. Non-HDL <130 mg/dl, ApoB nicht definiert. Bei Patienten \leq30 Jahre erscheint es vernünftig, mit einer Statintherapie bis 30 Jahre abzuwarten.
European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society [Mach 2020 EK IV]	<ul style="list-style-type: none"> Sehr hohes Risiko: Diabetes und ASCVD, Diabetes mit Endorganschaden§, Diabetes und \geq3 ASCVD Risikofaktoren, T1D und Diabetesdauer >20 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> Statin soll mit folgenden Zielwerten gegeben werden **: LDL < 55 mg/dl und \geq50% Reduktion, Non-HDL <85 mg/dl, ApoB <65 mg/dl
	<ul style="list-style-type: none"> Hohes Risiko: Diabetesdauer >10 Jahre, Diabetes und weitere ASCVD Risikofaktoren 	<ul style="list-style-type: none"> Statin kann mit folgenden Zielwerten gegeben werden: LDL <70 mg/dl und \geq50% Reduktion, Non-HDL <100 mg/dl, ApoB <80 mg/dl
	<ul style="list-style-type: none"> Moderat erhöhtes Risiko: T1D und Alter <35 Jahre mit Diabetesdauer <10 Jahre und ohne weitere ASCVD Risikofaktoren 	<ul style="list-style-type: none"> Statin kann mit folgenden Zielwerten gegeben werden: LDL <100 mg/dl, Non-HDL <130 mg/dl, ApoB <100 mg/dl
American Diabetes Association [EISayed 2023 EK IV]	<ul style="list-style-type: none"> Diabetes und ASCVD 	<ul style="list-style-type: none"> Hochpotente Statintherapie†† mit Ziel \geq50% Reduktion und LDL <55 mg/dl. Falls LDL trotz maximaler tolerierbarer Statintherapie \geq55 mg/dl liegt, soll Ezetimib oder ein PCSK9-Inhibitor ergänzt werden.

* Zusätzliche schwerwiegende Risikofaktoren: Hypertonus, Nikotinabusus, schwere Dyslipoproteinämie

† Endorganschaden: z. B. Mikroalbuminurie, Retinopathie, Neuropathie

‡ Die Evidenz für eine weitere effektive absolute Risikoreduktion bei Vergleich von LDL Zielwerten unter Behandlung zwischen < 70 mg/dl und < 55 mg/dl ist noch gering und hängt sehr vom individuellen Risiko des Patienten ab.

§ Endorganschaden ist definiert als Nephropathie (Mikroalbuminurie), Retinopathie oder Neuropathie.

** LDL <40 mg/dl, non-HDL <70 mg/dl und ApoB <65 mg/dl kann bei Patienten mit einem zweiten ASCVD Ereignis innerhalb von 2 Jahren trotz maximaler tolerierbarer Statintherapie erwogen werden.

†† Hochpotente Statintherapie: Atorvastatin 40-80 mg, Rosuvastatin 20-40 mg

Leitlinie	Risikokategorie	Empfehlung
	<ul style="list-style-type: none"> Primärprävention bei erhöhtem Risiko: Diabetes und Alter 40-75 Jahre* und ≥1 weiterer ASCVD Risikofaktor 	<ul style="list-style-type: none"> Hochpotente Statintherapie† mit Ziel ≥50% Reduktion und LDL <70 mg/dl Bei multiplen ASCVD Risikofaktoren und LDL ≥70 mg/dl kann Ezetimib oder PCSK9 ergänzt werden. Ähnliche Strategie für T1D und T2D
	<ul style="list-style-type: none"> Primärprävention bei Diabetes und Alter 40-75 Jahre‡, ohne weitere Risikofaktoren 	<ul style="list-style-type: none"> Moderate Statintherapie beginnen
	<ul style="list-style-type: none"> Primärprävention bei Diabetes und Alter 20-39 Jahre mit ASCVD Risikofaktoren§ 	<ul style="list-style-type: none"> Statintherapie kann begonnen werden

Abkürzungen: ApoB = Apolipoprotein B; ARR = Absolute Risikoreduktion; ASCVD = Arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen; CV = Kardiovaskulär; KHK = Koronare Herzerkrankung, LDL = Low Density Lipoprotein-Cholesterin; Non-HDL = Non High Density Lipoprotein-Cholesterin; RRR = Relative Risikoreduktion; T1D = Typ-1-Diabetes; T2D = Typ-2-Diabetes

3.6 Therapieziel Lebensqualität und Teilhabe

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>3-15</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität und gesellschaftliche und berufliche Teilhabe stellen ein relevantes Therapieziel bei Typ-1-Diabetes dar.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	<p>Statement</p>

Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 3-15

Die Therapie des Typ-1-Diabetes erfordert eine lebenslange Insulintherapie und die Bewältigung der damit verbundenen Herausforderungen im Alltag. Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Teilhabe von Menschen mit Typ-1-Diabetes ist daher ein wesentliches Therapieziel und umfasst Hilfen zur Selbstwirksamkeit, Gesundheitskompetenz, dem Erlernen der selbstbezogenen Therapiekompetenz, dem Einrichten von Routinen, der notwendigen Körpersensibilität und des Ernährungs-Managements [Hansen 2018 EK III].

Lebensqualität ist ein mehrdimensionales Konzept, das von der Weltgesundheitsorganisation als „die Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben, im Kontext der Kultur und Wertesysteme, in

* Bei Alter über 75 Jahre soll eine bestehende Statintherapie fortgesetzt werden; ein Neubeginn einer Statintherapie kann nach Abwägung von Nutzen und Risiken erfolgen.

† Hochpotente Statintherapie: Atorvastatin 40-80 mg, Rosuvastatin 20-40 mg

‡ Bei Alter über 75 Jahre soll eine bestehende Statintherapie fortgesetzt werden; ein Neubeginn einer Statintherapie kann nach Abwägung von Nutzen und Risiken erfolgen.

§ Statine sind in Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

der sie lebt, und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“ definiert wird. [World Health Organization (WHO) 2012].

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bezieht sich auf das physische, psychische und soziale Wohlbefinden einer Person in Bezug auf ihre Gesundheit. Bei Typ-1-Diabetes kann die Lebensqualität durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden, z. B.:

- Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien (unabhängig von der Häufigkeit) und inakzeptabel häufige nicht schwere Hypoglykämien,
- Symptome von Hypo- oder Hyperglykämien oder einer instabilen Stoffwechsellage,
- Symptomatische diabetesassoziierte Folgeerkrankungen,
- Angst vor Hypoglykämien, insbesondere vor Abhängigkeit von Fremdhilfe, aber auch vor Unterbrechung von Aktivitäten aufgrund milder Hypoglykämien [Martyn-Nemeth 2016 EK IV],
- Angst vor möglichen Folgeerkrankungen und daraus folgenden Einschränkungen [Smith 2018 EK III],
- Angst vor Abhängigkeit von Diabetestechnik oder komplexen Lieferketten,
- Einschränkungen durch komplexe Therapieschemata in Alltag, Beruf oder beim Sport,
- Sorge vor Hilfsbedürftigkeit in Bezug auf die Diabetestherapie im Alter,
- Therapieassoziierte Schmerzen z. B. durch Injektionen oder Blutzuckermessungen.

Teilhabe bezieht sich darauf, dass Menschen mit Typ-1-Diabetes in der Lage sein sollen, ein normales Leben zu führen und in allen Lebensbereichen aktiv und gleichberechtigt teilzunehmen. Dazu gehören Aspekte wie Bildung, Beruf, Freizeit, soziale Beziehungen und Mobilität als auch die Verfügbarkeit von Hilfsmitteln und Kompetenz der Helfenden, insbesondere auch bei bereits eingetretenen Komplikationen (Barrierefreiheit im Sinne des Behindertengleichstellungsgesetzes). Obwohl sich die Bedingungen für die Betroffenen in den letzten Jahren verbessert haben, müssen diese häufig einen erheblichen Aufwand betreiben, um diese Teilhabe zu erreichen. Darüber hinaus steigt diese Belastung mit einer größeren Anzahl von T1DM-Komplikationen. Trotz der Fortschritte bei der Behandlung von T1DM und den damit verbundenen Erkrankungen, scheint das Ausmaß des krankheitsbedingten Leidens der Patienten, des Verlusts der Arbeitsproduktivität und der Belastung des Gesundheitssystems weiterhin erheblich zu sein [Rydén 2016 EK III].

Zur Erreichung der Therapieziele Lebensqualität und Teilhabe ist eine für den Einzelfall angepasste Diabetestherapie und eine ganzheitliche Betreuung notwendig [Koetsenruijter 2016 EK III]. Durch ein optimales Diabetesmanagement können Folgeerkrankungen reduziert, negative Folgen minimiert und die Abhängigkeit von Fremdhilfe verringert werden. Die Unterstützung des sozialen Umfelds und eine nicht-diskriminierende Gesellschaft sind ebenfalls entscheidend, um die Teilhabe und das Wohlbefinden von Menschen mit Typ-1-Diabetes zu fördern.

Prospektive randomisierte Studien, die potentielle Verbesserungen der Lebensqualität für Menschen mit Typ-1-Diabetes evaluieren, liegen nicht vor. Die Krankheitslast, die mit spezifischen Therapiezielen und technologischem Aufwand wächst, wurde bisher nicht systematisch untersucht, auch wenn kein Zweifel daran besteht, dass dieser „burden of therapy“ insbesondere bei Typ 1-Diabetes erheblich ist. Mit der jüngsten Einführung der kontinuierlichen Glukosemessung und der AID-Therapie rücken auch diese Fragen in den Vordergrund. In einer Vielzahl der Studien konnte im Bereich sekundärer Outcomes gezeigt werden, dass sich durch Diabetestechnologie beispielsweise die Angst vor Hypoglykämien senken lässt [Klak 2021 EK Ia], ob sich jedoch die oben genannte Belastung reduziert, bleibt ein offener Forschungsbedarf.

4 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen

4.1 Vorbemerkung, Einleitung und Evidenzgrundlage

Auch wenn unter der Diagnose Diabetes mellitus zum Teil unterschiedliche Erkrankungen subsumiert werden, ist der von den Autoren wahrgenommene Umstand, dass die Partizipation und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen für Betroffene dauerhaft eingeschränkt erscheinen, ein sich gleichendes Problem über alle Diabetestypen hinweg.

Die Autoren dieser Leitlinie verweisen auf und zitieren hier deswegen ausdrücklich die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL Typ-2-Diabetes, S3-Leitlinie von 2023), in der sich unter dem Dach der Bundesärztekammer rund 40 Fachgesellschaften für Empfehlungen zu einem eigenen Kapitel zusammengefunden haben, die den Standard in der Beratung, Betreuung und Aufklärung darstellen sollten: (*Kapitel 2 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen, Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung. Version 3.0. 2023 [cited: 2023-09-09]. DOI: 10.6101/AZQ/000503. www.leitlinien.de/diabetes*).

4.1.1 Partizipative Entscheidungsfindung

Die partizipative Entscheidungsfindung (PEF; englisch auch Shared Decision Making, SDM) hat sich in den letzten Dekaden als anzustrebende Form der Interaktion zwischen Arzt und Patient etabliert. Das Konzept begründet sich in erster Linie auf den ethischen Prinzipien der Autonomie und Fürsorge.

Auch in anderen international beachteten Diabetes-Leitlinien nimmt die Vereinbarung individueller Therapieziele, die Berücksichtigung von Kontextfaktoren und die partizipative Entscheidungsfindung einen immer größeren Stellenwert ein. Während sich der häufig zitierte "Decision Cycle" aus dem Konsensus-Dokument der ADA und EASD mit dem Entscheidungszyklus auf einer höheren Abstraktionsebene befasst und die NVL spezifische Aspekte vor allem bei Typ 2 betrachtet, sollen in dem folgenden Kapitel auch einzelne Aspekte bei Typ 1 detaillierter betrachtet werden.

Zur Wirksamkeit der partizipativen Entscheidungsfindung in der Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes erfolgte bei der NVL eine strukturierte Literaturrecherche nach systematischen Übersichtsarbeiten. Das Unterkapitel zu Kontextfaktoren mit Einfluss auf die Erkrankung beruht auf guter klinischer Praxis, der internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit der WHO [World Health Organization (WHO) 2005] und epidemiologischen Daten des Robert Koch-Instituts und der Gesundheitsstudie NAKO (Nationale Kohorte). Die Grundlage für den Abschnitt zur Therapieadhärenz bildeten auch bei Typ-1-Diabetes die selektiv eingebrachte Arbeit von Petrak et al. [Petrak 2019], die Erfahrungen der beteiligten Autoren sowie gute klinische Praxis.

4.1.2 Sprache ist wichtig

Die Autoren der Leitlinie DM Typ 1 verweisen zusätzlich auf einen Consensus Report von EASD und ADA von 2022 [Davies 2022], in dem unter der Überschrift „Language matters“ an Behandler appelliert wird, die Kommunikation zwischen Menschen, die mit Diabetes leben, und den Mitgliedern des Behandlungsteams als Herzstück einer integrierten Versorgung zu sehen.

Die Sprache in der Diabetesversorgung soll nicht nur neutral und frei von Stigmatisierung sein. Empfehlungen müssen auf Fakten beruhen und sich auf die Stärken der Betroffenen konzentrieren, respektvoll und inklusiv sein. Beispielsweise sollen Menschen, die mit Diabetes leben, nicht als "Diabetiker" bezeichnet und auch nicht als "Non-Compliant" beschrieben oder für ihren Gesundheitszustand verantwortlich gemacht werden.

Noch wichtiger als die gewählten Worte dürfte jedoch die innere Haltung der Mitglieder des Behandlungsteams sein. Nur eine wahrhaft wertschätzende Kommunikation ist in der Lage, zum langfristigen Behandlungserfolg beizutragen. [Dickinson 2017]

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-1</p> <p>Der Arzt soll in der Versorgung von Menschen mit Typ-1-Diabetes eine Sprache wählen, die frei von Stigmatisierung ist und auf Fakten beruht, respektvoll ist und personenzentriert einer Zusammenarbeit förderlich ist.</p>	A

4.2 Vereinbarung und kontinuierliche Überprüfung individueller Therapieziele

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-2</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes und ihr Arzt sollen initial und wiederholt im Erkrankungsverlauf gemeinsam individuelle Therapieziele vereinbaren und priorisieren.</p>	A

Die Empfehlung beruht auf einem Expertenkonsens und beschreibt gute klinische Praxis. Auf eine Recherche nach Evidenz wurde verzichtet, da aussagekräftige Vergleichsstudien zu dieser Fragestellung unter ethischen Gesichtspunkten nicht zu erwarten sind. Basierend auf klinischer Erfahrung nimmt die Leitliniengruppe als Versorgungsproblem wahr, dass die Therapieziele zu selten individuell an die Situation der Patient*innen angepasst werden.

Die Wahl der individuell angemessenen Behandlung setzt voraus, dass Patient und Arzt zunächst gemeinsam realistische Ziele festlegen, die bestmöglich der Lebenssituation und den Bedürfnissen des Erkrankten und der Fähigkeit zur Selbstversorgung entsprechen. Beispielhaft sei hier auf die Kognition, sensomotorische Fähigkeiten, Einschränkungen durch die Visusleistung bei der Umsetzung der Arzneimitteltherapie genannt. Die individuellen Therapieziele können dabei von medizinisch idealen Zielen abweichen.

Beeinflussende Faktoren bezüglich der individuellen Therapieziele sind neben dem Alter und der Lebenserwartung die Wertvorstellungen und Lebenssituation der/des Betroffenen. Auch die Änderung der Lebensqualität durch die Art der Therapie, mit der das Ziel erreicht werden kann (z. B. Einsatz von Technik zur Glukoseüberwachung), und individuelle Kompetenzen und Barrieren (z. B. kognitive Fähigkeiten) sind wichtige Faktoren. Daher ist in Zusammenhang mit der Therapiezielvereinbarung auch wichtig, deren konkrete Umsetzung durch mögliche therapeutische Maßnahmen zu thematisieren (siehe Empfehlung 4-2).

Den Nutzen der individuellen Zielvereinbarung sieht die Leitliniengruppe in der plausiblen Chance, durch eine an den individuellen Bedürfnissen ausgerichtete Therapie die Zufriedenheit mit der Behandlung und die Adhärenz zu erhöhen, das Vertrauensverhältnis zwischen Patient und Arzt zu verbessern und die Vereinbarkeit der Therapie mit dem Alltag zu ermöglichen sowie die Belastung durch die Therapie ("treatment burden") für die Betroffenen möglichst gering zu halten. Daneben spricht auch das ethische Prinzip der Patientenautonomie für dieses Vorgehen. Dass eine individuelle Ziel-

vereinbarung mehr Zeit in der Konsultation beansprucht, lässt sich mit direkter Evidenz nicht widerlegen. Es gibt aber belastbare Daten für den Einsatz von Entscheidungshilfen und partizipativer Entscheidungsfindung, dass diese Interventionen meist nicht mit mehr Zeitaufwand verbunden sind [Dobler 2019; Stacey 2017]. Dies scheint auf die Situation der Zielvereinbarung teilweise extrapolierbar. Auf Basis dieser Abwägung von Nutzen und Schaden und des zuvor beschriebenen Versorgungsproblems spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung aus.

Ziele sollten zur besseren Übersicht gemäß [Elwyn 2017] in drei Kategorien eingeteilt werden um sie zu priorisieren:

- Übergeordnete Lebensziele
- Funktionsbezogene Ziele
- Krankheitsbezogene Ziele

Häufig führen krankheitsbezogene (z. B. Schmerzen lindern) oder funktionsbezogene Ziele (z. B. Gehstrecke verbessern, Treppensteigen können) zur Konsultation des Arztes. Bei der Vereinbarung individueller Therapieziele ist es oftmals günstig, mit den übergeordneten Lebenszielen zu beginnen, da sie die funktions- und krankheitsbezogenen Ziele beeinflussen ("Top-down-Ansatz"). Falls es den Betroffenen schwerfällt, übergeordnete Lebensziele zu formulieren, können auch konkretere, funktionsbezogene und krankheitsbezogene Ziele gemeinsam erarbeitet werden. Darauf aufbauend kann es dann leichter fallen, übergeordnete Lebensziele daraus abzuleiten ("Bottom-up-Ansatz"). Während der Vereinbarung von Therapiestrategien kann sich die Priorisierung der Ziele ändern, wenn potenzielle Konsequenzen der Therapie (z. B. bessere Stoffwechselkontrolle vs. Einschränkungen durch intensivierte Therapie) oder beeinflussende Kontextfaktoren (z. B. Essgewohnheiten in der Familie) deutlich werden. Bei konkurrierenden Zielen kann eine Abwägung notwendig sein.

Tabelle 6: Lebens-, Funktions- und Krankheitsbezogene Ziele

Übergeordnete Lebensziele, beispielhafte Fragen:

("fundamental goals")

- Erhalt und Wiederherstellung der Lebensqualität
- Teilhabe am Leben erhalten
- Unabhängigkeit erhalten
- Verhinderung vorzeitiger Mortalität
- "Wenn Sie an Ihren Diabetes denken, was ist Ihnen dann für Ihr Leben besonders wichtig?"

Funktionsbezogene Ziele

("functional goals")

- Sehkraft erhalten, Auto fahren
- Tätigkeiten alleine verrichten können (Gehstrecke erhalten)
- Arbeitsplatz erhalten
- Minimierung der Belastung und der Nebenwirkungen durch die Therapie
- Sexualität erhalten
- "Wenn Sie an mögliche Einschränkungen durch Ihren Diabetes denken, was möchten Sie dann erreichen?"
- "Welche Aktivitäten möchten Sie gern weitermachen können?"

Krankheitsbezogene Ziele

("disease specific goals")

- Schmerzen lindern
- besser schlafen
- bessere Stoffwechsel-Kontrolle
- kein schlechtes Gewissen beim Essen
- Folgeschäden vermeiden (Nierenfunktion erhalten, Blasenfunktion erhalten, keine Vorlagen benötigen)
- "Wenn Sie an Ihren Diabetes denken: Welche Beschwerden oder Aspekte Ihrer Erkrankung möchten Sie verändern?"

(Modell der individuellen Therapiezielfindung nach Elwyn et al.)

Ein ausführliches Beispiel für eine solche Lebenszielplanung findet sich in [Abbildung 1](#) und [Tabelle 2](#) in der NVL Typ-2-Diabetes.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-3</p> <p>Individuell mit dem Patienten vereinbarte Therapieziele sollen im Laufe der Behandlung regelmäßig und je nach Bedarf evaluiert und entsprechend den Ergebnissen weiter verfolgt oder angepasst werden.</p>	<p>A</p>
<p>4-4</p> <p>Der Arzt soll die individuellen Therapieziele und ggf. ihr begründetes Nicht-Erreichen – nachvollziehbar für den Patienten und betreuende Berufsgruppen – dokumentieren und zur Verfügung stellen.</p> <p>Dies gilt auch für die Evaluation der Therapiezielerreichung.</p>	<p>A</p>

Die Empfehlungen beruhen auf einem Expertenkonsens und beschreiben gute klinische Praxis.

Therapieziele können sich im Verlauf der Erkrankung ändern, etwa, weil sich Lebensumstände oder der Gesundheitszustand (z. B. Multimorbidität) verändert haben. Daher erscheint die regelmäßige Überprüfung der Ziele wichtig, um Therapieanpassungen vornehmen zu können. Unter "regelmäßig" versteht die Leitliniengruppe, Therapieziele prinzipiell in jeder Konsultation anzusprechen. Dabei wird dies nicht immer in derselben Ausführlichkeit erforderlich sein und kann in den Hintergrund treten, wenn ein akuter oder sehr spezifischer Beratungsanlass vorliegt. Mindestens einmal im Jahr ist ein ausführliches Gespräch über Therapieziele sinnvoll. Ein Beispiel für unterstützende Materialien zur Vorbereitung auf das Arztgespräch befindet sich in der NVL Typ-2-Diabetes (siehe "[Vorbereitung für das Gespräch mit der Ärztin/dem Arzt](#)").

Die Dokumentation der Therapieziele soll sicherstellen, dass diese nicht nur angesprochen wurden, sondern Patienten und weitere betreuende Berufsgruppen (wie z. B. Apotheker, Physiotherapeuten, Diabetesberater, Pflegekräfte) sie nachvollziehen, überprüfen und sich im weiteren Verlauf daran orientieren können. Mit der Dokumentation von Zielen sind im Kontext dieser Empfehlung das Festhalten übergeordneter Ziele wie auch die regelmäßige Erfassung anzustrebender Ergebnisse von Mess- und Labor-Parametern gemeint. Wichtig ist, Patienten diese Ziele in einfacher schriftlicher Form auszuhändigen (z. B. als Ausdruck, Notiz oder Eintrag im Gesundheitspass Diabetes). Dies gilt auch, wenn Patient und Arzt im Verlauf der Behandlung feststellen, dass sich Ziele geändert haben.

Indem Therapieziele regelmäßig überprüft werden, lässt sich die Therapie an wechselnde Bedürfnisse und Kontextfaktoren anpassen. Da die Leitliniengruppe auch bei dieser Empfehlung großes Potenzial für Nutzen und keine Hinweise auf Schäden sieht und zudem von einem Versorgungsproblem ausgeht, spricht sie starke Empfehlungen aus.

4.3 Risikokommunikation zu Diagnose und Therapieoptionen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-5</p> <p>Bei der Aufklärung über Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten des Typ-1-Diabetes sollen die unterschiedlichen Optionen mit ihren Vor- und Nachteilen umfassend und in verständlicher Form dargestellt werden.</p>	<p>A</p>

Die angemessene Kommunikation von Risiken trägt zu einer realistischen Abschätzung von Optionen und zur Entscheidungszufriedenheit bei. Deshalb hält die Leitliniengruppe die verständliche Risikokommunikation zwischen den Behandelnden und Patienten für eine zentrale Voraussetzung bei der Abwägung von Therapiezielen und Behandlungsoptionen. Wenn immer sinnvoll, möglich und gewünscht, ist es hilfreich, auch An- und Zugehörige mit einzubeziehen.

Allgemeine Grundsätze zur Kommunikation von Risiken sind nach dem Deutschen Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM):

- die in Studien gefundenen Ergebnisse erlauben keine sichere Vorhersage über das Eintreten eines Ereignisses (Behandlungserfolg, Nebenwirkung etc.) im individuellen Fall;
- für die individuelle Entscheidung ist vor der Vermittlung von Risiken zunächst eine Bewertung der Gültigkeit (Validität) und Relevanz der entsprechenden Studienergebnisse nötig.

Anforderungen an eine gute Risikokommunikation mit Beispielen aus der Diabetestherapie sind in der Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Risikokommunikation (modifiziert nach NVL Typ-2-Diabetes 2023)

Grundsätze der Kommunikation von Zahlen und Wahrscheinlichkeiten	Beispiel Medikamentöse Diabetes-Therapie
<p>Patientenrelevante Endpunkte:</p> <p>Vermittlung von Nutzen <i>und</i> Schaden anhand patientenrelevanter Endpunkte und priorisierter Therapieziele</p>	<p>z. B. Mortalität, Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen, Nierenschädigung, die eine Nierenersatztherapie erfordert, Erblindungen, Unfälle, Hypoglykämie</p> <p>Nicht: HbA1c-Korridore, TiR, Blutdruck, Lipidwerte</p>
<p>Fairer Vergleich:</p> <p>Darstellung aller indizierten Handlungsoptionen</p>	<p>z.B. Nutzen verschiedener Insulinpräparate hinsichtlich der Endpunkte Mortalität und Hypoglykämiehäufigkeit:</p> <p>Nicht: Auftreten des Insulins im Blut, Einfluss des Insulins auf die Time in Range</p>

Grundsätze der Kommunikation von Zahlen und Wahrscheinlichkeiten	Beispiel Medikamentöse Diabetes-Therapie
<p>Absolute Risikomaße:</p> <p>Vermittlung in absoluten Ereignishäufigkeiten in den zu vergleichenden Gruppen</p> <p>relative Effektstärken können durch den Vergleich absoluter Ereignisraten ausgedrückt werden.</p>	<p>z. B. Häufigkeit bestimmter Folgeerkrankungen bei Erreichen verschiedener Therapieziele, z.B.</p> <p>* Der Effekt bei einem erreichten Therapieziel HbA1c <7 % (53mmol/mol) versus größer 9% (75 mmol/mol) in Bezug auf das Auftreten einer Eiweißverlustnere beträgt absolut 2%: Von 100 Personen bekommen anstelle 5 nur 3 diese Folgeerkrankung. Eine weitere Senkung auf 6,5% führt zu keinem signifikanten weiteren Effekt bei Nierenerkrankungen.</p> <p>* Von 100 Menschen mit Typ-1-Diabetes und schlechter Diabeteskontrolle sterben rund 8 Menschen innerhalb von 30 Jahren an kardiovaskulären Erkrankungen, wenn das HbA1c größer 9% (75mmol/mol) ist, ist das HbA1c-Ziel nahe 7% (53mmol/mol) sterben nur 5 Menschen - eine Zahl, die immer noch doppelt so hoch ist, wie bei Menschen ohne Diabetes. Erfreulicherweise nehmen Herzinfarkte aber ab, auch bei Menschen mit Diabetes, so dass diese Zahlen vielleicht auch zu hoch gegriffen sind.</p>
<p>Relationen beachten:</p> <p>Vermittlung von Nutzen und Schaden mit denselben Bezugsgrößen</p>	<p>z.B. Häufigkeit von Auftreten von Herzinfarkt und kardiovaskulärem Tod bei Typ-1-Diabetes pro 1000 Patientenjahre</p> <p>Nicht : „Verdoppelung“ der Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen</p>
<p>Nicht-Intervention als Option:</p> <p>Darstellung des Verzichts auf eine Maßnahme als Möglichkeit</p>	<p>Bei Verzicht auf ein bestimmtes Therapieregime (ICT, AID, CGM) Darstellung eines potentiellen Nachteils in verständlichen Worten und echten Relationen, z.B.: Gefahr von Krankenhausaufnahmen wegen einer Hypoglykämie.</p>
<p>Verzicht auf nicht belastbare Daten:</p> <p>Verzicht auf Zahlenangaben, die nicht ausreichend sicher sind</p>	<p>Trigger für Unsicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schlechte Evidenzqualität (verzerrte RCTs, Beobachtungsstudien) • weite Konfidenzintervalle • eingeschränkte Übertragbarkeit (unpassende Vergleiche oder Patientengruppen)
<p>Umgang mit Unsicherheit:</p> <p>Hinweis auf Unsicherheit und Evidenzlücken</p>	<p>z.B. Fehlendes Wissen, ob Effekte auf die Surrogatparameter HbA1c, TiR auch eine Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte folgen lassen.</p>

Zur Risikokommunikation können schriftliche, evidenzbasierte Informationen genutzt werden. Evidenzbasierte Gesundheitsinformationen können das gemeinsame Gespräch unterstützen, indem sie Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten mit ihren Vor- und Nachteilen verständlich darstellen. Weitere Anforderungen an hochwertige evidenzbasierte Patienteninformationen sind im Positionspapier "Gute Praxis Gesundheitsinformation" des DNEbM von 2016 zu finden [Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM) 2016].

4.4 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF)

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-6</p> <p>Bei anstehenden gesundheitsbezogenen Entscheidungen bezüglich des Typ-1-Diabetes soll die Gesprächsführung entsprechend dem Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung erfolgen (siehe NVL Typ-2-Diabetes: Abbildung 2).</p>	A

Die Empfehlung entspricht einem Expertenkonsens und beruht auf den ethischen Prinzipien der Autonomie und Fürsorge. Aus der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe wird das Konzept noch zu selten umgesetzt.

PEF ist in der klinischen Praxis oft, aber nicht zwingend, mit dem Einsatz von Entscheidungshilfen verbunden. Ein systematischer Cochrane-Review von Stacey et al. von 2017 deutet darauf hin, dass Entscheidungshilfen dazu beitragen, dass Patienten verstärkt Entscheidungen treffen, die mit ihren persönlichen Behandlungszielen übereinstimmen (Qualität der Evidenz niedrig, mangelnde Präzision, Konsistenz und Direktheit), besser informiert sind (Qualität der Evidenz hoch) und das Risiko realistischer einschätzen können (Qualität der Evidenz moderat).

Die Implementierung des Konzeptes der PEF und die Verwendung von Entscheidungshilfen ist zu einem großen Teil davon abhängig, wie diese von Behandelnden bewertet werden. Der erwartete zeitliche Mehraufwand scheint nach Einschätzung der Leitliniengruppe eine wichtige Rolle zu spielen.

Zur Unterstützung der zielgerichteten Kommunikation kann die Leitlinie keine Entscheidungshilfen für spezifische klinischen Entscheidungssituationen bereitstellen, weil sich hierzu keine aktuellen Übersichtsarbeiten finden. Dieser als Forschungsbedarf zu bezeichnende Umstand sollte mit einem Hinweis auf Evidenzlücken kommuniziert werden.

Die partizipative Entscheidungsfindung ist ein kontinuierlicher Prozess, in den neben den Patienten unterschiedliche betreuende Berufsgruppen und – wann immer möglich und gewünscht – An- und Zugehörige einzubeziehen sind. Zentral für das Gelingen ist, das Gespräch den Bedürfnissen und Kompetenzen der betroffenen Person (z. B. kognitive Fähigkeiten, Sprachkenntnisse und Wissen) anzupassen, entsprechende Hilfestellungen und verständliche Informationen bzw. Entscheidungshilfen anzubieten sowie sicherzustellen, dass die Person die Informationen verstanden hat und für sich nutzen kann.

Schulungsprogramme für Menschen mit Typ-1-Diabetes bilden eine wichtige Grundlage, wohlüberlegte Entscheidungen in Bezug auf ihre Erkrankung treffen zu können. Hier wird neben dem Wissen über die Erkrankung, den Einfluss von Ernährung und Bewegung auch Hilfe zum Selbstmanagement und Motivation vermittelt (siehe auch Kapitel 5.5 Strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme).

4.5 Kontextfaktoren mit Einfluss auf die Erkrankung

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
--------------	-----------------

4-7

Bei der Vereinbarung und Priorisierung der individuellen Therapieziele und der Evaluation der Therapiestrategie sollen Personen- und Umwelt-bezogene Kontextfaktoren berücksichtigt werden.

Die Auswirkungen auf die Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen sollen berücksichtigt werden.

A

Die Empfehlung beruht auf einem Expertenkonsens und entspricht guter klinischer Praxis.

Kontextfaktoren bilden den gesamten Lebenshintergrund eines Menschen ab. Sie können erheblichen Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf von Erkrankungen haben, aber auch das Erreichen von vereinbarten Therapiezielen fördern oder erschweren. Daher hält die Leitliniengruppe deren Erfassung und Berücksichtigung für grundlegend bei der Therapieplanung und -steuerung und spricht hierfür eine starke Empfehlung aus.

Eine Übersicht relevanter Kontextfaktoren findet sich in der [NVL Typ-2-Diabetes \(Tabelle 4\)](#).

4.6 Therapieadhärenz

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-8</p> <p>Bei Nicht-Erreichung individueller Therapieziele, die nach dem Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung vereinbart wurden, soll auch bei Typ-1-Diabetes nach Abbildung 4 und Abbildung 5 aus der NVL Typ-2-Diabetes vorgegangen werden.</p>	<p>A</p>

Die Empfehlung entspricht einem Expertenkonsens und orientiert sich an dem Positionspapier von Petrak et al. [Petrak 2019]. Basierend auf der klinischen Erfahrung vermutet die Leitliniengruppe hier ein Versorgungsproblem, da die Therapiesteuerung zu selten beeinflussbare Faktoren aufseiten der Patient*innen und der Behandelnden berücksichtigt. Dieses Versorgungsproblem wird als besonders relevant erachtet, da Adhärenzprobleme für die Versorgung von Typ-1-Diabetes in der Literatur gut belegt sind, und gleichzeitig Non-Adhärenz mit einem erhöhten Risiko an Folgekomplikationen assoziiert ist.

5 Therapie des Typ-1-Diabetes

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

5.1 Glukosemonitoring

5.1.1 Blutglukoseselbstmessung

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>5-1</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes soll eine ausreichende Anzahl an Blutzucker-Teststreifen zur Verfügung gestellt werden, um die Diabetestherapie unter den individuellen Lebensumständen sachgerecht durchführen zu können.</p> <p><i>[Miller 2013 EK Ib]</i></p>	<p>A</p>

Hintergrund und Evidenz zu der Empfehlung 5.1

Zum Erreichen der Therapieziele messen entsprechend geschulte Menschen mit Typ-1-Diabetes selbst regelmäßig die Glukosekonzentration im kapillären Blut. Die Blutglukosemessung dient v. a. der Insulindosierung und der Identifikation von akuten Entgleisungen wie Hypo- oder Hyperglykämien, insbesondere auch in Zusammenhang mit Sondersituationen wie z. B. körperlicher Aktivität oder im Straßenverkehr.

Je nach Therapieansatz (intensivierte Insulintherapie, Insulinpumpen- mit oder ohne CGM-Unterstützung oder AID-Therapie) sind unterschiedliche Zeitpunkte und Häufigkeiten der Messung der Blutglukosekonzentration üblich und sachlich angezeigt. Häufigere Messungen sind mit einer besseren Stoffwechsellage assoziiert [Miller 2013 EK Ib].

Die Präzision der Blutglukoseselbstmessungen (bei Geräten nach DIN ISO 15197:2013) ist für das Selbstmanagement ausreichend, wenn auch gegenüber Labormessungen geringer [Alto 2002, EK III; Saudek 2006, EK IV]. Gerätefehler und die fehlerhafte Verwendung der Geräte können zu falschen Ergebnissen und Therapieentscheidungen führen [Bergental 2000, EK III; Saudek 2006, EK IV]. Die Genauigkeit der Blutglukoseselbstmessungen sollte deshalb in regelmäßigen Abständen überprüft und Menschen mit Diabetes mellitus zu Beginn einer Therapie mit Blutglukoseselbstmessung geschult werden [American Diabetes Association 2017 EK IV; Canadian Diabetes Association 2013 EK IV]. Bei Inkonsistenzen zwischen den Ergebnissen der Blutglukoseselbstmessungen und dem HbA1c-Wert sollten die Genauigkeit der Blutglukoseselbstmessungen, aber auch die korrekte Anwendung und Interpretation der Ergebnisse überprüft werden. Gegebenenfalls sollten Menschen mit Diabetes diesbezüglich nochmals geschult werden [American Diabetes Association 2017 EK IV; Canadian Diabetes Association 2013 EK IV].

5.1.2 CGM (rtCGM, kontinuierliche Glukosemessung)

CGM-Systeme messen die Konzentration der Glukose in der interstitiellen Flüssigkeit im Subkutanraum, die bei stabiler Stoffwechsellage mit der Plasmaglukose korreliert. Bei Glukoseanstieg und -abfall ist ein Timelag von physiologischerweise ca. 6-10 Minuten zu beachten. Es gibt 2 Typen von CGM-Geräten: Geräte für Menschen mit Diabetes, die für den kontinuierlichen Gebrauch bestimmt sind und Geräte für diagnostische oder Studienzwecke, deren Daten verblindet sind. Bei den Geräten für den kontinuierlichen Gebrauch unterscheidet man Einweg-rt-CGM (real time CGM), implantierbare Langzeit-rt-CGM Systeme und Einweg-isc-CGM (intermittend scanning) Systeme. Da Einweg-isc-CGM-Systeme zur Zeit in Deutschland nicht mehr angeboten werden, wird in dieser Leitlinie auf ein eigenständiges Kapitel isc-CGM verzichtet, es wird aber auf die Evidenz hinsichtlich von Blutglukoseselbstmessungen eingegangen (siehe Kapitel 5.1.3 Kontinuierliches Glukosemonitoring (rtCGM)).

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>5-2</p> <p>Glukosemonitoring mithilfe CGM soll allen Menschen mit Typ-1-Diabetes angeboten werden. Die Entscheidung für oder gegen CGM und die Auswahl eines CGM-Systems soll individuell im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung erfolgen.</p> <p><i>[Battelino 2012 EK Ia; Battelino 2011 EK Ia; Beck 2017 EK Ia; Benkhadra 2017 EK Ia; Dicembrini 2021 EK 1a; Kamusheva 2021 EK Ia; Laffel 2020 EK Ia; Langeland 2012 EK Ia; Little 2014 EK Ia; Maiorino 2020 EK Ia; Polonsky 2013 EK III EK III; Tumminia 2015 EK Ia; van Beers 2016 EK Ib].</i></p>	<p>A</p>
<p>5-3</p> <p>Die Erweiterung zum AID-System soll im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung erläutert werden (siehe Kapitel 5.3 Insulinpumpen- und AID-Therapie).</p> <p><i>[Beck 2023 EK Ia; Jiao 2022 EK Ia]</i></p>	<p>A</p>
<p>5-4</p> <p>Zur Nutzung eines CGM-Systems bedarf es einer technischen Einweisung durch Hersteller/Lieferant.</p> <p>Weiterhin sollen angeboten werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anleitung zur Selbstanwendung durch qualifiziertes diabetologisches Fachpersonal • strukturierte, evaluierte Schulung und regelmäßige diabetologische Betreuung durch in der Nutzung dieser Systeme geschulter Diabetesteam und Pflegefachkräften. <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	<p>Statement</p>

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>5-5</p> <p>Zusätzliche Blutzuckermessungen zur Verifizierung der Glukosewerte bzw. zur Kalibration des Systems sollen angeboten werden.</p> <p><i>[Schlüter 2022]</i></p>	A
<p>5-6</p> <p>Bei fortgesetzten individuellen Problemen mit einem CGM-System soll nach eingehender Beratung ggf. ein Wechsel auf ein alternatives CGM-System erwogen werden.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	A

5.1.3 Kontinuierliches Glukosemonitoring (rtCGM)

CGM-Systeme für den kontinuierlichen Alltagsgebrauch durch Patienten zeigen stets einen aktuellen Glukosewert und den Glukosetrend an (Real-time-CGM-Systeme; rtCGM). Ein typisches Charakteristikum von rtCGM-Systemen sind Alarm-Funktionen z. B. bei Erreichen von hypo- und hyperglykämischen Schwellenwerten. Man unterscheidet rtCGM-Systeme mit Kalibrierungsmöglichkeiten und ohne Kalibrierungsmöglichkeiten durch eine Blutglukoseselbstmessung (BGSM). Die Nutzung von rtCGM-Systemen kann in Kombination mit einer konventionellen intensivierten Insulintherapie oder einer Insulinpumpentherapie erfolgen.

Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 5.2-5.6

Die Studienlage (RCT) zu diesen Systemen belegt Vorteile in allen Altersgruppen hinsichtlich des Risikos von Hypoglykämien, schweren und sehr schweren Hypoglykämien, Time in Range, Glukoseschwankungen und HbA1c-Werten im Vergleich zum Glukosemonitoring durch BGSM. Hinsichtlich der HbA1c Senkung ist die Häufigkeit der Sensornutzung ein wichtiger Prädiktor in allen Altersgruppen.

Neben den genannten Effekten wird durch die kontinuierliche Aufzeichnung der Glukosewerte eine bessere Beurteilung der Glykämie ermöglicht. So bestehen neben dem klassischen Surrogatparameter HbA1c nun neue CGM-abgeleitete Parameter wie die Zeit im Zielbereich (Time in Range, TIR) oder Angaben zur Glukosevariabilität. Hypoglykämien können exakter beurteilt werden (Zeit unter dem Zielbereich (Time below Range), Frequenz und Dauer von Hypoglykämien, minimale Glukosekonzentrationen). Welche prognostische Relevanz diese Parameter haben, kann aufgrund noch fehlender Endpunktstudien zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilt werden. Es gibt allerdings einige Studien, die zeigen, dass sich die **Zeit im Zielbereich (TIR 70-180 mg/dl) signifikant verbessert, die Time below Range (TBR), Time above Range (TAR) und Glukosevariabilität signifikant reduziert werden.** [Maiorino 2020 EK 1a] 15 RCT's TIR plus 70 Min; [Visser 2023 EK 1b] Umstellung von iscCGM TIR-Anstieg 11,7 %; [Pratley 2020 EK 1b; van Beers 2016 EK 1b] (Glukosevariabilität 4,7 %, TAR 5,8 %). Des Weiteren reduziert sich die TBR (Time below range) bei [Visser 2021 EK 1b] um 0,37 % im Vergleich zur SMBG.

Zu **rtCGM gegenüber einer Blutzuckerkontrolle (SMBG)** liegt Evidenz für folgende Endpunkte vor:

- **Senkung des HbA1c-Wertes**

Es wurden mehrere randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit rtCGM-Geräten durchgeführt. rt-CGM ist assoziiert mit einer signifikanten HbA 1 c Senkung, solange die Teilnehmer die Geräte regelmäßig trugen

[Battelino 2012 EK Ia; Battelino 2011 EK Ia; Beck 2017 EK Ia; Benkhadra 2017 EK Ia; Dicembrini 2021 EK 1a; Laffel 2020 EK Ia; Langeland 2012 EK Ia; Lind 2017 EK Ib; Little 2014 EK Ia; Maiorino 2020 EK Ia; Tumminia 2015 EK Ia].

Diese Ergebnisse wurden bei allen Altersgruppen einschließlich von Senioren erreicht und erwiesen sich als vorteilhaft. [Kamusheva 2021 EK Ia; Miller 2022 EK Ia; Pratley 2020 EK Ib]

• **Reduktion von leichten und schweren Hypoglykämien**

rt-CGM reduziert signifikant die Inzidenz und den Schweregrad von Hypoglykämien im Vergleich zur Blutzuckermessung. Hier gibt es eine breite Evidenz mit vielen RCT, die dies für leichte, wie auch schwere Hypoglykämien zeigen konnten. Heinemann et. al konnten zeigen, dass bei ICT-Patienten mit einer gestörten Hypoglykämiewahrnehmung die Inzidenz von Hypoglykämien Stufe 2 bei ICT-Patienten um 72 % reduziert werden konnten. Decembri et. al zeigten in einer Metanalyse von 27 RCT (10 Outcome Studien für Erwachsene), dass das Risiko für schwere Hypoglykämien um 49 % gesenkt werden kann.

[Battelino 2012 EK Ia; Battelino 2011 EK Ia; Beck 2017 EK Ia; Langeland 2012 EK Ia; Little 2014 EK Ia; Tumminia 2015 EK Ia; van Beers 2016 EK Ib]

Im Rahmen der strukturierten Recherche mit PICO-Fragen zur Fragestellung, inwieweit ein Unterschied zwischen einem Glukosemonitoring mit rtCGM gegenüber einer Blutzuckerkontrolle/iscCGM besteht, werden die Ergebnisse hinsichtlich der GRADE Kriterien dargestellt:

Tabelle 8: GRADE-Bewertung - Unterschied zwischen einem Glukosemonitoring mit rtCGM gegenüber einer Blutzuckerkontrolle/iscCGM

Anzahl Studien	Art der Studie	Anzahl Patienten		Wirkung	„Certainty“ (Sicherheit)
		rtCGM	BZ-Messung/isc-CGM/FGM	Absolut (95 % CI)	
HBA1 c (bewertet mit HBA 1 c Senkung in %)					
11	RCT	1042	864	MD 0,3 % weniger (0,32 weniger bis 0,28 weniger)	+++0 moderat
Time in range (bewertet mit: Differenz in Prozent von 24 h)					
11	RCT	930	752	MD 5,5 % höher (4,8 höher bis 6,2 höher)	⊕⊕⊕○ moderat
Time below range (bewertet mit: Differenz in Prozent von 24 h)					
11	RCT	875	770	MD 3,3 % weniger (3,55 weniger bis 3,05 weniger)	⊕⊕⊕○ moderat
Time above range (bewertet mit: Differenz in Prozent von 24 h)					
9	RCT	664	555	MD 2,6 % weniger (3,6 weniger bis 1,6 weniger)	⊕⊕⊕○ moderat
Glukose Variationskoeffizient (bewertet mit: Differenz in Prozent vom BZ-Mittelwert)					
10	RCT	874	819	MD 3,3 % weniger (3,9 weniger bis 3,5 weniger)	⊕⊕⊕○ moderat

In der Einschätzung der Sicherheit der Aussagen zu den Studieninhalten wird das Verzerrungsrisiko zu den Parametern „Risiko für Bias“, „Inkonsistenz“ oder „fehlende Genauigkeit“ als „nicht schwerwiegend“ beschrieben. Im Bereich des Parameters „Indirektheit“ wird aufgrund unterschiedlicher Populationen und unterschiedlicher Interventionen das Verzerrungsrisiko als „schwerwiegend“ bezeichnet.

- **Je mehr Tage pro Woche das CGM-System getragen wird, desto größer sind sämtliche Effekte von CGM**

Es gibt eine breite Studienevidenz dahingehend, dass ein kontinuierliches Tragen des rt-CGM Sensors im Vergleich zum intermittierenden Tragen von klinischem Vorteil ist.

[Pickup 2011 EK Ia; Tamborlane 2008 EK Ia; Tuminia 2015 EK Ia]

- **Verbesserung der Lebensqualität**

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

In einer Arbeit von Klak et. al 2021 EK 1 a zeigt sich eine Verbesserung des emotionalen Wohlbefindens und der Therapiezufriedenheit bei Nutzung eines rt-CGM-Systems. Die Angst vor Hypoglykämien wird signifikant reduziert. Dies zeigt sich auch in einer Querschnittsbeobachtung von [Barnard 2018 EK 2b] mit einer reduzierten Hypoglykämieangst von 78 %.

[Kamusheva 2021 EK Ia] konnten in 32 systematischen Reviews und Metaanalysen zeigen, dass es durch ein CGM zu einer Verbesserung der Adherence kommen kann.

- **Bei Diabetes Typ 1 und Schwangerschaft**

An dieser Stelle sei auf die S2e-Leitlinie Diabetes in der Schwangerschaft ([regis-ter.awmf.org/de/leitlinien/detail/057-023](https://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/057-023)) verwiesen.

- **Rückgang akuter Diabeteskomplikationen**

Beobachtungsstudien mit großer Heterogenität zeigen einen Rückgang akuter Diabeteskomplikationen wie diabetischer Ketoazidose (DKA) sowie Krankenhausaufenthalten wegen Hypo- und Hyperglykämie bei rtCGM und iscCGM [Hohendorff 2021 EK III; Nathanson 2021 EK III; Roussel 2021 EK III].

- **Kosteneffizienz**

CGM ist kosteneffektiv und bei Menschen mit Diabetes mit suboptimalem Glykämienmanagement und unzureichender Adherence besonders indiziert. [Billings 2018 EK Ib; Chaugule 2017 EK Ib; García-Lorenzo 2018 EK Ib; Jiao 2022 EK IIa; Kamusheva 2021 EK Ia]

Zu **iscCGM** liegt Evidenz im Vergleich zur Blutzuckerkontrolle (SMBG) für folgende Endpunkte vor:

- Senkung des HBA 1 c [Leelarathna 2022 EK Ib; Tyndall 2019 EK Ib]
- Verbesserung TIR, Reduzierung TAR, TBR [Leelarathna 2022 EK Ib]
- Reduktion von Hypoglykämien [Bolinder 2016 EK Ib];
- Verbesserung der Behandlungszufriedenheit [Bolinder 2016 EK Ib].
- Rückgang akuter Diabeteskomplikationen [Roussel 2021 EK IIa]

5.1.4 CGM und strukturierte individuelle Schulung

Essenzieller Bestandteil der Verordnung und Anwendung von rtCGM sind [Arbeitsgemeinschaft Diabetes & Technologie (AGDT) 2023]:

- **Technische Einweisung:** Obligate Aufgabe des CGM-Herstellers, umfasst v. a. Informationen zur Inbetriebnahme und Bedienung des CGM-Systems.
- **Anleitung zur Selbstanwendung:** Dies umfasst die Anleitung eines Patienten und/oder Bezugsperson zur Selbstanwendung eines rtCGM, d.h. die medizinisch korrekte Anlage des Sensors am Patienten durch qualifiziertes diabetologisches Fachpersonal. (Beschluss GBA über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) zur Therapiesteuerung bei Menschen mit insulinpflichtigem Diabetes, Banz AT 06.09.2016 B3)
- **CGM-Therapieschulung:** Aufgabe des diabetologischen Fachpersonals, umfasst die therapeutische Umsetzung der aktuellen und gespeicherten CGM-Information sowie die Anleitung zur Umsetzung im Alltag. Das Diabetesteam benötigt hierfür systemspezifisches Detailwissen und Erfahrung [Yoo 2022 EK Ib]. Für den deutschsprachigen Raum steht hierfür das Schulungsprogramm „Spectrum“ zur Verfügung [Gehr 2017 EK IV; Schlüter 2021 EK IIb]. Eine frühzeitige Schulung zu rt-CGM Nutzung verbessert die Glykämiekontrolle.

5.1.5 Hautprobleme bei Geräten zum kontinuierlichen Glukosemonitoring

Hautreaktionen werden bei CGM-Sensoren wie bei allen Systemen, die permanent auf der Haut haften, gelegentlich beobachtet. Die behandelnden Diabetesteam sollten diesbezüglich geschult sein. Hierbei sind verschiedene Hautreaktionen zu unterscheiden:

- Irritative Kontaktdermatitis: In milder Form relativ häufig. Ursache ist die lange Abdeckung bzw. Okklusion der Haut, insbesondere in Verbindung mit Schwitzen. Meist keine spezifische Therapie erforderlich bzw. einfache Hautpflegemaßnahmen.
- Allergische Kontaktdermatitis: Seltene, teils schwerwiegende Reaktion auf Allergene in Pflaster- oder Sensormaterial (z. B. Acrylate, Isobornylacrylat, Kolophonium). Eine allergologische Testung kann hilfreich sein, entscheidend ist jedoch der klinische Verlauf. Therapie je nach Ausprägung oft durch Barrieremethoden möglich, teils jedoch nur durch strikte Allergenkarrenz (Wechsel des Produktes, ggf. implantierbares CGM-System).

5.1.6 Messgenauigkeit der Geräte zum kontinuierlichen Glukosemonitoring

Im Vergleich zur Blutglukosemessung mit der Iso-Norm gibt es bei CGM-Systemen keine Standards zur Beurteilung der Messgenauigkeit. Ob und wann es diese für CGM-Systeme geben soll, ist nicht abzusehen. Durch Angaben der „Mean Absolute Relative Difference“ wird versucht die Messgüte von CGM-Systemen zu beschreiben. Da dieser Wert durch das Studienprotokoll und die Auswahl der untersuchten Patienten erheblich beeinflusst werden kann, sollte der MARD-Wert nur als Anhaltspunkt für die Messgüte betrachtet werden. Einen besseren Anhaltspunkt für die Genauigkeit eines Systems liefert der Vergleich mit einem zweiten Sensor vom gleichen System, zeitgleich bei demselben Patienten erhoben („Precision absolute relative deviation, PARD).

Fast alle Systeme sind als Ersatz der Blutzuckerselbstmessung unter bestimmten Bedingungen zugelassen, d. h. die Messgenauigkeit ist in der Regel ausreichend, um z. B. Insulindosisentscheidungen zu treffen. Jedoch darf eine im Studiensetting und für Zulassungszwecke ausreichende Messgenauigkeit nicht zu der Annahme verleiten, dass jeder einzelne Sensor bei jedem Anwender ausreichend genaue Ergebnisse liefert.

Auch bei Verwendung werkseitig kalibrierter Sensoren sollten Blutzucker-Kontrollmessungen durchgeführt werden, um „schlechte“ Sensoren zu erkennen und hierdurch bedingte Gefahren abzuwenden (z. B. schwere Hypoglykämie nach Insulingabe bei falsch hohen Sensorwerten).

Entscheidend ist im klinischen Alltag immer die „persönliche“ Messgenauigkeit, nicht die Messgenauigkeit in Studien. Die Ursachen für Fehlmessungen können herstellerseitig (z. B. schlechte Charge, defekter Einzelsensor, Transport- oder Lagerschäden) oder durch die Anwendung bedingt sein (schlechte Sensorstelle, Anwendungsfehler, Interferenzen, individuelle Biokompatibilität). Die Medikationspläne von Menschen mit Diabetes, die CGM-Systeme verwenden, sollten auf interferierende Substanzen überprüft werden (siehe Tabelle 9).

Zur Häufigkeit der Kontrollmessungen existieren keine etablierten Empfehlungen. Vernünftig erscheinen Kontrollmessungen zu Beginn einer Sensorsitzung und im weiteren Verlauf alle 1-2 Tage und zusätzlich in den vom jeweiligen Hersteller empfohlenen Situationen (z. B. Diskrepanz zwischen Symptomatik und angezeigtem Wert). Bisher existiert zur Bewertung der Messgenauigkeit auf Patientenebene kein etablierter Standard.

Tabelle 9: Interferierende Substanzen bei CGM-Systemen

Substanz	CGM-System	Wirkung
Acetaminophen (Paracetamol)	Dexcom G 6 (> 4 g/Tag) Medtronic Guardian (Jegliche Dosis)	Höhere Sensorglukosewerte als tatsächliche BZ-Werte
Alkohol	Medtronic Guardian	Höhere Sensorglukosewerte als tatsächliche BZ-Werte
Ascorbinsäure (Vitamin C) > 500 mg/Tag	Abbott Freestyle libre	Höhere Sensorglukosewerte als tatsächliche BZ-Werte
Hydroxyurea	Dexcom G 6, Medtronic Guardian	Höhere Sensorglukosewerte als tatsächliche BZ-Werte
Mannitol	Senseonics Eversense	Abweichung im therapeutischen Dosisbereich
Tetracycline	Senseonics Eversense	Abweichung im therapeutischen Dosisbereich

[Denham 2021; Heinemann 2022; Lorenz 2018; Pfützner 2022; Szmuiłowicz 2021; Tellez 2021]

5.2 Insulininjektionstherapie

5.2.1 Insulintherapie

Die Indikation für eine Insulintherapie besteht bei Typ-1-Diabetes immer und lebenslang. 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.

5.2.2 Individueller Insulinbedarf

Grundsätzlich orientiert sich der individuelle Insulinbedarf bei Menschen mit Typ-1-Diabetes aufgrund des absoluten Insulinmangels an der physiologischen Insulinsekretion. Diese erfolgt sowohl kontinuierlich ohne Nahrungszufuhr (= basaler Insulinbedarf) als auch pulsatil nach Nahrungszufuhr (= prandialer Insulinbedarf). Da jedoch der absolute Insulinbedarf auch von der individuellen Insulinempfindlichkeit

des jeweiligen Patienten abhängt, kann der therapeutische Insulinbedarf nur unter Vorbehalt von der physiologischen Insulinsekretion abgeleitet werden.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>5-7</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes beeinflussen folgende Faktoren die adäquate Insulinersatztherapie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 und Nahrungszusammensetzung. <p><i>[Arai 2008 EK III; Muis 2006 EK III]</i></p>	<p>Statement</p>

Hintergrund und Evidenz zu Statement 5-7

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

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

Bei nur teilweisem Betazellverlust verringert die Insulinrestsekretion den täglichen Insulinbedarf des Patienten gemäß DCC-Studie auf 0,4 - 0,85 E/kg/h [DCCT Research Group 1993 EK Ib].

Die Datenlage zu Einflussfaktoren auf den Insulinbedarf ist dünn und beschränkt sich auf wenige Querschnittsstudien, Kohortenstudien oder Fallserien. Bei der Behandlung von Menschen mit Typ-1-Diabetes sind diese Faktoren als potentiell relevant zu berücksichtigen.

Individuelle und geschlechtsspezifische Faktoren

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

Widersprüchliche Ergebnisse brachte eine sehr kleine Pilotserie (n = 5) zu zyklusabhängigen Unterschieden der Insulinsensitivität [Trout 2007 EK III]. Bei Einnahme der Pille wurden in einer weiteren

Fallserie nur bei Verwendung von Gestoden 30µg ein erhöhter Insulinbedarf (+21% nach 1 Jahr) festgestellt [Grigoryan 2006 EK IIb].

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

Medikamente

In einer univariaten Subgruppenanalyse wiesen Muis et al, 2006 [Muis 2006 EK III] eine statistisch signifikant höhere Insulindosis bei Einnahme von Thiaziden und Kalziumkanalblockern nach, bei allerdings sehr breiten Konfidenzintervallen aufgrund kleiner Stichprobe. Elbelt et al. zeigten in einer Fall-Kontroll-Studie für Frauen mit Typ-1-Diabetes unter Glukokortikoidtherapie bei primärer Nebennierenrindensuffizienz höhere Insulindosen verglichen mit Frauen ohne Glukokortikoidtherapie (44,5IU/Tag vs 35,7IU/Tag n.s.) [Elbelt 2009 EK III]. Der Unterschied war bei sehr kleiner Stichprobe (n = 10) nicht statistisch signifikant. Zur Abnahme der täglichen Insulindosis bei Therapie mit Metformin siehe Abschnitt Kapitel 6.3 Orale Antidiabetika bei Typ-1-Diabetes.

Komorbidität

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

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. Es resultiert eine unterschiedliche Wirkung gleich großer Insulindosen, wodurch Hypo- und Hyperglykämie entstehen können. Die Inspektion und Palpation der Insulininjektionsstellen gehören daher zu jeder vierteljährlichen Untersuchung von Menschen mit Typ-1-Diabetes. Der sorgfältige Wechsel der Injektionsstellen reduziert die Häufigkeit von Lipohypertrophien [Hauner 1996 EK III] (siehe auch Abschnitt Lokale Nebenwirkungen der Insulintherapie).

Durchblutung der Injektionsstelle

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

5.2.3 Strategien der Insulintherapie

Die Insulintherapie bedarf zur erfolgreichen Anwendung der genauen inhaltlichen Definition: es wird zwischen der einfachen („konventionelle“) und aufwändigeren („intensivierte“) Strategie unterschieden. 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 Therapie-konzepte die freie Verfügbarkeit der notwendigen Hilfsmittel (Insulin und Insulinapplikationshilfen aller Art) entscheidend.

Empfehlungen (bestätigt 2023)	Empfehlungsgrad
<p>5-8 (bestätigt 2023)</p> <p>Die intensivierte Insulintherapie ist der Behandlungsstandard bei Menschen mit Typ-1-Diabetes.</p> <p><i>[Boer 2008 EK Ib und EK IIa; Cleary 2006 EK III; DCCT Research Group 1993 EK Ib; Nathan 2005 EK IIb; Wang 1993 EK Ib; White 2008 EK III] (starker Konsens)</i></p>	<p>Statement</p>
<p>5-9 (bestätigt 2023)</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>[Bundesärztekammer 2012 EK IV; DCCT Research Group 1993 EK Ib]</i></p>	<p>A</p>

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

a) Konventionelle Therapie

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

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

- bei Menschen, die den Anforderungen an eine intensivierte Therapie nicht gerecht werden können (z.B. aufgrund von kognitiven Einschränkungen, 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, Hypoglykämien vermieden werden und die Lebensqualität durch die Therapie nicht eingeschränkt wird.

b) Intensivierte Therapie

Gemäß DCC-Studie wird die intensivierte Insulintherapie als Gabe von mindestens drei Insulininjektionen pro Tag definiert. Es erfolgt eine Substitution des basalen Insulinbedarfs mit langwirkendem „Basalinsulin“ und des prandialen Insulinbedarfs mit kurzwirkendem „Bolusinsulin“ zu den Mahlzeiten (Basal-Bolus-Prinzip) sowie zur Korrektur erhöhter Glukosewerte. Synonyme der intensivierten Insulintherapie sind „Funk-

tionelle Insulintherapie“ sowie „Flexible Insulintherapie“. Diese Therapie kann mit Insulinspritzen, Insulinpens oder Insulinpumpen (siehe Empfehlungen dort) durchgeführt werden. Bei der Injektionstherapie wird die Substitution von basalem und prandialem Insulin strikt getrennt. Bei der Pumpentherapie wird ausschließlich ein kurzwirksames Insulin für Basalbedarf (kontinuierliche Infusion) und prandialen Bedarf (Bolusapplikation) verwendet. Die intensivierte Insulintherapie orientiert sich an definierten Kennwerten und ermöglicht dem Patienten die individuelle Festlegung des Zeitpunkts und der Größe der Mahlzeiten. Blutglukosekorrekturen und Insulindosierung erfolgen eigenverantwortlich durch den Patienten.

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

Der Aufwand für der Therapieformen variiert und nimmt von der konventionellen Therapie zur intensivierten Insulintherapie zu (bestimmt anhand Anzahl der Insulininjektionen, Glukosebestimmungen und Glukosekorrekturen). Die Etablierung einer kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) reduziert den Aufwand und verbessert die Einstellungsqualität. Der Erfolg des eingesetzten Behandlungsplans hängt von der Compliance des Betroffenen ab, weshalb dieser in die Wahl der Insulintherapie eingebunden werden sollte [White 1996, EK IIb]. Im Einzelfall ist entscheidend, dass Ziel einer nahe-normoglykämischen Blutglukoseeinstellung ($\text{HbA1c} < 7,5\%$ ($< 58 \text{ mmol/mol}$)) erreicht wird (siehe Kapitel 3 Therapieziele), um die Progression diabetesassoziierter Spätkomplikationen zu vermeiden. Hierzu bedarf es nach der Studienlage einer intensivierten Insulintherapie.

Intensivierte Insulintherapie: Dosierung des Insulins

Zur Basalinsulinsubstitution: Ob die eingesetzte Insulindosis adäquat dosiert ist, kann durch die Nüchternglukose oder durch Auslassen von Mahlzeiten überprüft werden. Ziel ist eine Konstanz der Glukosewerte im Fastenzustand. Für die Substitution des Insulinbasalbedarfs stehen NPH-Insulin sowie Insulinanaloga zur Verfügung. Für NPH- und Insulin Detemir ist die mehrmals tägliche Injektion zu bevorzugen, länger wirksame Insulinanaloga (Glargin U100/U300, Degludec) werden in der Regel einmal täglich injiziert. Die finale Frequenz der Injektionen von Basalinsulin richtet sich bei allen Insulinen nach den individuellen Ergebnissen der Glukosekontrolle.

Zur prandialem Insulinsubstitution: Die Dosierung des prandialem Insulins erfolgt entsprechend der circadianen Insulinempfindlichkeit, die zumeist morgens am niedrigsten, mittags am höchsten ist und abends zwischen den beiden Genannten liegt. Hieraus ergibt sich in der Regel ein Insulindosisverhältnis zu den drei Tageszeiten, z.B. im Verhältnis von 3:1:2 oder 2:1:1,5.

Die Insulinempfindlichkeit kann sich u.a. durch akute Erkrankungen, Sport, psychischen Stress, Hormoneinfluss ändern.

Die Anpassung der prandialem Insulindosen erfolgt am Ende der Wirkdauer, d. h. bei Normalinsulin ca. 4–6 Stunden und bei schnell wirkenden Insulinanaloga ca. 3–4 Stunden nach der Injektion (bei Patienten mit BZSK). Eine Anpassung der Insulindosen nach frühzeitig erfolgter Blutglukosekontrolle durch eine zweite, frühe Insulininjektion zur Korrektur dieser Werte birgt ein hohes Risiko für (schwere) Hypoglykämien. Kommt ein kontinuierliches Glukosemonitoring (CGM) zum Einsatz, ist eine frühzeitige Korrektur erhöhter Werte aufgrund der besseren Überwachung, d.h. der kontinuierlich verfügbaren Glukosewerte, möglich.

Intensivierte Insulintherapie: Korrekturen der Glukosewerte

Korrekturen im Tagesverlauf erfolgen beim Erwachsenen häufig anhand der „30-er-“ oder „40-er-Regel“ (Faustregel: Senkung der aktuellen Blutglukose durch 1,0 E normal bzw. rasch wirkendes Analoginsulin um 30–40 mg/dl (1,6–2,2 mmol/l); umgekehrt heben 10 g Kohlenhydrate die Blutglukose um ca. 30–40 mg/dl (1,6–2,2 mmol/l) an. Eine Anpassung der Dosis an die individuelle und aktuelle Insulinempfindlichkeit ist stets erforderlich (höhere Insulindosis bei Glukosewerten $> 270 \text{ mg/dl}$ (15 mmol/l) bzw. Ketonkörpernachweis, Infektionen, Fieber, Dehydratation etc.; niedrigere Insulindosis bei körperlicher Belastung, Nebennierenrinden- und Leberinsuffizienz, schwerer Niereninsuffizienz). Erfolgt eine Änderung

der Art des verwendeten Kurzzeit- oder Langzeitinsulins muss der andere Insulinanteil entsprechend angepasst werden.

Zum individuellen Insulinbedarf siehe auch Kapitel 5.2.2 Individueller Insulinbedarf.

5.2.4 Insulinarten

Einleitung und Hintergrund

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

Zur Gruppe der Humaninsuline zählen Normalinsuline und Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip (Insulin-Isophan, „Neutral-Protamin-Hagedorn“ = NPH), von denen zahlreiche, gleichwertige Präparate auf dem deutschen Markt erhältlich sind. Diese Insuline werden mittels gentechnisch veränderter Mikroorganismen hergestellt und sind mit dem menschlichen Insulin chemisch identisch.

Zur Gruppe der Insulinanaloga zählen kurzwirksame Insulinanaloga (Lispro/Ultra rapid Lispro, Aspart/Faster-Aspart, Glulisin) sowie langwirksame Insulinanaloga (Glargin, Detemir, Degludec). Bei diesen, dem menschlichen Insulin ähnlichen Substanzen, wurden einzelne Aminosäuresequenzen, modifiziert, um Wirkungseintritt und -verlauf im menschlichen Körper zu verändern. Kürzlich konnte bei dem modifizierten Insulin Aspart durch Zusatz von Vitamin B3 (Niacinamid) und L-Arginin eine gewisse Beschleunigung des Wirkeintritts erzielt werden, beim modifizierten Insulin Lispro wurde ein ähnlicher Effekt durch Hinzugabe der Hilfsstoffe Citrat und Treprostinil erreicht.

Alle Insulinarten (Normalinsuline, Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip, kurzwirksame Analoga und langwirksame Analoga) sowie Mischungen verschiedener Insulinarten unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Pharmakokinetik (siehe Tabelle 10).

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 der physiologischen Insulinfreisetzung und dem physiologischen Insulinverlauf näher kommen als Humaninsuline.

In mehreren Studien zeigte sich ein konsistenter Effekt der kurzwirksamen Insulinanaloga auf die Senkung der postprandialen Blutglukosewerte [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2007 EK Ia]. Die eingeführten Modifizierungen der Verzögerung scheinen auch den nächtlichen Glukose-Stoffwechsel zu stabilisieren. Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit und Wahrscheinlichkeit des Auftretens schwerer Zwischenfälle oder in Bezug auf die Mortalität fanden sich nicht [Vardi 2008 EK Ia]. Seit kurzem sind für mehrere kurz wirksame Insulinanaloga gleichwertig einsetzbare Biosimilare verfügbar.

Neuere modifizierte kurz wirksame Insulinanaloga (Ultra rapid Lispro und Faster Aspart) zeigen im Vergleich zu den kurz wirksamen Insulinanaloga der ersten Generation eine um wenige Minuten raschere Anflutung und eine leicht verkürzte Wirkdauer. Je nach Mahlzeitenzusammensetzung kann dies bei einigen Patienten zu einer Verbesserung der postprandialen Glukoseauslenkungen und hierdurch zu einer leichten Verbesserung der Zeit im Zielbereich bzw. auch zu einer Verbesserung des Hypoglykämierisikos beitragen [Boughton 2021 EK Ib; Heise 2019 EK Ib; Klaff 2020 EK Ib; Malecki 2020 EK Ib].

Verschiedene Studien und Metaanalysen zeigen ein geringeres Risiko für das Auftreten schwerer nächtlicher Hypoglykämien bei langwirksamen Insulinanaloga und für kurzwirkenden Analoginsuline findet sich in einem Cochrane-Review eine geringe, aber signifikante Senkung des HbA1c, verbunden mit einem Trend zur Verringerung der Rate der schweren Hypoglykämien [Fullerton 2016 EK Ia].

Es gibt Hinweise, dass mit dem Einsatz von Insulin Detemir und Insulin Aspart im direkten Vergleich zum Einsatz von NPH-Insulin und Normalinsulin bei Menschen mit wiederholten schweren Hypoglykämien die

Rate schwerer hypoglykämischer Episoden um 0,51 Episoden pro Patientenjahr (95% KI 0,19 bis 0,84) gesenkt werden konnte. Dieser Befund weist für Patienten mit schweren Hypoglykämien in der Vorgeschichte auf einen Vorteil für die hier verwendeten kurz- und langwirksamen Insulinanaloga bei gemeinsamen Einsatz gegenüber Normal- und NPH-Insulinen hin. Die Hypoglykämiehäufigkeit (>1x/Monat) war jedoch [Fullerton 2016 EK Ia; Sanches 2013 EK Ia/LoE 1-], nicht signifikant unterschiedlich zwischen kurzwirksamen Insulinanaloga (Lispro, Aspart, Glulisin) und Normalinsulinen.

Insulin Glargin kann in höheren Dosen bis zu 24 h wirken, sodass die Uhrzeit der Injektion (morgens zum Abendessen oder vor dem Zubettgehen) keine Relevanz hat [Hamann 2003 EK Ib]. Fröhmorgendlichen Hypoglykämien wird idealerweise mit einer Insulinpumpentherapie begegnet.

Mit der Einführung der Insulinanaloga wurden die gegenläufigen Therapieziele HbA1c-Senkung und Vermeidung von Hypoglykämien besser erreichbar, indem aufgrund optimierter Wirkprofile eine physiologische Insulinsekretion besser nachgebildet werden kann. [Sheldon 2009 EK IV]

Bode et al. zeigten eine geringere Hypoglykämierate bei CSII unter Aspart verglichen mit Insulin lispro oder humanem Insulin [Bode 2007 EK IV].

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

Mitogene Wirkungen der Insulinanaloga durch IGF-I (insulin-growth-factor) konnten bis heute nicht bestätigt werden.

In einer Studie über 3 Monate mit 423 Patienten mit Typ-1-Diabetes und Basal-Bolus-Insulintherapie unter Verwendung von Aspart im Vergleich zu regulärem Normalinsulin konnte sowohl eine geringe, aber signifikante Verbesserung des HbA1c um 0,17% als auch eine Verbesserung der Behandlungszufriedenheit unter Aspart ($p = 0,005$) gezeigt werden. Ebenso wurde von Patientenseite die Flexibilität unter dem Analogon als höher eingeschätzt als unter Normalinsulin ($p = 0,022$) [Tamás 2001 EK Ib]. Bott et al. zeigten, dass dies mit einer erhöhten Flexibilität in Bezug auf die Mahlzeitaufnahme und ebenso einer erhöhten Flexibilität der Freizeitgestaltung zu begründen war [Bott 2003 EK Ib/LoE 1-].

Sicherheit

Tabelle 10: Insulinarten - Wirkeigenschaften, unerwünschte Wirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen

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

	Wirkung				
	Eintritt	Maximum	Dauer	Anwendung in der Regel	Referenzen
Humaninsuline					
NPH-Insulin	1-2 h	6-7 h	14 h	zweimal täglich	[Lucidi 2015 EK IV; Wutte 2004 EK IV]
Normalinsulin	30-60 min	3 h	8 h	0-30 min vor den Mahlzeiten	[Becker 2008 EK III]
Mischinsulin NPH (70)/ Normal (30)	30-60 min	3-3,5 h	14 h	vor Frühstück und Abendessen	[Weyer 1997 EK III; Woodworth 1994 EK II]

	Wirkung				
	Eintritt	Maximum	Dauer	Anwendung in der Regel	Referenzen
Insulin-Analoga					
Degludec	1-2 h ¹	8-14 h Geringes Maximum	> 42 h	Einmal täglich	[Haahr 2014 EK I; Heise 2015 EK III; Nosek 2014 EK II]
Detemir	1 h	7-9 h	19-26 h	Ein- oder zweimal täglich	[Heise 2007 EK I; Koehler 2014 EK II; Wutte 2004 EK IV]
Glargin U100	1 h	8-12 h	20-27 h	Ein- oder zweimal täglich	[Becker 2015 EK II; Heise 2007 EK I; Koehler 2014 EK II]
Glargin U300 ²	1-6 h ¹	12-16 h Geringes Maximum	30-32 h	Einmal täglich	[Becker 2015 EK II; Shiramoto 2015 EK II]
Aspart	20-25 min	120-150 min	4-5 h	0-15 min vor den Mahlzeiten	[Heise 2008 EK II; Heise 2017 EK II]
Faster Aspart	15-20 min	120-150 min	3-4 h	0-10 min vor den Mahlzeiten	[Heise 2017 EK II]
Glulisin	20-25 min	120-150 min	4-5 h	0-15 min vor den Mahlzeiten	[Becker 2008 EK III]
Lispro	20-25 min	120-150 min	4-5 h	0-15 min vor den Mahlzeiten	[Famulla 2016 EK II]
Ultra rapid Lispro	15-20 min	120 min	4 h	Unmittelbar vor den Mahlzeiten	[Kazda 2022 EK Ib]
Mischinsulin protamin. Aspart (70)/Aspart (30); protamin. Lispro (70), Lispro (30)	20-25 min	2-3 h	10-14 h	0-15 min vor Frühstück und Abendessen	[Heise 2008 EK II; Heise 1998 EK III; Rave 1999 EK III]
Kombinationsinsulin Degludec (70)/Aspart (30)	20-25 min	2-3 h	> 30 h	0-15 min vor einer oder vor zwei Hauptmahlzeiten	[Brunner 2015 EK II; Heise 2014 EK II]

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

² Für Insulin glargin U300 wurde in Studien im Vergleich zu Insulin glargin U100 nach der initialen Titration durchschnittlich eine 10–18% höhere Basalinsulindosis benötigt, um den Blutzucker-Zielbereich zu erreichen.

Insuline sind nicht in allen Fällen bioäquivalent und daher nicht dosisgleich austauschbar. So ist gerade bei einer Umstellung von zweimal täglich verabreichtem Basalinsulin auf einmal täglich verabreichtes Insulin glargin U 100 die empfohlene Anfangsdosis 80 % der Gesamttagesdosis des abgesetzten Basalinsulins.

Empfehlungen (bestätigt 2023)	Empfehlungsgrad
<p>5-10</p> <p>Zur Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen Humaninsuline (Normalinsulin oder Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip) oder Insulinanaloge (kurzwirksame oder langwirksame) eingesetzt werden.</p> <p><i>[Ashwell 2008 EK Ib; Bühn 2016; Hermansen 2004 EK Ib; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2007 EK Ia; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2010 EK Ia; Monami 2009 EK Ia; Mullins 2007 EK Ia; Singh 2009 EK Ia] (starker Konsens)</i></p>	<p>A</p>

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

Aufgrund der Vielzahl an erhältlichen Insulinen variieren Zeit und Dauer, in der sich injiziertes Insulin im Blut nachweisen lässt.

Während eine Verzögerung mit NPH (neutrales Protamin Hagedorn) zu durchschnittlichen Verweildauern von Insulin von 8–12 Std führte, haben Weiterentwicklungen, sogenannte lang wirksame Analogä und deren ggf. gleichwertig einsetzbare Biosimilare durch Veränderung einzelner Aminosäuren dazu geführt, dass An- und Abflutung von Insulin weiter deutlich verlängert wird (Detemir, Glargin, Degludec). Ebenso ist es heute möglich, diese Zeit beinahe so zu verkürzen, dass die Absorption des messbaren, injizierten Insulins im Körper mit nur geringer Verzögerung im Vergleich zur natürlichen Insulinausschüttung stattfindet.

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

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

5.2.5 Insulinapplikation

Der adäquate Umgang mit den eingesetzten Insulinen und die korrekte Applikation sind Voraussetzung für eine erfolgreiche Insulintherapie. Unterrichtung und Überprüfung müssen obligater Bestandteil der strukturierten Schulung sein:

Aufbewahrung von Insulin

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

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

Suspension und Insulinkonzentration

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

Insulinkonzentrationen

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

Insuline in Fertigpens gibt es derzeit in den Konzentrationen U100/U200 sowie U300. Umrechnungen sind nicht nötig. Am Pen eingestellte Insulineinheiten werden äquivalent abgegeben, unabhängig von der im Fertigpen befindlichen Insulinkonzentration.

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

Nadellänge

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

Es gibt verschiedene Nadellängen. Die Wahl der passenden Nadellänge sollte individuell getroffen werden, wobei selbst 4 mm lange Nadeln bei adipösen Patienten ausreichend sind. Längere Nadel erhöhen das Risiko einer intramuskulären Injektion.

Auswahl Injektionsstellen

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

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

Insulinpens

95% des Insulins wird in Deutschland mit Pen gespritzt.

Pens und Nadeln sind nach Herstellerangaben zu verwenden.

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

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

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

Lokale Nebenwirkungen der Insulintherapie

Insulin-Injektionsstellen sollen regelmäßig überprüft werden.

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

Lipoatrophien

Im Einzelfall können Lipoatrophien sowohl bei Verwendung von Humaninsulin, als auch bei Verwendung von Insulinanaloga oder Kombinationen der beiden Insulinarten auftreten [Arranz 2004 EK III; Hussein 2007 EK III; Lopez 2008 EK III; Murao 1998 EK III].

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

Es handelt sich um eine sichtbare und/oder palpable Verdickung des Fettgewebes [Hauner 1996 EK III].

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

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

Die Empfehlung 4-6 wurde aufgrund der klinischen Relevanz der Fettgewebsveränderungen und der mangelnden therapeutischen Möglichkeiten trotz der schwachen Evidenz mit Empfehlungsgrad A formuliert. Die Kenntnis von lipohypertrophischen Arealen ist unabdingbar, da durch sie Änderungen des Insulinbedarfs bedingt sind. Die Frequenz des Nadelwechsels hat den stärksten Einfluss auf das Auftreten von Lipohypertrophien gemäß Vardar et al. Wird bei jeder Injektion die Nadel gewechselt, hatten 20,3% der Patienten Lipohypertrophien. Erfolgte der Wechsel lediglich alle 4-5 Injektionen, wiesen 75% Lipohypertrophien auf [Vardar 2007, EK III]. Der Empfehlungsgrad in der Empfehlung 4-7 basiert auf der klinischen Einschätzung der Leitlinienautoren zur Umsetzbarkeit und individuellen Wirksamkeit dieser Maßnahme.

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

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

Zu 4-8: In einem kleinen RCT ($n = 9$) zeigten Johansson et al., dass die Insulinabsorption bei Injektion in Stellen mit Lipohypertrophie statistisch signifikant verringert war [Johansson 2005 EK Ib]. Diesen

Befund zeigt auch eine Fallserie von Johansson et al. für Menschen mit Diabetes, die jeweils Insulin in normale und lipohypertrophe Bereiche injizierten [Johansson 2005 EK Ib].

Patienten ohne LH benötigten im Durchschnitt 15 IE Insulin weniger als Patienten mit LH (56U vs. 41U) [Blanco 2013 EK III/LoE 3].

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

Bezüglich einer Verbesserung bei konsequentem Vermeiden der betroffenen Stellen wurden bei Hauner et al. nur elf Patienten nach einem Jahr nachverfolgt. 54,4% wiesen eine Verbesserung oder einen kompletten Rückgang der Veränderungen auf, bei 45,6% waren die Veränderungen gleich geblieben [Hauner 1996 EK III]. In einem Fallbericht von Bird et al., 2002 wird von einem Rückgang der Lipohypertrophie nach Auslassen der Injektionsstelle von ca. 2-3 Monaten berichtet [Bird 1998 EK III].

Empfehlungen (bestätigt 2023)	Empfehlungsgrad
<p>5-11</p> <p>Die Injektionsbereiche und Injektionsstellen sollen regelmäßig von einem Mitglied des Diabetes-Teams untersucht werden (Inspektion und Palpation). Menschen mit Diabetes sollen lernen, ihre eigenen Injektionsbereiche und Spritzstellen zu inspizieren und Lipohypertrophien zu erkennen.</p> <p><i>[Frid 2016a EK Ib; Frid 2016b EK Ib]</i></p>	<p>A</p>

Empfehlungen (bestätigt 2023)	Empfehlungsgrad
<p>5-12</p> <p>Zur Vermeidung von Lipohypertrophien soll die Injektionsstelle bei jeder Injektion gewechselt werden. Es sollen zudem die Nutzung größerer Injektionszonen und die Einmalverwendung der Nadel sichergestellt werden.</p> <p><i>[Blanco 2013 EK III/LoE 3; Frid 2016b EK Ib]</i></p>	A
<p>5-13 (bestätigt 2023)</p> <p>Menschen mit Diabetes sollen nicht in den Bereich einer Lipodystrophie (Lipohypertrophie/Lipoatrophie) injizieren.</p> <p><i>[Blanco 2013 EK III/LoE 3; Famulla 2016 EK II]</i></p>	A

Spritz-Ess-Abstand

Empfehlungen (bestätigt 2023)	Empfehlungsgrad
<p>5-14</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen über die Pharmakodynamik von Insulinen in Bezug auf einen Spritz-Ess-Abstand aufgeklärt werden.</p> <p><i>[Brunner 2000 EK Ib; DeWitt 2003 EK Ib; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2007 EK Ia; Rave 2006 EK Ib; Scheen 1999 EK IIb]</i></p>	A

Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 5-14

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

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

Pharmakodynamik der Insulingabe unter Berücksichtigung des Spritz-Ess-Abstands

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

Insulinallergie

Allergische Hautreaktionen im Bereich der Injektionsstellen können durch Insulin selbst ausgelöst werden, häufiger jedoch durch Depotstoffe (z. B. Zinkchlorid, Zinkacetat, Protaminsulfat), Konservierungsmittel (Kresol, Phenol, Methyl-4-hydroxybenzoat) und Desinfektions- und Reinigungsmittel, die der Säuberung der Haut oder der Spritzen und Kanülen dienen. Wenn es nach einer Insulininjektion zu einer allergischen Hautreaktion kommt, muss herausgefunden werden, ob andere Ursachen als das Insulinpräparat in Frage kommen. Erst wenn sich herausstellt, dass nur das Insulin selbst Ursache der Allergie sein kann, ist es angebracht, mit Hilfe einer Intrakutantestung ein Insulinpräparat zu finden, bei dem keine Hautreaktionen auftreten [Haak 2009 EK IV].

5.3 Insulinpumpen- und AID-Therapie

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>5-15</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes soll der Einsatz einer Insulinpumpentherapie mit AID-Algorithmus bei Nichterreichen der individuellen Therapieziele unter intensivierter Insulintherapie trotz CGM empfohlen werden. Die Wahl der Therapieform soll nach den Grundsätzen der partizipativen Entscheidungsfindung getroffen werden.</p> <p><i>[Beck 2017 EK Ia; Jiao 2022 EK Ia; Pease 2020 EK Ia]</i></p>	<p>A</p>
<p>5-16</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes soll bei häufigen Hypoglykämien bzw. bei rezidivierenden schweren Hypoglykämien unter intensivierter Insulintherapie mit CGM der Einsatz einer Insulinpumpentherapie mit AID-Algorithmus angeboten werden.</p> <p><i>[Beck 2017 EK Ia; Jiao 2022 EK Ia; Pease 2020 EK Ia]</i></p>	<p>A</p>
<p>5-17</p> <p>Bei einer laufenden manuellen Insulinpumpentherapie soll bei Nichterreichen der individuellen Therapieziele ein kompatibler CGM-Sensor und ein AID-Algorithmus angeboten werden.</p> <p><i>[Beck 2017 EK Ia; Jiao 2022 EK Ia; Pease 2020 EK Ia]</i></p>	<p>A</p>
<p>5-18</p> <p>Voraussetzungen für den Beginn einer Insulinpumpen- oder AID-Therapie bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherstellung der Betreuung durch eine diabetologische Einrichtung mit entsprechender Erfahrung in der Anwendung von Insulinpumpen und AID-Systemen; 	<p>Statement</p>

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<ul style="list-style-type: none"> Schulung zur Insulinpumpen- und AID-Therapie durch ein diabetologisches Schulungsteam (zusätzlich zur technischen Einweisung durch den Hersteller). <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	
<p>5-19</p> <p>Bei der Auswahl einer Insulinpumpe mit AID-Algorithmus sind zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> CE-Zertifizierung unter Berücksichtigung von Lebensalter, ggf. bestehender Komorbiditäten oder einer Schwangerschaft, Ausreichende Messgenauigkeit des kompatiblen CGM-Sensors im Einzelfall, Anwenderpräferenz und notwendige Funktionalität, um den individuellen Lebensumständen gerecht zu werden. <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	Statement
<p>5-20</p> <p>Eine manuelle Insulinpumpentherapie <u>ohne</u> AID-Algorithmus soll empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> falls kein geeignetes CGM-System verfügbar ist (z. B. individuelle Messgenauigkeit, Pflasterallergie) oder falls der Mensch mit Diabetes nicht mit den verfügbaren AID-Systemen zurechtkommt oder diese nicht wünscht. <p><i>[Jeitler 2008 EK Ia; Pickup 2008 EK IIb]</i></p>	A

Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 5-15 bis 5-20

Eine besondere Form der intensivierten Insulintherapie stellt die Insulinpumpentherapie dar, die seit den 1980er Jahren in Deutschland zum Einsatz kommt. Bei der kontinuierlichen subkutanen Insulininfusionstherapie (CSII) wird durch einen s.c. Insulinkatheter, den die Anwender selbst einfach wechseln können, schnellwirkendes Insulin verabreicht.

„Traditionelle“ manuelle Insulinpumpentherapie

Die „traditionelle“ bzw. manuelle Form der Insulinpumpentherapie ist durch eine fest programmierte Basalrate charakterisiert, die den Insulingrundbedarf ohne Mahlzeiten abdecken soll und stets individuell ist. Für Mahlzeiten oder Korrekturen wird zusätzliches Insulin in Form von Bolusgaben abgerufen. Die manuelle Insulinpumpentherapie erfordert eine adäquate Schulung und Mitarbeit der Patienten und ermöglicht den Anwendern deutlich mehr Anpassungsmöglichkeiten als bei einer ICT, z. B. Basalratenanpassung bei Dawn-Phänomen, temporäre Basalratenänderungen z. B. bei körperlicher Aktivität, verschiedene Basalratenprofile, oder verschiedene Bolusformen entsprechend der Mahlzeitenzusammensetzung.

Eine Sonderform der manuellen Insulinpumpentherapie ist die kontinuierliche intraperitoneale Insulinpumpentherapie (CIPII). Hierbei wird das Pumpeninsulin über ein Implantat in die freie Bauchhöhle verabreicht (intraperitoneal). Das Implantat ragt über das Hautniveau hinaus (perkutan) und wird mit einer

externen manuellen Insulinpumpe verbunden. Bei folgenden Sondersituationen kann die Indikation durch eines der wenigen hierauf in Deutschland spezialisierten Zentren geprüft werden: echte subkutane Insulinresistenz oder andere Situationen die eine subkutane Insulinapplikation unmöglich machen wie z. B. schwere Lipatrophien, generalisierte Hauterkrankungen, schwere Sklerodermien, subkutane Insulinallergien, inakzeptabel häufige Abszesse bei s.c. Insulinpumpentherapie oder inakzeptabel häufige schwere Hypoglykämien trotz Ausschöpfung aller konventionellen Methoden incl. AID-Therapie.

Studienlage der manuellen Insulinpumpentherapie

Zum Vergleich der Therapieergebnisse von manueller Insulinpumpentherapie und ICT liegen ältere Metaanalysen vor [Fatourechhi 2009 EK Ia; Jeitler 2008 EK Ia; Pickup 2008 EK IIb]. Die Aussagekraft dieser Untersuchungen ist mittlerweile eingeschränkt, da sie vor dem breiten Einsatz von CGM durchgeführt wurden. Zudem ist die methodische Qualität dieser Untersuchungen teilweise nur mäßig, da die Evidenzklasse vieler Einzelstudien niedrig ist. Dies betrifft sowohl die Größe der Studien als auch kurze Studiendauern oder Schwächen bei den Randomisierungsverfahren.

Mortalität unter manueller Insulinpumpentherapie

Vorliegende Metaanalysen zur Insulinpumpentherapie erlauben aufgrund ihres Studiendesigns, der Teilnehmerzahlen sowie der Studiendauer keine Aussagen zum klinischen Endpunkt Mortalität, sodass hier auf andere Quellen zurückgegriffen werden muss. Eine Studie von Steineck et al. [Steineck 2015 EK IIb] stellt die Ergebnisse einer Auswertung von Daten des schwedischen Diabetes-Registers dar, in welches 95% aller schwedischen Menschen mit Typ-1-Diabetes eingeschlossen sind. Es wurden Daten von 18.186 Menschen, davon 2.441 mit einer Insulinpumpentherapie, über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 6,8 Jahren (2005-2012) ausgewertet. Bei Durchführung einer Insulinpumpentherapie zeigte sich - nach Adjustierung relevanter Parameter – eine erniedrigte kardiovaskuläre Mortalität im Vergleich zu Menschen mit intensivierter Insulintherapie mit einer signifikant niedrigeren Odds Ratio (OR) von 0,58 (95% KI 0,40-0,85) und einer Gesamtmortalität mit einer OR von 0,73 (0,58–0,92). Dabei waren die HbA1c-Werte zwischen den beiden Therapiegruppen nicht signifikant verschieden. Inwieweit diese Ergebnisse die Konsequenz einer physiologischeren Insulintherapie sind, oder ob die Ursache in der klinischen Betreuung der Patienten oder im Patientenkontext selbst zu finden sind, kann trotz der umfangreichen Adjustierung aufgrund des Studiendesigns nicht sicher beantwortet werden.

HbA1c-Werte unter manueller Insulinpumpentherapie

Eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien von Jeitler et al. ergab bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes eine Senkung des HbA1c-Wertes durch die manuelle Insulinpumpentherapie um 0,6 % im Vergleich zur ICT [Jeitler 2008 EK Ia], eine Metaanalyse von Pickup et al. ergab unter Einbeziehung von Studien mit gemischter Population (Kinder und Erwachsene) eine Senkung um 0,21 % [Pickup 2008 EK IIb]. Bei beiden Metaanalysen besteht eine ausgeprägte Heterogenität der eingeschlossenen Studien; dies bedeutet, dass die Poolbarkeit der Studien und damit die Validität der Ergebnisse als kritisch angesehen werden kann. In einer modellierten Auswertung der Ergebnisse von drei Studien zeigten Retnakaran et al., dass der Benefit einer Insulinpumpentherapie für die glykämische Kontrolle umso größer ist, je höher der Ausgangs-HbA1c ist [Retnakaran 2004 EK Ia]. Dieser Befund wird in den beiden Metaanalysen bestätigt.

(Schwere) Hypoglykämien unter manueller Insulinpumpentherapie

Desweiteren zeigten verschiedene Metaanalysen, dass die Rate an schweren Hypoglykämien mit der manuellen Insulinpumpentherapie signifikant geringer als unter ICT ist. In der bereits erwähnten Metaanalyse von Pickup et al. zeigte sich eine Reduktion der schweren Hypoglykämien um den Faktor 2,89 in randomisierten Studien und um den Faktor 4,19 in nichtrandomisierten Studien (vorher/nachher Vergleich) [Pickup 2008 EK IIb]. Daten des schwedischen Diabetesregisters, die von Steineck et al. publiziert wurden, zeigten dass Menschen mit Typ-1-Diabetes unter manueller Insulinpumpentherapie signifikant seltener mehr als zwei schwere Hypoglykämien pro Jahr hatten als unter ICT, während

bei Patienten mit bis zu zwei schweren Hypoglykämien pro Jahr kein signifikanter Unterschied bestand [Steineck 2015 EK IIb]. Insbesondere Menschen mit stark gehäuften schweren Hypoglykämien scheinen von der manuellen Insulinpumpentherapie erheblich zu profitieren.

Lebensqualität unter manueller Insulinpumpentherapie

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

Zusammenfassend ...

... kann zur manuellen Insulinpumpentherapie Folgendes festgestellt werden:

- Es besteht Evidenz für eine Senkung des HbA1c-Wertes für Erwachsene durch Einsatz der manuellen Insulinpumpentherapie von > 0,4%, was als klinisch relevant einzuschätzen ist.
- Es liegt Evidenz für eine Reduktion der Rate an Hypoglykämien vor, insbesondere an gehäuften schweren Hypoglykämien.
- Es bestehen schwache Hinweise auf eine geringere Mortalität und bessere Lebensqualität unter manueller Insulinpumpentherapie.

Entwicklung der Insulinpumpentherapie zur AID-Therapie

Seit den 2010er Jahren sind Insulinpumpen mit Sensorfunktionen verfügbar. Zu Beginn verfügten die Systeme lediglich über Basalraten-Abschaltfunktionen. Die erste derartige Funktion war die „Hypoglykämie-Abschaltung“ zur Pausierung der Basalrate im Falle einer eingetretenen Hypoglykämie (Synonyme: LGS = Low Glucose Suspend = Abschaltung bei Niedrig), einige Jahre später die „Prädiktive Hypoglykämie-Abschaltung“ zur Pausierung der Basalrate bereits bei zu erwartender Hypoglykämie (= PLGS = Predictive Low Glucose Suspend = Abschaltung vor Niedrig = Basal IQ). Seit wenigen Jahren ist die nächste Entwicklungsstufe verfügbar, die so genannten AID-Systeme (Automated Insulin Delivery), welche die Insulinabgabe nicht nur ggf. stoppen, sondern erstmals bei erwarteten hohen Glukosewerten die Insulinabgabe automatisch steigern.

Die aktuellen AID-Systeme* sind Hybrid-Closed-Loop Systeme mit automatisierter basaler Insulinabgabe, automatisierter Korrekturinsulingabe und manuellem Abruf von Mahlzeitenboli. Auch körperliche Aktivität muss den aktuellen AID-Systemen angekündigt werden. Für die Durchführung einer AID-Therapie sind eine Insulinpumpe, ein kompatibles CGM-System und ein kompatibler AID-Algorithmus erforderlich. Die Ausgestaltung der verfügbaren AID-Systeme unterscheidet sich stark in Bezug auf die

* Zum Zeitpunkt der Erstellung der vorliegenden Leitlinie sind in Deutschland folgende kommerzielle AID-Algorithmen auf dem Markt bzw. in großer Zahl in Benutzung: Medtronic MiniMed 670G, 770G und 780G, Tandem t:slim X2 mit Control IQ, mylife Ypsopump mit CamAPS FX, Roche AccuChek Insight mit Diabeloop DBLG1, Omnipod 5.

nötige Hardware sowie bezüglich der Charakteristik des AID-Algorithmus (z. B. Art des Steuergeräts, Einfachheit, Flexibilität, Einflussmöglichkeiten).

Eine Sonderstellung nehmen die so genannten „Do-it-yourself“-AID-Systeme ein (DIY-AID), das sind von Anwendern aus Eigeninteresse für den persönlichen Gebrauch gebaute AID-Systeme. Die DIY-Algorithmen werden als Apps auf Smartphones bzw. iPhones ausgeführt (z. B. AndroidAPS, Loop for iOS) und kommunizieren mit „kompatiblen“ Insulinpumpen und CGM-Systemen. Die Motivation für die aufwändige Initialisierung eines DIY-AID liegt oft in der persönlichen Nichtverfügbarkeit eines kommerziellen AID-Systems, oder die verfügbaren Algorithmen können bestimmte Bedürfnisse nicht ausreichend erfüllen. In der Community werden verschiedene DIY-Algorithmen kollaborativ entwickelt und ständig optimiert. In ihrer Funktionalität sind sie den kommerziellen Systemen teils voraus, jedoch fehlen ein offizielles Risikomanagement, offizielle Zulassungen bzw. Zertifizierungen und Unterstützung und Service von Herstellerseite. Die Anwender sind mit den DIY-AID-Systemen größtenteils zufrieden, erste Publikationen berichten gute Ergebnisse. Aus juristischen und haftungsrechtlichen Gründen wird Diabetesteams davon abgeraten, Anwender bei DIY-AID-spezifischen Fragen zu beraten.

Studienlage der AID-Therapie

Aufgrund der kurzen Marktverfügbarkeit der kommerziellen AID-Systeme ist die Studienlage aktuell noch begrenzt, und die rasche technologische Weiterentwicklung bedingt, dass die publizierte Studienlage der technischen Realität stets hinterherhinkt. Als primäre Outcome-Parameter werden in der Regel abgeleitete CGM-Parameter berichtet (Time in Range, Time below Range etc.). Für HbA1c-Differenzen sind die Studien meist nicht gepowert, zahlreiche Arbeiten erreichen hier dennoch Signifikanzniveau. Bezüglich Lebensqualität unter AID-Therapie sind erste Arbeiten publiziert.

Designs der publizierten Studien zur AID-Therapie

- Zu den kommerziellen AID-Algorithmen sind randomisierte kontrollierte Einzelstudien publiziert, die zum Teil für Zulassungszwecke durchgeführt wurden. Diese RCTs umfassen in der Regel relativ wenige Probanden und relativ kurze Studiendauern (meist 2-12 Wochen).
- Randomisierte Head-to-head Studien zum direkten Vergleich verschiedener AID-Systeme liegen unserer Kenntnis nach noch nicht vor. Studien dieser Art wären zwar relevant für den Versorgungsalltag, sie wären jedoch sehr aufwändig und schnell veraltet (schnelle Generationenfolge der AID-Systeme).
- In den letzten Jahren wurden von zahlreichen AID-Systemen so genannte „Real World“ Daten publiziert. Hierbei handelt es sich um strukturierte Auswertungen automatisch erfasster Cloud-Daten, falls die Patienten der diesbezüglichen Nutzung ihrer Daten zugestimmt haben. Auf diese Art können relativ einfach erhebliche Datenmengen generiert werden. Zwar geben diese Arbeiten Hinweise auf den Versorgungsalltag, jedoch handelt es sich nicht um randomisierte oder kontrollierte Studien, es fehlen in der Regel klinische Angaben z. B. zu HbA1c-Werten, schweren Hypoglykämien und Ketoazidosen, und es findet eine positive „Selbstselektion“ der Patienten statt. Patienten, die die Nutzung eines AID-Systems abbrechen oder von vornherein nicht mit dem System zu recht kommen, sind im Gegensatz zu randomisierten Studien in den „Real-World-Daten“ nicht repräsentiert.
- Bisher liegen nur wenige hochwertige Metaanalysen zum Thema AID-Therapie vor. Diese können aus den beschriebenen Gründen kein aktuelles Bild wiedergeben, sondern eher den Stand der Technik vor einigen Jahren.

Verschiedene Vergleichsgruppen in der Literatur zur AID-Therapie

- Ein Vergleich der Therapieergebnisse der AID-Therapie mit der sensorunterstützten Injektionstherapie (ICT + CGM) ist im Kontext der vorliegenden Leitlinie von hoher Relevanz, da ca. 60 Prozent der Menschen mit Typ-1-Diabetes in Deutschland eine ICT mit Sensorunterstützung durchführen.

- Von ebenso hoher Relevanz ist der Vergleich der AID-Therapie mit der sensorunterstützten Pumpentherapie (CSII + CGM ohne AID-Algorithmus), da der Großteil der Insulinpumpentherapien in Deutschland im Moment zwar mit Sensor, aber noch ohne AID-Algorithmus durchgeführt wird.
- Vergleiche der AID-Therapie mit einer ICT oder Insulinpumpentherapie mit Blutzuckerselbstmessung (ohne CGM), welche einen erheblichen Teil der Literatur ausmachen, werden der klinischen Realität in Deutschland nicht mehr gerecht und sind daher im Kontext der deutschen Versorgungssituation nicht mehr von Interesse.

CGM-abgeleitete Parameter unter AID-Therapie

Eine Metaanalyse von Jiao et al. zeigte bei der Auswertung von 11 RCTs (n=817 Patienten) in der AID-Gruppe eine Verbesserung der Time in Range (70-180 mg/dl) von absolut 10,32% (95% CI 8,70 bis 11,95%; p<0.00001), was täglich 2:27 Stunden mehr Zeit im Zielbereich entspricht. [Jiao 2022 EK Ia] Die Time below Range < 70 mg/dl nahm um absolut 1,09% ab (-1,54 bis -0.64%; p<0.00001), was täglich 16 Minuten weniger in der Hypoglykämie entspricht. Die Time above Range > 180 mg/dl nahm um absolut 8,89% ab (-10,57 bis -7,22%, p<0.00001), das sind 2:14 Stunden weniger in der Hyperglykämie. Eine Subgruppen-Analyse ergab, dass die Effekte in allen untersuchten Altersgruppen vergleichbar waren. Zudem zeigte sich, dass die Verbesserung der Time in Range nachts deutlich ausgeprägter war als tagsüber. In einer anderen Subgruppen-Analysen zeigte sich, dass die AID-Therapie je nach Vergleichsgruppe verschiedene Time-in-Range Verbesserungen erzielt. Im Vergleich mit einer Injektionstherapie (ICT) lag die Verbesserung bei absolut 15,2% (11,18-19,22%; p<0.00001), im Vergleich mit einer Sensorunterstützten Pumpentherapie (CSII+CGM) bei 10,04% (8,27-11,81%; p<0.00001), und im Vergleich mit einer Insulinpumpentherapie mit PLGS-Funktion bei 7,2% (1,57-12,83%; p<0.01). Sämtliche dieser Verbesserungen gelten als klinisch relevant.

Eine Metaanalyse von Beck et al. wertete drei randomisierte kontrollierte Studien (Alter der Teilnehmer/innen 2-72 Jahre, n= 369) eines AID-Systems im Vergleich mit anderen CGM-unterstützten Therapieformen aus. [Beck 2023 EK Ia] Die Time in Range (70-180 mg/dl) verbesserte sich in der AID-Gruppe von 57% auf 70%, während sich in der Kontrollgruppe keine signifikante Verbesserung ergab (von 56% auf 57%). Die adjustierte Differenz lag bei 11.5% (95% CI +9,7% bis +13,2%, p<0.001), was täglich 2:48 Stunden mehr im Zielbereich entspricht. Die Time below Range und Time above Range verbesserten sich entsprechend. Auch zeigte sich in Subgruppen-Analysen, dass die Time in Range sich umso mehr verbesserte, je höher der HbA1c-Wert zu Beginn der AID-Therapie war.

Auch in einer großen Netzwerk-Metaanalyse von Pease et al. [Pease A 2020_b EK Ia], in der 14 RCTs mit 1.043 Patienten ausgewertet wurden, zeigte sich, dass die AID-Therapie allen traditionellen Therapieoptionen deutlich überlegen war. Die mittlere Time in Range lag unter AID-Therapie absolut 17,85% höher als unter ICT+BZSM, 13,29% höher als unter ICT+FGM, 12,76% höher als unter ICT+CGM und 8,77% höher als unter manueller Insulinpumpentherapie mit CGM. Bezüglich Time above Range oder Time below Range ließen sich aufgrund methodischer Besonderheiten in der Netzwerk-Analyse keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

So genannte „Real-World-Daten“ aus aggregierten Cloud-Daten zeigen konsistente und teils sogar bessere Time in Range Ergebnisse als die publizierten RCTs und Metaanalysen. [Benhamou 2023 EK IIb; Breton 2021 EK IIb; Silva 2022 EK IIb] Dies ist nicht verwunderlich, da hierbei wie oben beschrieben eine positive Patientenselektion stattfindet. Dennoch kann aus den „Real-World-Daten“ geschlossen werden, dass die Studienergebnisse sich im therapeutischen Alltag reproduzieren lassen.

HbA1c-Werte unter AID-Therapie

In der bereits erwähnten Metaanalyse von Jiao et al. [Jiao 2022 EK Ia] zeigte sich in der AID-Gruppe eine Verbesserung des HbA1c-Werts um 0,30% (95% CI -0,41 bis -0,19%, p<0.00001), obwohl die einzelnen RCTs nicht für HbA1c-Verbesserungen gepowert waren.

In einer weiteren großen Netzwerk-Metaanalyse von Pease et al. [Pease 2020 EK Ia], in die 52 randomisierte Studien mit 3.975 Erwachsenen eingeschlossen wurden, ergaben sich für AID-Systeme bzw. Insulinpumpen mit LGS/PLGS im Vergleich zu ICT/SMBG eine um 0,87% signifikant stärkere HbA1c

Absenkung, im Vergleich zu ICT/FGM eine um 0,95% signifikante stärkere HbA1c Absenkung und im Vergleich zu ICT/CGM eine um 0,42% stärkere, hier nicht mehr signifikante HbA1c Senkung. Auch hier muss die für die Netzwerk-Metaanalyse übliche Subgruppenbildung mit kleiner Fallzahl berücksichtigt werden.

Strukturierte Recherche mit PICO-Fragen zur Glykämiekontrolle unter AID-Therapie (a) im Vergleich zu einer ICT oder manueller Insulinpumpentherapie und (b) im Vergleich zu einer sensorunterstützten Insulinpumpentherapie (ohne oder mit PLGS)

Im Rahmen der strukturierten Recherche mit PICO-Fragen bearbeiteten wir die Frage, ob eine AID-Therapie die Glykämiekontrolle im Vergleich zu einer ICT oder einer manuellen Insulinpumpentherapie verbessert. Die Ergebnisse zeigten, dass die AID-Therapie zu Senkung von HbA1c, TBR, TAR und BZ-Variationskoeffizienten, und zu Anstieg von TIR führt. Die in der Analyse von RCTs und Beobachtungsstudien dokumentierten Veränderungen waren vergleichbar. Die Evidenz-Sicherheit der GRADE Bewertung von RCTs wurde als hoch (++++), und diese von Beobachtungsstudien als niedrig (++00) eingestuft. Die Unterschiede resultieren aus Herunterstufung auf Grund des Studiendesigns. Die Detailergebnisse sind in den folgenden GRADE Tabellen (getrennt für RCTs und Beobachtungsstudien) enthalten.

Tabelle 11: GRADE-Bewertung - AID/HCL verglichen mit MDI/CSII/SAP, Detailergebnisse für RCTs

Anzahl Studien	Art der Studien	Anzahl Patienten		Wirkung	„Certainty“ (Sicherheit)
		AID/HCL	MDI/CSII/SAP	Absolut (95 % CI)	
HBA1c (bewertet mit HBA1c Senkung in %)					
9	RCTs	481	422	MD 0.35 % weniger (0.4 weniger bis 0.3 weniger)	++++ hoch
Time in range (bewertet mit: Differenz in Prozent von 24 h)					
10	RCTs	414	358	MD 12.4 % höher (11.1 höher bis 13.7 höher)	++++ hoch
Time below range (bewertet mit: Differenz in Prozent von 24 h)					
10	RCTs	414	358	MD 1.6 % weniger (1.8 weniger bis 1.4 weniger)	++++ hoch
Glukose Variationskoeffizient (bewertet mit: Differenz in Prozent vom Glukose Mittelwert)					
10	RCTs	414	358	MD 3.4 % weniger (3.8 weniger bis 3 weniger)	++++ hoch
Time above range (bewertet mit: Differenz in Prozent von 24 h)					
10	RCTs	414	358	MD 9.9 % weniger (11.1 weniger bis 8.2 weniger)	++++ hoch

Tabelle 12: GRADE-Bewertung - AID/HCL verglichen mit MDI/CSII/SAP, Detailergebnisse für Beobachtungsstudien

Anzahl Studien	Art der Studien	Anzahl Patienten		Wirkung	„Certainty“ (Sicherheit)
		AID/HCL	MDI/CSII/SAP	Absolut (95 % CI)	
4	Beobachtungsstudien	167	166	MD 0.32 % weniger (0.34 weniger bis 0.3 weniger)	++00 niedrig

Anzahl Studien	Art der Studien	Anzahl Patienten		Wirkung	„Certainty“ (Sicherheit)
		AID/HCL	MDI/CSII/SAP	Absolut (95 % CI)	
4	Beobachtungsstudien	125	125	MD 8.35 % höher (6.9 höher bis 9.8 höher)	++00 Niedrig
4	Beobachtungsstudien	125	125	MD 2.15 % weniger (2.66 weniger bis 1.64 weniger)	++00 Niedrig
4	Beobachtungsstudien	125	125	MD 4.8 % weniger (5.8 weniger bis 3.8 weniger)	++00 Niedrig

Im Rahmen der strukturierten Recherche mit PICO-Fragen bearbeiteten wir des Weiteren die Frage, ob eine AID-Therapie die Glykämiekontrolle im Vergleich zu einer sensorunterstützten Insulinpumpentherapie (ohne oder mit PLGS) verbessert. Die untersuchten Outcomes waren HbA1c, TIR, TBR, TAR und BZ Variationskoeffizient. Die Evidenzsicherheit bei den RCTs wurde als hoch (++++) und bei den Beobachtungsstudien auf Grund hoher Heterogenität als sehr niedrig (+000) bewertet. Die AID-Therapie führte zu relativ geringer Senkung von HbA1c, TBR und BZ Variationskoeffizienten, während TIR auffällig erhöht und TAR eindeutig verkürzt wurden. Die Detailergebnisse sind in den folgenden GRADE Tabellen (getrennt für RCTs und Beobachtungsstudien) enthalten.

Tabelle 13: GRADE-Bewertung - AID/HCL verglichen mit SAP/PLGS, Detailergebnisse für RCTs

Anzahl Studien	Art der Studien	Anzahl Patienten		Wirkung	„Certainty“ (Sicherheit)
		AID/HCL	SAP/PLGS	Absolut (95 % CI)	
HbA1c (bewertet mit HbA1c Senkung in %)					
4	RCTs	259	194	MD 0.22 % weniger (0.28 weniger bis 0.16 weniger)	++++ Hoch
Time in range (bewertet mit: Differenz in Prozent von 24 h)					
12	RCTs	553	488	MD 8.1 % höher (7.3 höher bis 8.9 höher)	++++ Hoch
Time below range (bewertet mit: Differenz in Prozent von 24 h)					
12	RCTs	552	488	MD 1.3 % weniger (1.4 weniger bis 1.2 weniger)	++++ Hoch
Time above range (bewertet mit: Differenz in Prozent von 24 h)					
11	RCTs	507	488	MD 7.5 % weniger (8.2 weniger bis 6.8 weniger)	++++ Hoch
Glukose Variationskoeffizient (bewertet mit: Differenz in Prozent vom Glukose Mittelwert)					
11	RCTs	441	432	MD 2.2 % weniger (2.7 weniger bis 1.7 weniger)	++++ Hoch

Tabelle 14: GRADE-Bewertung - AID/HCL verglichen mit SAP/PLGS, Detailergebnisse für Beobachtungsstudien

Anzahl Studien	Art der Studien	Anzahl Patienten		Wirkung	„Certainty“ (Sicherheit)
		AID/HCL	SAP/PLGS	Absolut (95 % CI)	
HbA1c (bewertet mit HbA1c Senkung in %)					
2	Beobachtungsstudien	58	93	MD 0.15 % weniger (0.25 weniger bis 0.05 weniger)	+000 Sehr niedrig

Anzahl Studien	Art der Studien	Anzahl Patienten		Wirkung	„Certainty“ (Sicherheit)
		AID/HCL	SAP/PLGS	Absolut (95 % CI)	
Time in range (bewertet mit: Differenz in Prozent von 24 h)					
4	Beobachtungsstudien	114	198	MD 5.7 % höher (3.8 höher bis 7.6 höher)	+000 Sehr niedrig
Time below range (bewertet mit: Differenz in Prozent von 24 h)					
4	Beobachtungsstudien	114	198	MD 0.9 % weniger (1.1 weniger bis 0.7 weniger)	+000 Sehr niedrig
Time above range (bewertet mit: Differenz in Prozent von 24 h)					
3	Beobachtungsstudien	78	113	MD 4.7 % weniger (6.5 weniger bis 2.9 weniger)	+000 Sehr niedrig
Glukose Variationskoeffizient (bewertet mit: Differenz in Prozent vom Glukose Mittelwert)					
4	Beobachtungsstudien	114	198	MD 2.4 % weniger (2.9 weniger bis 1.9 weniger)	+000 Sehr niedrig

Lebensqualität unter AID-Therapie

Matejko et al. zeigten eine signifikant verbesserte Lebensqualität durch den Einsatz eines AID-Systems in Vergleich mit einer intensivierten Insulintherapie mit CGM. Hierzu wurden Subkategorien des standardisierten Quality of Life (QoL) Fragebogens ausgewertet. In den Kategorien Wohlbefinden ($p=0.042$), Arbeit ($p=0,010$) und Freiheit in der Wahl des Essens ($p=0,0110$) zeigte sich eine signifikante Verbesserung [Matejko 2022 EK Ib]. McAuley et al. zeigten darüber hinaus einen reduzierten Diabetes-assoziierten Disstress, verbesserte Schlafqualität und Kognition ($p < 0,0048$) [McAuley, 2020, EK Ib]. Die Weiterentwicklung der AID-Systeme verbessert die Zufriedenheit der Menschen mit Typ-1-Diabetes aufgrund verbesserter Glukosestoffwechseleinstellung [Hood 2021 EK Ib].

Mortalität unter AID-Therapie

Daten zu harten Endpunkten wie Mortalität oder Entwicklung diabetesassoziierter Folgeerkrankungen unter AID-Therapie fehlen aufgrund der kurzen Verfügbarkeit der AID-Systeme noch vollständig. Auch für die Zukunft sind hier keine randomisierten Studiendaten zu erwarten, sondern eher z. B. entsprechende Auswertungen von Registerdaten.

Zusammenfassend ...

... kann zur AID-Therapie Folgendes festgestellt werden:

- Die Therapieergebnisse der AID-Therapie sind trotz der unterschiedlichen Charakteristika der verschiedenen AID-Systeme relativ homogen, was auf einen Klasseneffekt der AID-Technologie hinweist.
- Die Time-in-Range Ergebnisse unter AID-Therapie liegen in allen Altersgruppen in RCTs im Mittel im therapeutischen Zielbereich (>70 Prozent im Bereich 70-180 mg/dl), was mit keiner anderen Therapieform gelingt. [Beck 2023 EK Ia]. Der HbA1c-Wert verbessert sich in RCTs um >0,3 Prozent, was als klinisch relevant gilt. [Jiao 2022 EK Ia] Gleichzeitig nehmen Hypoglykämien bzw. die Time below Range (<70 mg/dl) um ca. 1% ab, was einer relativen Reduktion um ca. 1/3 entspricht.
- Der HbA1c-Wert verbessert sich unter AID-Therapie in RCTs je nach Vergleichstherapie um 0,2-0,4 %, was als klinisch relevant gilt.
- Es besteht schwächere Evidenz für eine Verbesserung der Lebensqualität.

Indikationsstellung für eine AID-Therapie oder für eine manuelle Insulinpumpentherapie

Aufgrund der beschriebenen Datenlage wird die Indikation für eine AID-Therapie in Zukunft wesentlich häufiger bestehen als dies bisher für die manuelle Insulinpumpentherapie zutrifft. Die Entscheidung sollte mit den Patienten stets individuell nach gemeinsamem Abwägen der Vor- und Nachteile im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung getroffen werden.

- Menschen mit Typ-1-Diabetes, die eine Injektionstherapie (ICT) durchführen, sollte die Umstellung auf eine Insulinpumpentherapie mit AID-Algorithmus bei Nichterreichen der individuellen Therapieziele angeboten werden. Hierbei sind neben Parametern der glykämischen Stoffwechselkontrolle z. B. auch Aspekte wie ein inakzeptabel hoher Therapieaufwand unter der ICT oder therapiebedingte Einschränkungen der Lebensqualität / der beruflichen Teilhabe zu berücksichtigen (siehe auch Kapitel 3 Therapieziele).
- Im Falle einer bereits laufenden manuellen Insulinpumpentherapie sollte diese bei Nichterreichen der individuellen Therapieziele und sofern für das Pumpenmodell möglich stets mit einem kompatiblen CGM-Sensor und AID-Algorithmus kombiniert werden. Voraussetzung ist eine Überprüfung und ggf. Ergänzung des Schulungsstands. Falls für das Pumpenmodell eine derartige Aufrüstung nicht möglich ist, sollte eine Umversorgung auf eine AID-fähige Insulinpumpe empfohlen werden. Bei anstehender Insulinpumpenfolgeversorgung sollte falls noch nicht erfolgt auf eine AID-Therapie umgestellt werden.
- Die Indikationen für eine manuelle Insulinpumpentherapie sind mittlerweile begrenzt. Eine manuelle Insulinpumpentherapie sollte nur empfohlen werden, falls prinzipiell eine Insulinpumpenindikation besteht (siehe unten), jedoch für den Einzelfall kein geeignetes CGM-System verfügbar ist (z. B. wegen unzureichender individueller Messgenauigkeit der in Frage kommenden CGM-Systeme trotz gutem Schulungsstand oder wegen Pflasterallergie). Eine weitere Indikation zur manuellen Insulinpumpentherapie besteht für den Fall, dass der Patient nicht mit den verfügbaren AID-Systemen zurechtkommt (die aktuellen AID-Systeme sind nicht barrierefrei), oder falls explizit kein AID-System gewünscht wird. Hierbei handelt es sich stets um Einzelfallentscheidungen.
- Prinzipielle Insulinpumpenindikationen sind z. B. ein ausgeprägtes Dawn-Phänomen, gehäufte oder rezidivierende (schwere) Hypoglykämien, instabiler Glukoseverlauf, unregelmäßiger Tagesablauf, Schichtarbeit, Tätigkeiten mit variierender körperlicher Aktivität, beginnende oder bestehende diabetesassoziierte Folgeerkrankungen, gravierende Probleme mit der Injektionstechnik unter ICT, inakzeptabel hoher Therapieaufwand, außerordentlich geringer Insulinbedarf (<10 IE/Tag) oder bei Frauen ein konkreter Kinderwunsch.
- Die Indikationsstellung für eine AID-Therapie erfordert keine primär gute Stoffwechsellage. Die traditionelle manuelle Insulinpumpentherapie ist in der langfristigen Umsetzung durchaus komplex, sodass in der Vergangenheit eine stabile und bereits recht gute Stoffwechsellage regelhaft zur Voraussetzung einer Genehmigung der Kostenübernahme gemacht wurde (z. B. HbA1c-Wert unter 10%). Im Gegensatz hierzu erreichen bei der AID-Therapie die Patienten mit den höchsten Ausgangs-HbA1c-Werten die größten Verbesserungen, sodass die Vorbedingung einer guten Stoffwechsellage mit der Studienlage der AID-Therapie als überholt gelten kann. [Benhamou 2023 EK IIb; Breton 2021 EK IIb]

Voraussetzungen für eine AID-Therapie

Für das Gelingen einer Insulinpumpen- bzw. AID-Therapie sind strukturelle Voraussetzungen vonseiten der medizinischen und technischen Betreuung erforderlich. Die Voraussetzungen sind im Detail:

- Sicherstellung der Betreuung durch eine diabetologische Einrichtung mit entsprechender Erfahrung in der Anwendung von Insulinpumpen und AID-Systemen,
- Technische Einweisung in die neue Hard- und Software durch die Hersteller der Systeme (laut MPG),
- Spezifische Therapieschulung zur Insulinpumpen- und AID-Therapie durch ein diabetologisches Schulungsteam (klare Differenzierung zur technischen Einweisung). Es müssen Schulungsinhalte vermittelt bzw. überprüft werden zur Insulinpumpentherapie, zum Thema CGM und zum individuell gewählten

AID-Algorithmus. Es liegen strukturierte Schulungsprogramme zur Insulinpumpentherapie und zum Thema CGM vor, zur AID-Therapie noch nicht.

Auswahl eines individuell geeigneten AID-Systems

Wie beschrieben hilft die Studienlage nicht bei der individuellen Auswahl eines AID-Systems, da es sich eher um Klasseneffekte handelt und aussagekräftige Head-to-Head Studien noch fehlen. Es gibt jedoch erhebliche alltagspraktische Unterschiede zwischen den derzeit zur Verfügung stehenden AID-Systemen. Darüber sollte das betreuende Diabetes-Team eingehend informiert sein, um gemeinsam mit dem/der Anwender/in das individuell am besten passende AID-System auszuwählen. In die Erwägungen sollten u. a. folgende Aspekte einbezogen werden:

- CE-Zertifizierung unter Berücksichtigung von Lebensalter, Körpergewicht, Insulinbedarf und ggf. bestehender Komorbiditäten oder einer Schwangerschaft,
- Anwenderpräferenz und notwendige Funktionalität, um den individuellen Lebensumständen gerecht zu werden,
- Ausreichende Messgenauigkeit des kompatiblen CGM-Sensors im Einzelfall,
- Nötige Hardware für das AID-System, z. B. läuft der Algorithmus in der Pumpe, auf einem kompatiblen und ggf. teuren Handy oder auf einem separaten Steuergerät? Falls die Insulinpumpe unter der Kleidung getragen wird: Gibt es eine Fernbedienung bzw. App-Steuerung? Werden Follower-Funktionen gewünscht oder benötigt?
- Flexibilität des AID-Algorithmus bezüglich körperlicher Aktivität, rascher Änderung der Insulinsensitivität, Fett-Eiweiß-reichen Mahlzeiten etc.,
- Notwendigkeit, die programmierte Basalrate und die Bolusrechner-Einstellungen aktuell zu halten,
- Ist das AID-System bzw. die Insulinpumpe Upgrade- bzw. Update-fähig?

Nebenwirkungen und Komplikationen bei einer Insulinpumpen- oder AID-Therapie

Nicht in allen vorliegenden Studien zur Insulinpumpen- oder AID-Therapie werden unerwünschte Nebenwirkungen detailliert berichtet. Die wesentlichen genannten Aspekte sind Probleme bei der Pumpentechnik bzw. bei der Insulinapplikation (Katheterprobleme, Nadeldislokationen/Abknicken von Kanülen, Pflasterallergien) sowie Probleme an der Schnittstelle Mensch/Maschine wie z. B. Bedienungsfehler. Sehr selten kommen Infektionen an der Injektionsstelle oder Ketoazidosen vor. Bei AID-Systemen kommen noch sensorspezifische Probleme wie unzureichende persönliche Messgenauigkeit (Einzelfall, chargenbedingt oder systembedingt), vorzeitiger Ausfall des Sensors oder AID-spezifische Probleme wie Kompatibilitäts-, Kommunikations- oder Updateprobleme hinzu.

Alle unerwünschten Nebenwirkungen weisen eine insgesamt niedrige Prävalenz auf. Insbesondere das Ketoazidose-Risiko ist im Vergleich zur ICT nicht gesteigert. [Jiao 2022 EK Ia] Hier sei darauf hingewiesen, dass nur eine ausreichende und spezifische Schulung zu den relevanten Aspekten den/die Anwender/in in die Lage versetzt, ein Optimum an Stoffwechselerverbesserung zu erzielen und gleichzeitig eventuell auftretende Komplikationen sicher zu meistern.

Die Durchführung einer erfolgreichen Insulinpumpen- bzw. AID-Therapie wird zum einen durch den Stand der technischen Entwicklung bedingt. Daneben sind vor allem die diversen notwendigen Verbrauchsmaterialien für den Erfolg von hoher Relevanz. Diese haben in den letzten 10-20 Jahren erhebliche Verbesserungen erfahren. Leider erfolgt weiterhin, wie bei anderen Hilfsmitteln auch, keine systematische Rückmeldung defekter Hilfsmittel.

5.4 Ernährung

Von entscheidender Bedeutung für die Therapie des Typ-1-Diabetes ist, dass die Patienten in die Lage versetzt werden, die Glukosewirksamkeit ihrer Nahrung einzuschätzen, um die Insulindosierung

entsprechend anpassen zu können. Empfehlungen zu Zielen, Inhalten und Modalitäten von Schulungsmaßnahmen bei Typ-1-Diabetes enthält das Kapitel 5.5 Strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme.

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>5-21</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen angeleitet werden, den Kohlenhydratanteil ihrer eingenommenen Mahlzeiten einschätzen zu können.</p> <p><i>[Franz 2017 EK 1; Fu 2016 EK 1a; MacLeod 2017 EK 1a; Sterner Isaksson 2021 EK 1b; Vaz 2018 EK 1a]</i></p>	<p>A</p>
<p>5-22</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes sollten darüber aufgeklärt sein, dass unter intensivierter Insulintherapie bei liberalem (unkontrolliertem) Kohlenhydratanteil ihrer Ernährung ein Risiko der Gewichtszunahme besteht.</p> <p><i>[Carlson 2022 EK 2b]</i></p>	<p>B</p>
<p>5-23</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes sollten darüber aufgeklärt sein, dass eine Ernährung mit hohem Kohlenhydratanteil gegenüber einem erniedrigten Kohlenhydratanteil mit einer erhöhten Zeit unterhalb des Zielbereichs und einer erhöhten Mahlzeiten- und Gesamtinsulindosis assoziiert sind.</p> <p><i>[Schmidt 2019 EK 1b]</i></p>	<p>B</p>
<p>5-24</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes sollte bei Übergewicht auf Patientenwunsch eine strukturierte Ernährungsberatung angeboten werden.</p> <p><i>[Sterner Isaksson 2021 EK 1b]</i></p>	<p>B</p>
<p>5-25</p> <p>Mediterrane Kost führt bei Menschen mit und ohne Ansätze zu einer Insulinresistenz zu höherer Ernährungsakzeptanz und sollte bei Übergewicht oder Zeichen des metabolischen Syndroms empfohlen werden.</p> <p><i>[Dimosthenopoulos 2021 EK 1b; Fortin 2018 EK 1b; Thackrey 2022 EK 1a]</i></p>	<p>B</p>
<p>5-26</p>	<p>B</p>

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>Menschen mit Typ-1-Diabetes sollten, wie auch für die Allgemeinbevölkerung empfohlen, die Menge des Alkoholkonsums begrenzen (in der Regel Frauen 12 g Alkohol am Tag, Männer 24 g am Tag).</p> <p>Im Besonderen sollte darauf hingewiesen werden, dass bei Konsum größerer Alkoholmengen</p> <ul style="list-style-type: none"> • das Risiko für schwere Hypoglykämien ansteigt und • dieses Risiko durch Nahrungsaufnahme während der Zeit des Alkoholkonsums reduziert wird. <p>[European Commission 2022; World Health Organization (WHO) 2013]</p>	

Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 5-21 bis 5-26

Die Ernährungsberatung im Rahmen der Schulung ist ein wichtiger Teil des umfassenden Therapieplanes bei Typ-1-Diabetes. Die Empfehlungen basieren auf einem Expertenkonsens.

In den letzten Jahren hat sich die Evidenz hinsichtlich der Ernährungsempfehlungen für Menschen mit Typ 1 Diabetes erheblich geändert. Mehrere Metaanalysen zeigen den Nutzen eines Abschätzens der Kohlenhydratmenge für die glykämische Kontrolle. Allerdings gibt es keinen direkten Hinweis auf den Nutzen für harte Endpunkte [Franz 2017; MacLeod 2017]. Demgegenüber sollte der Zusammenhang der liberalen Ernährung mit einer freien Auswahl der Nährstoffmenge und lediglich der Anpassung der Insulindosis zu einer möglichen Gewichtszunahme und einer konsekutiven Steigerung des kardiovaskulären Risikos ausgeführt werden [Carlson 2022], wie es in einer Nachuntersuchung der DCCT/EDIC Population berichtet wird. Darüber hinaus hat sich die Evidenz erhöht für die Anpassung der Insulindosis auch an die Fett- und Eiweißmenge. So liegt die Fläche unter der Glukose-Kurve laut einer kleinen Studie signifikant niedriger, wenn zu der kalkulierten Kohlenhydratmenge auch noch die Fett- und Eiweißmenge mitberücksichtigt wird [Krebs 2018]. Insgesamt gibt es wenig Evidenz zu der Berechnung von Fett- und Eiweißportionen laut der aktuellen Literaturrecherche.

Es gibt mehrere Möglichkeiten, den Fett- und Eiweißanteil so zu berechnen respektive abzuschätzen, dass daraus eine Handlungsempfehlung zur Insulinanpassung resultiert. Eine der bekanntesten ist die Berechnung nach Pankowska aus dem Jahr 2009 [Pańkowska 2009], bei der die Kalorienmenge der Fett- und Eiweiß in Summe dividiert durch 100 als FPE (Fett Protein Einheit) definiert wird. Diese FPE-Menge wird dann multipliziert mit einem um einen reduzierten tageszeitlichen Kohlenhydratfaktor (bei defensiver Rechnung um ca. zwei Drittel reduziert) und entweder dem Kohlenhydratanteil addiert oder bei reinen Eiweißmahlzeiten als solche gespritzt (Beispiel: 500 g Magerquark entsprechen ungefähr 360 kcal; $360/100=3,6$ FPE. Bei einem Kohlenhydratfaktor von z.B. 1,5 E/KE wären dann bei defensiver Rechnung ca. 2 E Insulin zu injizieren.

Die Diskussion über den Anteil der einzelnen Nährstoffgruppen ist Gegenstand mehrerer Untersuchungen und auch Metaanalysen. Die höchste Evidenz liegt für eine mediterrane Ernährung vor, der Anteil an Energie-Prozent liegt je nach Untersuchung zwischen 40 % bis max. 55 %. Eine Ernährung, die sehr reich an Kohlenhydraten ist (>250 g/Tag verglichen mit <100 g/Tag) führte zu einem höheren Anteil an Hypoglykämien (TbR), einer gesteigerten Mahlzeiten- und Gesamtinsulindosis und zu einer höheren glykämischen Variabilität [Schmidt 2019]. Die Untersuchung wurde in einer kleinen Stichprobe bei Menschen mit Typ 1 Diabetes im cross-over Design (n=14) durchgeführt; die Probanden hatten alle eine Insulinpumpentherapie oder Sensor-unterstützte Pumpentherapie. Bedeutsam im Umgang mit großen Kohlenhydratmengen ist die Gabe der Bolusmenge vor, während, oder nach der

Mahlzeit; wird eine sehr hohe Insulindosis für eine große Kohlenhydratmenge vor der Mahlzeit injiziert steigt das Risiko für eine früh postprandiale Hypoglykämie.

In einer anderen, ebenfalls sehr kleinen Untersuchung (15 ausgewertete Patienten mit 45 Ernährungsregimes) wurden unterschiedliche Nährstoffzusammensetzungen analysiert. Nach post-hoc Analysen zeigte sich für die Diät mit hohem Proteinanteil (je 40 % Fett und Eiweiß, 20 % Kohlenhydrate) im Trend weniger Hypoglykämien (TbR bei *professional* CGM, verblindet) gegenüber der Referenzdiät (50 % Kohlenhydrate, 30 % Fett und 20 % Eiweiß) oder einer mediterranen Diät (40 % Kohlenhydrate, 35 % Fett und 25 % Eiweiß) und etwas mehr Zeit im Zielbereich.

Im Rahmen der strukturierten Recherche mit PICO-Fragen zur Fragestellung Ernährung (Kohlenhydratarme Diät verglichen mit Standard-Diät bei Glykämie- und Gewichtskontrolle) ergeben sich klare Hinweise, dass die Kohlenhydrat reduzierte Kostform zu einer geringeren Gewichtszunahme führt, der Blutzuckermittelwert und die Glukoseschwankungen niedriger sind und die Time in Range etwas höher sowie die Time below range etwas niedriger sind. Die folgende Tabelle stellt die Ergebnisse nach den GRADE Kriterien komprimiert zusammen:

Tabelle 15: GRADE-Bewertung - Kohlenhydratarme Diät verglichen mit Standard-Diät bei Glykämie- und Gewichtskontrolle

Anzahl Studien	Art der Studie	Anzahl Patienten		Wirkung	„Certainty“
		Kohlenhydratarme Kost	Standard Kost		
Körpergewicht (bewertet mit: Veränderung in kg)					
4	RCT	90	91	MD 1.9 kg weniger (2.2 weniger bis 1.2 weniger)	⊕⊕⊕○
Blutzucker Mittelwert (bewertet mit: Differenz in mg/dL)					
4	RCT	90	91	MD 6.3 mg/dL weniger (10.5 weniger bis 2.1 weniger)	⊕⊕⊕○
Blutzucker Variationskoeffizient (bewertet mit: Differenz in Prozent vom Mittelwert)					
3	RCT	39	36	MD 5.9 % weniger (7.5 weniger bis 4.2 weniger)	⊕⊕⊕○
Time in range (bewertet mit: Differenz in Prozent von 24 h)					
3	RCT	39	36	MD 7 % höher (4.3 höher bis 9.7 höher)	⊕⊕⊕○
Time below range (bewertet mit: Differenz in Prozent von 24 h)					
3	RCT	39	36	MD 2.8 % weniger (5.3 weniger bis 0.3 weniger)	⊕⊕⊕○

In der Einschätzung der Sicherheit der Aussagen zu den Studieninhalten gab es keine schwerwiegenden Störfaktoren zu den Parametern „Risiko für Bias“, „Inkonsistenz“ oder „fehlende Genauigkeit“, im Parameter „Indirektheit“ wird aufgrund einer inhomogenen Population der Probanden eine schwerwiegende Einflussmöglichkeit formuliert.

Für Menschen mit einer Insulinresistenz, definiert durch Diagnose eines Typ 1 Diabetes und zusätzlich eines metabolischen Syndroms analog der Kriterien der IDF, zeigt sich in einer Metaanalyse aus 2022 kein klarer Vorteil für die Interventionen mediterrane Kost, „Low-fat“-Diät oder intermittierendes Fasten. Für das intermittierende Fasten zeigt sich im Trend ein höheres Hypoglykämierisiko [Thackrey 2022].

In einer Cochrane Analyse aus dem Jahr 2019 zeigen sich Hinweise für eine Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen [Rees 2019]. Für die Sekundärprävention ist die Datenlage weniger robust und es gibt sehr wenige Hinweise aus dieser Metaanalyse für Menschen mit Typ 1 Diabetes.

Niedrige Vitamin-D-Konzentrationen gehen mit einem deutlich erhöhten Risiko auf einen Typ-1-Diabetes mellitus einher. Dies zeigt eine Fall-Kontroll-Studie in Diabetologia [Gorham 2012], die sich auf die Untersuchungen von 2.000 US-Soldaten stützt.

Ein Vitamin-D-Mangel wird seit einiger Zeit als möglicher Risikofaktor für den Typ-1-Diabetes mellitus diskutiert. Er würde beispielsweise erklären, warum die Inzidenz der Erkrankung mit zunehmender geographischer Breite steigt und in den Industrieländern besonders stark zunimmt. Denn das defizitäre Vitamin D wird durch UV-Strahlung in der Haut gebildet. Wohnort und verändertes Freizeitverhalten der Kinder könnten durchaus zu einem subklinischen Mangel beitragen, vor allem wenn veränderte Ernährungsgewohnheiten hinzukommen.

Insbesondere in der Schwangerschaft von Frauen mit Typ-1-Diabetes sollte der Vitamin-D-Spiegel kontrolliert werden, für die glykämische Kontrolle oder das kardiovaskuläre Risiko von Menschen mit einem Diabetes mellitus Typ 1 gibt es keine Nachweise eines günstigen Einflusses mit einer Vitamin-D-Supplementation, insbesondere nicht ohne Nachweis eines Mangels an Vitamin D.

5.5 Strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme

Bei der Therapie des Typ-1-Diabetes setzen in der Regel 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 [Bundesärztekammer 2012 EK IV; Kulzer 2013a EK IV; Kulzer 2013b EK IV]. Die dafür erforderlichen Kenntnisse und Fertigkeiten werden in strukturierten Patientenschulungen interaktiv vermittelt. Durch die Schulungsmaßnahmen sollen die Patienten in die Lage versetzt werden (Empowerment bzw. Ermächtigung zum Selbstmanagement) „...auf der Basis eigener Entscheidungen den Diabetes bestmöglich in das eigene Leben zu integrieren, akute oder langfristige negative Konsequenzen des Diabetes zu vermeiden und die Lebensqualität zu erhalten“ [Kulzer 2013a EK IV]. Ergebnisse der multizentrischen Versorgungsstudie „PRIMASCOPE“, der Prüfung ambulanter Schulung für Typ 1 Diabetes in Schwerpunktpraxen, zeigt eine defizitäre Versorgung von 25% noch nie geschult worden zu sein, bzw. eine lange Distanz zur letzten Schulung mit 20% der jemals geschulten Patienten. Nach 2 Jahren besteht ein großer Nachschulungsbedarf für eine Vielfalt an Inhalten [Ehrmann 2014].

Die Zielgruppe für die Typ-1-Diabetes-Schulung sind alle Menschen mit Typ-1-Diabetes sowie deren Angehörige bzw. Bezugspersonen. Bei Patienten, die ihre Diabetestherapie nicht selbständig und sicher umsetzen können (z. B. Personen mit kognitiven Einschränkungen, geriatrische Patienten) sollte auch den entsprechenden Betreuungspersonen (z. B. Pflegepersonal) eine Schulung, z. B. durch das Schulungsprogramm „DiaLife“ angeboten werden. Eine Schulung soll unmittelbar nach Diagnosestellung und bei Bedarf im Verlauf der Krankheit angeboten werden. Die Schulung sollte integraler Bestandteil der Behandlung des Diabetes sein, was sich auch im Begriff „Schulungs- und Behandlungsprogramme“ ausdrückt. Der Einsatz telemedizinischer Ergänzung oder eine Videosprechstunde im Rahmen der Therapiebegleitung werden diskutiert.

Pflegefachkräfte, die Menschen mit Typ 1 Diabetes beraten und betreuen sollen die Schulungs- und Beratungsinhalte interdisziplinär abstimmen.

Empfehlungen (bestätigt 2023)	Empfehlungsgrad
<p>5-27</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes mellitus sowie gegebenenfalls wichtigen Bezugspersonen (z. B. An- und Zugehörigen) sollen strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme unmittelbar nach Diagnosestellung des Diabetes und regelmäßig im Verlauf der Erkrankung als Bestandteil der Diabetesbehandlung angeboten werden.</p> <p><i>[DAFNE Study Group 2002 EK Ib; Ehrmann 2016 EK IIb; ElSayed 2023 EK IV; Hermanns 2013 EK Ib; McIntyre 2010 EK IIb; Mühlhauser 1987 EK IIa; Plank 2004 EK IIb; Weitgasser 2023]</i></p>	A
<p>5-28 (bestätigt 2023)</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes und Problemen im Zusammenhang mit Hypoglykämien (z. B. Hypoglykämiewahrnehmungsstörung, rezidivierende schwere Hypoglykämien) sollte ein Schulungs- und Behandlungsprogramm zur Verbesserung der Wahrnehmung und des Umgangs mit Hypoglykämien angeboten werden.</p> <p><i>[Broers 2002 EK IIb; Cox 1995 EK IIb; Cox 1994 EK IIb; Cox 2001 EK IIb; Hermanns 2010 EK Ib; Hermanns 2007 EK Ib; Kinsley 1999 EK Ib; Schachinger 2005 EK Ib; Yeoh 2015 EK I]</i></p>	B

5.5.1 Formen der Diabetesschulung

Basisschulung

In Basisschulungs- und Behandlungsprogrammen, die möglichst unmittelbar nach der Diabetesmanifestation bzw. der Umstellung auf ein anderes Therapieregime durchgeführt werden sollen, werden gemeinsam mit dem Patienten grundlegende Kenntnisse und Fertigkeiten zur Umsetzung der Diabetestherapie, zur informierten Entscheidungsfähigkeit und zur Bewältigung der Krankheit erarbeitet. Die aktive Beeinflussung des Therapieverlaufs durch Selbstkontrollmanagement und Therapieanpassung bewirken eine gute Integration der Diabetestherapie in den Alltag. [Weitgasser 2023].

Wiederholungs- bzw. Ergänzungsschulungsmaßnahmen haben das vorrangige Ziel, Patienten mit Typ-1-Diabetes bei Schwierigkeiten der Therapieumsetzung im Alltag zu unterstützen und konkrete Hilfestellungen bei Problemen im Zusammenhang mit dem Diabetes (z. B. mangelnde Fertigkeiten, Problemen im Alltag) anzubieten.

Problemspezifische Schulungs- und Behandlungsprogramme

Sie richten sich an Patienten in besonderen, diabetesspezifischen Problemsituationen (z. B. Auftreten von Folgeerkrankungen, Hypoglykämieprobleme). Die Indikation für ein problemspezifisches Schulungs- und Behandlungsprogramm kann gegeben sein, wenn der Patient eine spezifische, neue Therapieform im Alltag umsetzen muss, bei bedeutsamen Problemen im Zusammenhang mit Akutkomplikationen (z. B. Hypoglykämiewahrnehmungsstörung) oder im Zusammenhang mit Folgekomplikationen auftreten (z. B. Neuropathie, Sexualstörungen, diabetischer Fuß, Nephropathie, Retinopathie, kardiovaskuläre Ereignisse) oder besondere Situationen im Alltag bestehen, die die Umsetzung der Therapie erschweren (z. B. Schichtarbeit, Fasten, psychische Probleme) abhängig [Bundesärztekammer 2012 EK IV; Hermanns 2008 EK III]. Metaanalysen, ein NICE-Report und ein bereits älteres Cochraine Review können als Referenzen herangezogen werden [Weitgasser 2023].

Diabetes Selbstmanagement Schulungen basieren auf 9 Empfehlungen [EISayed 2023].

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>5-29</p> <p>Wiederholungs-, Refresher- oder Ergänzungsschulungen sowie problemorientierte Schulungen sollten bei Menschen mit Typ-1-Diabetes angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei besonderen Problemen bei der Umsetzung der Diabetestherapie; • dem Nichterreichen bedeutsamer Therapieziele wie z. B. glykämischer Kontrolle, Vermeidung von Hypoglykämien, Ketoazidosen); • dem Auftreten von Folge- und Begleiterkrankungen, die besondere Kenntnisse und Fähigkeiten des Patienten erfordern; • bei bedeutsamen Motivationsproblemen in der Durchführung der Diabetestherapie. <p><i>[Bundesärztekammer 2012 EK IV]</i></p>	B
<p>5-30</p> <p>Diabetes-Selbstmanagement-Schulungen sollten personenzentriert, in Gruppen oder im individuellen Einzelsetting angeboten werden, gänzlich abgestimmt mit dem Diabetesbehandlungsteam, in Präsenz oder als telemedizinische Lösung.</p> <p><i>[EISayed 2023 EK IV]</i></p>	B

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 5-27

Die Befähigung von Menschen, ihre Therapie sicher umzusetzen, eine hohe Therapiezufriedenheit zu generieren und Folgeerkrankungen bzw. Akutkomplikationen zu vermeiden, gilt als Zielstellung von Diabetes-Selbstmanagement-Schulungen.

Digitale Schulungsintervention und digitales Selbstmanagement kann eine effektive Methode die Diabetes Selbstmanagement, unter Berücksichtigung der Barrieren unterstützen. [EISayed 2023]

Der Einsatz telemedizinischer Ergänzung oder eine Videosprechstunde im Rahmen der Therapiebegleitung ist jedoch nur für Kinder mit Typ-1 Diabetes vorbehalten (Vertrag § 140a SGBV in Schleswig Holsten als innovative Versorgung. Die Implementierung neuer möglicher Therapie- und Betreuungsverfahren durch Online-Schulungsangebote (vgl. [Sengbusch 2023])).

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

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

bzw. (12,3% (111 mmol/mol) vs. 9,5% (80 mmol/mol)) 2 Jahre nach der Schulung, sowie einen signifikanten Wissenszuwachs nach 1 Jahr erzielt werden. Die Intensivierung der Insulintherapie ging nicht mit einem erhöhten Risiko schwerer Hypoglykämien einher. Die Anzahl schwerer Hypoglykämien und diabetischer Ketoazidosen konnte reduziert werden, ebenso die Häufigkeit und Dauer von Krankenhausaufenthalten [Mühlhauser 1987 EK IIa].

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

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 5-28

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

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

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 5-29

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.

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 5-30

Diabetes-Selbstmanagement ist assoziiert mit verbesserten Diabeteswissen und Selbstbehandlung [Schlüter 2022], niedrigere HbA1c-Level [Schlüter 2022; Schlüter 2021; SENCE Study Group 2021; Tanenbaum 2017; Tanenbaum 2021], geringere Gewichtsprobleme [Tanenbaum 2021], verbesserte Lebensqualität [SENCE Study Group 2021; Thurm. U 2017; Vigersky 2015], reduziertes Mortalitätsrisiko [Yu 2018], positive Coping-Strategien und geringere Behandlungskosten.

Ein verbessertes Outcome für Schulungen mit Selbstmanagement-Ansatz werden bei Kursen mit mehr als 10 Stunden pro Kurs, über 6-12 Monate beschrieben, unter Berücksichtigung der Kultur und des Alters.

5.5.2 Abgrenzung Schulungs- und Behandlungsprogramm von technischer Einweisung

In einer Stellungnahme hat die Deutsche Diabetes Gesellschaft die technische Einweisung gegenüber der Diabetes-Schulung am Beispiel der der Leistungen für CGM definiert und abgegrenzt.

In der letzten Dekade wurden in der Diabetologie durch eindrucksvolle Fortschritte und Erfolge geprägt, die unter den technischen Neuentwicklungen vor allem beim kontinuierlichem Glukosemonitoring (CGM) zurückzuführen sind. Diverse internationale Studien (RCT) konnten klinisch relevante positive Effekte bezogen auf zentrale Stoffwechselfparameter (HbA1c, Zeit im Zielbereich), die Zahl akuter Komplikationen wie auch die Therapiezufriedenheit, gesunde Lebensqualität, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und das seelische Wohlbefinden von Menschen mit Diabetes, sogenannte Patient Reported Outcomes (PROs), nachweisen [Agarwal 2022; Albanese-O'Neill 2022; Lin 2021; Polonsky 2017 EK Ib; Rodbard 2017].

Diese zitierfähige Stellungnahme vom Juni 2023 soll mit dieser Publikation belegen, dass allein eine technische Einweisung in dem bestimmungsmäßigen Gebrauch der Systeme keine positiven Effekte zeigt, sondern eher zu schlechteren Stoffwechselergebnissen in allen Bereichen führte und mit einer hohen Abbruchrate (ca. 30%) verbunden war [Abraham 2018; Foster 2019; Huhn 2023; Tanenbaum 2017; Vigersky 2015; Yu 2018].

Der BGA-Beschluss vom 01.04.2017 fordert aufgrund der vorliegenden Evidenz zu rtCGM unter § 3.3 eine rtCGM-spezifische Schulung der Patienten vor Nutzung der Technologie (vgl. § 3 Vorgaben zur Qualitätssicherung). Umfassende Schulungen bei Diabetes durch das qualifizierte Team sind gefordert, die weit über eine technische Einweisung und Anleitung zur Selbstanwendung bei Medizinprodukten hinausgehen. In der originären Stellungnahme werden die die Charakteristika zur technischen Einweisung von Medizinprodukten (MP), die Anleitung zur Selbstanwendung trCGM und die Schulung der Personen mit Diabetes literaturgestützt gegenübergestellt. Die technische Einweisung durch die Hersteller bzw. Lieferanten ist für die Nutzung von CGM-Systemen notwendig, aber nicht hinreichend für eine erfolgreiche Therapie durch die Nutzer. Gleiches gilt für die Anleitung zur Selbstanwendung von rtCGM [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016; Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2017]. Erst die daran anschließende strukturierte und evaluierte CGM-Schulung durch die dafür qualifizierten Mitglieder der Behandlungsteams bildet die unverzichtbare Grundlage für die effektive Nutzung und das Selbstmanagement der Patienten mit Diabetes im Alltag.

5.6 Psychosoziale Aspekte

Die psychosoziale Betreuung von Menschen mit Typ-1-Diabetes ist eine entscheidende Säule der Therapie. Die Behandlungsergebnisse der Therapie des Typ-1-Diabetes hängen bedeutsam von dem Selbstbehandlungsverhalten von Menschen mit Diabetes ab, welches gleichermaßen von kognitiven, emotionalen, verhaltensbezogenen und sozialen Faktoren bedingt ist [van Duinkerken 2020 EK Ib].

5.6.1 Diabetes-bezogene Belastungen

Diabetes-spezifische Probleme (Diabetes Distress) treten bei 20-40 % der Menschen mit Typ-1-Diabetes auf: Das Gefühl der Überforderung durch die täglichen Anforderungen der Therapie, Angst vor Unterzuckerung und Sorgen vor Komplikationen gehören zu den am häufigsten genannten Ursachen für diabetesbezogenen Distress von Menschen mit Typ-1-Diabetes [Skinner 2020 EK Ib].

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>5-31</p> <p>Alle Menschen mit Typ-1-Diabetes sollten regelmäßig, mindestens einmal pro Jahr und anlassbezogen (z.B. bei erhöhten HbA1c-Werten) nach Problemen im Zusammenhang mit dem Diabetes befragt werden.</p> <p><i>[Fisher 2019 EK Ib; Holt 2021 EK Ib]</i></p>	<p>B</p>

Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung

Erhöhte Diabetes-Belastungen sind mit einem schlechteren Diabetes-Selbstmanagement, schlechterer glykämischen Kontrolle, reduzierter Herzratenvariabilität, Depressionen, Essstörungen und einer geringeren Lebensqualität assoziiert [Ehrmann 2023 EK Ib; Ehrmann 2022 EK Ib; Fisher 2015 EK Ib; Hessler 2017 EK Ib; Powers 2017 EK Ib; Snoek 2015 EK Ib]. Ein Mangel an sozialer Unterstützung löst bei Menschen mit Typ-1-Diabetes ebenfalls emotionalen Stress aus, umgekehrt ist eine gute soziale Unterstützung ein Schutzfaktor, der als Puffer gegen diabetesbezogenen Belastungen dient [Wit 2020 EK Ib].

Ein regelmäßiges Screening zu diabetesbezogenen Belastungen kann durch Fragen im Gespräch mit Menschen mit Typ-1-Diabetes oder strukturierte Screening-Instrumente erfolgen. Hierfür stehen mit dem Problem Area of Diabetes (PAID-Fragebogen, 20 Items) [Welch 1997 EK IIa] mit einer Kurzform mit 5 Items (PAID 5) und 1 Item (PAID 1) [McGuire 2010 EK IIa] sowie der Diabetes Distress Scale (DDS) mit 17 Items [Polonsky 2005 EK IIa] standardisierte Fragebögen zur Verfügung.

Speziell auf Diabetes zugeschnittene psychologische Interventionen können erhöhten Diabetesstress reduzieren und die glykämische Kontrolle verbessern [Schmidt 2018 EK Ia].

5.6.2 Diabetes-assoziierte psychische Störungen

Eine Vielzahl psychischer Störungen treten bei Menschen mit Typ-1-Diabetes häufiger auf als bei Menschen ohne Diabetes. In einer Metanalyse wurden bei Studien mit klinischen Interviews folgende Prävalenzen ermittelt (Typ-1-Diabetes vs. gesunde Kontrollen): Depression: 14,4% / 4,6%; Angststörungen: 12,6% / 9%; Aufmerksamkeits-Defizit-Störungen (ADHS): 11,5% / 2,2%; Essstörungen: 6,6% / 1,26%; Kognitive Störungen: 5,6% / 2,2%; Zwangsstörungen: 0,8% / 0,4% [Benton 2023 EK Ia].

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>5-32</p> <p>Alle Menschen mit Typ-1-Diabetes sollten regelmäßig, mindestens einmal pro Jahr und anlassbezogen (z.B. in kritischen Krankheitsphasen wie der Entwicklung von Folgeerkrankungen) auf das Vorliegen einer Depression und andere psychische Komorbiditäten (z. B. Angst- oder Essstörungen, kognitive Einschränkungen) untersucht werden [Holt 2021 EK Ib].</p>	<p>B</p>

Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen

Depressionen: Depressionen bei Diabetes sind ein Risikofaktor für ein schlechtes Diabetesmanagement [Schmitt 2021 EK IIb], erhöhten Diabetes-Distress [Schmitt 2021 EK IIb], eine reduzierte Lebensqualität [Schram 2009 EK IIb], gestörte Hypoglykämie-Wahrnehmung [Pieri 2022 EK IIb], Hypoglykämien [Gilsanz 2018 EK IIb], Hyperglykämien [McCoy 2021 EK IIb] und erhöhte HbA1c-Werte [Schmitt 2021 EK IIb]. Depressionen erhöhen sowohl das Risiko für das Auftreten von makrovaskulären (HR = 1.38; 95% CI: 1.30–1.47) und mikrovaskulären Komplikationen (HR = 1.33; 95% CI: 1.25–1.41) - das Auftreten von Folgekomplikationen fördert zudem das Risiko für Depressionen (HR = 1.14; 95% CI: 1.07–1.21) [Nouwen 2019 EK Ia]. Depressionen bei Typ-1-Diabetes erhöhen das Mortalitätsrisiko sowohl aufgrund Diabetes [Ahola 2012 EK IIa; Prigge 2022 EK IIb], als auch durch eine Erhöhung des Gesamtsterblichkeitsrisikos, welches vor allem auf ein erhöhtes Risiko von Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer Depression in Hinblick auf Krebs und Kreislauferkrankungen zurückzuführen ist [Prigge 2022 EK IIb]. In Hinblick auf die Sterblichkeit ist auch das erhöhte Suizidrisiko bei Depressionen bedeutsam. Eine Metaanalyse ergab ein signifikant mit Typ-1-Diabetes assoziierte Suizidrisiko (2,25, 95 % KI: 1,50-3,38), die Inzidenzrate beträgt 2,25 pro 10 000 Personenjahre. Der Anteil der auf Selbstmord zurückzuführenden Langzeittodesfälle betrug bei Typ-1-Diabetes 7,7 % (95 % CI: 6,0-9,8) und ist damit bedeutsam höher als bei Typ-2-Diabetes 1,3 % (95 % CI: 0,6-2,6) [Wang 2017 EK Ia].

Die Befragung in Bezug auf Depressionen kann im ärztlichen Gespräch (z.B. Zwei-Fragen-Test: „Fühlen Sie sich während der letzten zwei Wochen gedrückt, niedergeschlagen oder hoffnungslos?“, „Haben Sie während der letzten zwei Wochen Freude oder Interesse an Ihren Tätigkeiten verloren, die Ihnen gewöhnlich Freude machen?“) erfolgen. Wird eine der beiden Fragen mit „ja“ beantwortet, so ist der Verdacht auf eine Depression gegeben. Es können auch Fragebögen (z.B. WHO-5-Fragebogen, Depressionsskala des Patient Health Questionnaire (PHQ-9), Allgemeine Depressionsskala (ADS) [Roy 2012 EK III] verwendet werden. Bei einem positiven Befund erfolgt anschließend ein klinisches Interview zur Depressionsdiagnostik (Details siehe: [Bundesärztekammer (BÄK) 2022 EK III; Kulzer 2023 EK III]).

Für die Behandlung der Depression stehen wirkungsvolle Therapieoptionen zur Verfügung, vor allem Psychotherapie (bei leichter, mittelgradiger und schwerer Depression) und antidepressive Pharmakotherapie, vorzugsweise mit Selektiven-Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) bei mittelgradiger und schwerer Depression, auf Wunsch des Patienten auch bei leichten Depressionen. Substanzspezifische Effekte auf den Diabetes wie z. B. der reduzierte Insulinbedarf bei SSRI sowie eine Gewichtszunahme unter trizyklischen Antidepressiva sollten mit dem Patienten besprochen und im Verlauf beobachtet werden. Eine Metaanalyse zur Wirkung von Interventionen bei Depressionen bei Diabetes (Pharmakotherapie, Psychotherapie, Gruppentherapie, kollaborative Betreuung) in Bezug auf die glykämische Kontrolle und die Reduktion der Depressivität zeigte, dass alle Methoden gleichermaßen effektiv sind (Effektstärke 0,49; 95% CI: 0,36 - 0,61). Aufgrund des erhöhten Suizidrisikos bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer komorbiden Depression sollen mögliche Suizidintendenzen thematisiert, präzise und detailliert erfragt und vor dem Hintergrund vorhandener Ressourcen beurteilt werden [Kulzer 2023 EK III].

Angststörungen: Es gibt Hinweise, dass Angststörungen bei Typ-1-Diabetes eine hohe Komorbidität mit Depressionen aufweisen [Nefs 2019 EK IIb] und mit einer schlechteren glykämischen Kontrolle [Castellano-Guerrero 2018 EK IIb; Collins 2009 EK IIb], einer erhöhten Glukosevariabilität [Déniz-García 2022 EK IIb], einer schlechteren Wahrnehmung von Hypoglykämien [Pieri 2022 EK IIb] und einem erhöhten Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen [Castellano-Guerrero 2018 EK IIb] ist. Etwa 10% aller Menschen mit Typ-1-Diabetes weisen Ängste vor Hypoglykämien auf, insbesondere bei wiederholten schweren Hypoglykämien. Sie sind mit erhöhter Depressivität, allgemeine Ängstlichkeit, erhöhtem Diabetes-Distress und einem erhöhten Risiko für eine schlechtere glykämische Kontrolle sowie und mikro- und makrovaskulären Komplikationen assoziiert [Liu 2020 EK IIb; Wild 2007 EK III]. Die Furcht vor Hypoglykämie kann Vermeidungsverhalten, absichtlich erhöhte Glukosewerte, Suche nach Sicherheit, eingeschränkte Aktivitäten und starke emotionale Betroffenheit führen [Maclean 2022 EK IIa]. Auch übersteigerte Sorgen vor Komplikationen des Typ-1-Diabetes oder der Zukunft können Angststörungen auslösen (Progredienzangst), welche mit einer erhöhten generellen Ängstlichkeit, Depressivität, Hypoglykämieängsten und dem Auftreten von Folgekomplikationen assoziiert sind [Taylor 2005 EK IIa]. Panikattacken treten bei ca. 4,4 % aller Menschen mit Diabetes auf und sind mit Depressionen, höheren HbA1c-Werten, vermehrten Komplikationen und einer geringeren Lebensqualität sowie mehr funktionellen Einschränkungen verbunden [Ludman 2006 EK IIa].

Angststörungen und Depressionen weisen eine hohe Komorbidität auf, so dass es sinnvoll ist, beide psychischen Störungen zu erfassen [Nefs 2019 EK IIb]. Das Screening kann im ärztlichen Gespräch oder mit Fragebögen (z.B. Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D), Hypoglykämie-Angst-Fragebogen [HFS], Angst vor Diabeteskomplikationen (FDCQ)) erfolgen. Bei einem positiven Screeningbefund sollte anschließend eine Diagnostik veranlasst werden [Bandelow 2014 EK III; Kulzer 2023 EK III].

In einer Metanalyse konnte nachgewiesen werden, dass mit Methoden der kognitiven Verhaltenstherapie bei Menschen mit Diabetes eine signifikante Reduktion der Ängstlichkeit erreicht werden kann [Li 2022 EK Ia]. Es liegen bei Ängsten wirkungsvolle psychotherapeutische Interventionen vor [Bandelow 2014 EK III]. Die Studienlage erlaubt es jedoch nicht, eindeutige Aussagen zum spezifischen Effekt von Interventionen zur Behandlung von Menschen mit Typ-1-Diabetes mit verschiedenen Angststörungen zu treffen.

Essstörungen: Essstörungen wie Bulimia nervosa, Binge Eating und unspezifische Essstörungen treten bei Typ-1-Diabetes, insbesondere bei jungen Frauen, deutlich häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung [Mannucci 2005 EK Ia]. Essstörungen sind mit Essanfällen, Diätbeschränkungen und kompensatorischen Verhaltensweisen (z. B. selbst herbeigeführtes Erbrechen, absichtliche Reduktion der Insulindosis bzw. Weglassen des Insulins zur Gewichtskontrolle) verbunden und dienen häufig zur Regulation negativer Gefühle oder eines negativen Körperbildes [Colton 2015 EK IIb]. Essstörungen sind mit einer schlechteren glykämischen Kontrolle assoziiert [Luyckx 2019 EK IIa]. Junge Erwachsene mit Typ-1-Diabetes und Essstörungen haben ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko für Ketoazidosen und ein fast sechsfach erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu Gleichaltrigen ohne Essstörungen [Gibbings 2021 EK IIa]. Im Falle eines Insulinpurgings ist die Dauer der Insulinunterdosierung bei Typ-1-Diabetes signifikant mit dem Auftreten einer Retinopathie verbunden. Das Mortalitätsrisiko ist vor allem bei komorbider Anorexia nervosa deutlich erhöht (ohne Anorexia nervosa 2,2 pro 1.000 Personenjahre vs. mit Anorexia bei Typ-1-Diabetes 34,6 [Nielsen 2002 EK IIa]).

Eine Untersuchung auf Essstörungen sollte bei Menschen mit Typ-1-Diabetes mit unzureichender Stoffwechseleinstellung oder mit erheblichen Schwankungen des Glukosespiegels und des Gewichts im ärztlichen Gespräch oder mittels validierter Instrumente auf eine Essstörung [z.B. Diab-Ess, Eating Disorder Examination-Questionnaire (EDE-Q, Eating Disorder Inventory (EDI, EDI-2)) [Fichter M 2018 EK IIa; Kulzer 2023 EK IIa] erfolgen. Bei jeder positiv getesteten Person soll im Anamnesegespräch die Diagnose erhärtet oder ausgeräumt werden, indem die Symptomatik, ihr zeitlicher Verlauf und der aktuelle diabetesbezogene und allgemeine Entstehungskontext der Essstörung erfasst werden.

Psychotherapeutische Interventionen bei Essstörungen sind nach einer Metaanalyse [Banting R 2018 EK Ia] erfolgreich, vor allem wenn sie individualisiert sind und sowohl das Problem der Essstörung, als auch die Schwierigkeiten mit dem Diabetes adressieren.

6 Therapie in Sondersituationen

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

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

6.1 Krankenhausaufenthalte

Empfehlungen (bestätigt 2023)	Empfehlungsgrad
<p>6-1 (bestätigt 2023)</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 2017 EK IV; Korytkowski 2022; Seisa 2022]</i></p>	A
<p>6-2 (bestätigt 2023)</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 (starker Konsens)</i></p>	A
<p>6-3a</p> <p>Bei hospitalisierten Patienten mit Typ-1-Diabetes sollte die zuvor bestehende Insulintherapie fortgeführt werden.</p> <p><i>Expertenkonsens nach [American Diabetes Association 2017 EK IV; Donihi 2017; Nassar 2019] (starker Konsens)</i></p>	B
<p>6-3b (bestätigt 2023)</p> <p>Die Gabe von schnellwirkendem Insulin nur zur Korrektur mittels eines „Nachspritzplans“ ist einer solchen Insulintherapie unterlegen, daher sollte die Gabe von Insulin nur in Form eines Nachspritzplans nicht erfolgen.</p> <p><i>Expertenkonsens nach [American Diabetes Association 2017 EK IV; Braithwaite 2018; Bueno 2015; Dhatariya 2000; Maynard 2008] (starker Konsens)</i></p>	B

Empfehlungen (bestätigt 2023)	Empfehlungsgrad
<p>6-4</p> <p>Bei hospitalisierten Patienten mit Typ-1-Diabetes ohne akut lebensbedrohliche Erkrankung mit unzureichender oraler Nahrungszufuhr sollte die Insulinzufuhr in Form von alleinigem Basalinsulin oder Basalinsulin plus Korrekturinsulin erfolgen.</p> <p><i>[Baldwin 2012; Colunga-Lozano 2018; Dhatariya 2000; Iyengar 2018; Sadhu 2021]</i></p>	B
<p>6-5a (bestätigt 2023)</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 mmol/l) angestrebt werden.</p>	A
<p>6-5b</p> <p>Sofern ohne signifikante Hypoglykämien erreichbar, können bei einzelnen Patientengruppen (z.B. postoperativ bei kritisch kranken Patienten oder nach kardiochirurgischen Eingriffen) Blutzuckerzielwerte zwischen 110 und 140 mg/dL (6,1-7,8 mmol/L) angestrebt werden.</p> <p><i>Expertenkonsens nach [American Diabetes Association 2017 EK IV; Furnary 2004; Low Wang 2013; Magaji 2012] (starker Konsens)</i></p>	0
<p>6-6 (bestätigt 2023)</p> <p>Die intravenöse Insulintherapie soll nach einem standardisierten, evaluierten Protokoll erfolgen, das hinsichtlich der Hypoglykämievermeidung sicher ist.</p> <p><i>[Deutsche Diabetes Gesellschaft 2016 EK IV; Goldberg 2004 EK IIb; Studer 2010 EK IIb]</i></p>	A
<p>6-7</p> <p>Hospitalisierte Patienten mit Typ-1-Diabetes sollten hinsichtlich Insulintherapie und Ernährung anhand standardisierter Handlungsrichtlinien (SOPs) versorgt werden.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	B

Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 6-1 bis 6-4

Die meisten Krankenhausaufenthalte von Patienten mit Diabetes erfolgen nicht primär zur Optimierung der Diabeteseinstellung, sondern aufgrund von Komorbiditäten. Infolgedessen besteht die Gefahr, dass während des Krankenhausaufenthaltes nicht genügend auf die Stoffwechseleinstellung bezüglich des Diabetes geachtet wird. Eine anhaltende Hyperglykämie ist jedoch mit einem schlechteren Outcome bei stationären Patienten assoziiert (z. B. hinsichtlich der Rate an Wundinfektionen) [Kufeldt 2017 EK IV; McConnell 2009 EK III; Ramos 2008 EK III]. Bei Typ-1-Diabetes besteht darüber hinaus – z. B. durch

diagnostische und therapeutische Maßnahmen im Krankenhaus oder bei unzureichender Nahrungszufuhr bei kritisch kranken Patienten – die Gefahr einer akuten schweren Hypoglykämie.

Die Art der Diabeteserkrankung soll deshalb aus der Krankenakte klar ersichtlich sein. Bei einem Typ-1-Diabetes (per Definition insulinpflichtig) darf im Krankenhaus die Insulintherapie nicht abgesetzt werden. Eine vorübergehende Deeskalation der Therapie kann jedoch sinnvoll sein, beispielsweise in Form einer alleinigen Basalinsulin-Gabe oder Basalinsulin plus Korrekturinsulin bei nicht-kritisch kranken hospitalisierten Patienten mit Typ-1-Diabetes mit unzureichender oraler Nahrungszufuhr. [Colunga-Lozano 2018; Dhatariya 2000; Sadhu 2021]

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 Diabeteseinstellung entsprechend der individuell vereinbarten Therapieziele erfolgen. Bei präfinalen Patienten mit kurzer Restlebenserwartung soll eine Therapiedeeskalation erfolgen; Blutzuckerwerte bis 250 mg/dL sind vorübergehend tolerierbar, sofern keine Symptome einer Hyperglykämie auftreten. [Angelo 2011; Bouça-Machado 2017; Dunning 2018; Ford-Dunn 2006; Quinn 2006]

Eine besondere Gefahr im Krankenhaus besteht für übergewichtige oder adipöse Patienten mit Typ-1-Diabetes. Diese werden häufig als Typ-2-Diabetiker verkannt. Auch im Nüchternzustand vor einem geplanten Eingriff ist auf eine adäquate Substitution von Basalinsulin zu achten (auch bei normnahen Blutglukosewerten). Sogenannte „Nachspritzpläne“ mit alleinigem Bolusinsulin sind für Patienten mit Typ-1-Diabetes ungeeignet, da hierdurch der zusätzlich bestehende basale Insulinbedarf nicht abgedeckt wird. Es konnte eine Metaanalyse identifiziert werden, in der eine Basal-Bolus-Insulintherapie mit einem Bolusinsulin-basierten Nachspritzplan (Sliding Scale) verglichen wurden. Allerdings waren hier fast ausschließlich Studien mit Typ-2-Diabetespatienten eingeschlossen. Hier war die Basal-Bolus-Insulintherapie mit niedrigerem mittleren Blutzucker, aber erhöhtem Risiko für leichte Hypoglykämien (hier Blutzucker unter 60 mg/dl (3,3 mmol/l)) assoziiert [Christensen 2017 EK Ia/LoE 1+]. Aufgrund der Relevanz einer adäquaten Stoffwechselkontrolle bei hospitalisierten Patienten und der Tatsache, dass hier ein relevantes Versorgungsproblem in den Krankenhäusern besteht, wird trotz fehlender direkter Evidenz eine starke Empfehlung für dieses Vorgehen ausgesprochen.

[Kufeldt 2017 EK IV].

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

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

Van den Berghe et al. zeigten in einer randomisierten Studie 2001 bei beatmeten Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen – auch bei Patienten ohne Diabetes mellitus –, dass sich eine normnahe Blutglukoseeinstellung günstig auf die Mortalität auswirkte [van den Berghe 2001 EK Ib]. Nach 2001 publizierte Studien kamen jedoch zu heterogenen Ergebnissen in Bezug auf Nutzen und Schaden einer normnahen Blutglukoseeinstellung bei Patienten auf Intensivstationen. So zeigten die Studien entweder kein statistisch signifikantes Ergebnis oder sogar eine höhere Mortalität [Brunkhorst 2008 EK Ib; Griesdale 2009 EK Ia; Wiener 2008 EK Ia]. In der Gesamtschau der Studien (n = 26, Einschluss bis 2/2008) wurde in einer Metaanalyse keine statistisch signifikant erhöhte Mortalität bei intensivierter (nahe-normoglykämischer) Insulintherapie gezeigt, jedoch auch kein statistisch signifikanter Vorteil. Dagegen zeigte die Metaanalyse, dass sich mit der strengeren Blutglukoseeinstellung durch die intensiviertere Insulintherapie das Risiko schwerer Hypoglykämien statistisch signifikant erhöhte [Griesdale 2009 EK Ia]. Aus diesem Grund wurden die Blutglukosegrenzwerte in der Empfehlung entsprechend moderat gewählt. Für einzelne Patientengruppen (beispielsweise kritisch kranke postoperative Typ-1-Diabetiker oder Patienten mit Typ-1-Diabetes nach kardiochirurgischen Eingriffen) konnte jedoch gezeigt werden, dass eine striktere Blutzuckereinstellung das Outcome positiv beeinflussen kann, sofern sie ohne relevante Hypoglykämien zu erreichen ist. [Furnary 2004; Low Wang 2013; Magaji 2012]

Bezüglich der Applikation der Insulintherapie wird in der amerikanischen Leitlinie die intravenöse Applikation für Patienten auf der Intensivstation empfohlen, während ansonsten eine subcutane Therapie empfohlen wird. Wichtig ist die Vermeidung von Hypoglykämien. Standardisierte Protokolle für den Übergang von intravenöser zu subcutaner Insulinapplikation können hierzu hilfreich sein [Draznin B.; Shomali 2011]. Ein Protokoll, das sich auch bei relativ normnaher Blutglukoseeinstellung hinsichtlich der Hypoglykämievermeidung bewährt hat, ist das Protokoll nach Goldberg et al., 2004 [Adams 2009 EK III; Deutsche Diabetes Gesellschaft 2016 EK IV; Goldberg 2004 EK IIb].

Hintergrund und Evidenz zu der Empfehlung 6-7

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

6.2 Operationen

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>6-8 (bestätigt 2023)</p> <p>Die perioperative Diabeteseinstellung sollte in Absprache mit dem Patienten unter interdisziplinärer Zusammenarbeit von Diabetologe, Operateur und Anästhesist erfolgen.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	B
<p>6-9</p> <p>Bei nicht kritisch-kranken Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus sollte eine bestehende Therapie mit Insulinpumpe oder AID-System perioperativ fortgeführt werden, sofern eine sichere Durchführung bei ausgeglichener Stoffwechsellage gewährleistet und dokumentiert ist.</p> <p><i>[Baker 2022; Davis 2021; Galindo 2020; Longo 2022; Wright 2022]</i></p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	B
<p>6-10</p> <p>Patienten mit Typ-1-Diabetes sollten vorhandene CGM-Systeme zur Glukoseselbstkontrolle auch perioperativ weiterhin verwenden.</p> <p><i>[Baker 2022; Davis 2021; Galindo 2020; Longo 2022; Wright 2022]</i></p>	B
<p>6-11</p> <p>Vor elektiven Eingriffen soll bei Menschen mit Typ-1-Diabetes mit nicht ausreichender Glukoseeinstellung eine Optimierung der Glukoseeinstellung angestrebt werden.</p> <p><i>[Garg 2018; Okabayashi 2014; Setji 2017; van den Boom 2018]</i></p>	A

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>6-12a</p> <p>Bei dringlichen Operationsindikationen sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glukose, Elektrolyte, Nierenretentionswerte im Serum; • Blutgasanalysewerte bei kritisch kranken Patienten. <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	B
<p>6-12b (bestätigt 2023)</p> <p>Eine präoperative Korrektur einer Hyperglykämie, Ketoazidose oder Elektrolytentgleisung soll angestrebt werden.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	A

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 6-8

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 assoziierten „Postaggressionsstoffwechsel“.

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

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

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

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

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 6-9

Bei nicht kritisch-kranken Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus sollte eine bestehende Therapie mit Insulinpumpe oder AID-System perioperativ fortgeführt werden, sofern eine entsprechende Expertise im Umgang mit dem System besteht.

Bei unkomplizierten elektiven Operationen kann durch Fortführung der Insulinpumpentherapie auch die intraoperative Glucosekontrolle verbessert werden. [Aloi 2020; Baker 2022; Davis 2021; Galindo 2020; Longo 2022; Wright 2022]

Hintergrund und Evidenz zur Empfehlung 6-10

Hospitalisierte Patienten mit Typ-1-Diabetes sollten auch perioperativ im Rahmen des stationären Settings vorhandene CGM-Systeme weiterhin zur Glucoseselbstkontrolle nutzen, da erste Daten nahelegen, dass hierdurch Vorteile sowohl hinsichtlich der glykämischen Kontrolle als auch bezüglich des operativen Outcomes bestehen. [Baker 2022; Davis 2021; Wright 2022]

Darüber hinaus bietet der Einsatz von CGM-Systemen für das Pflegepersonal den Vorteil, bei Glucosekontrollen bei (potenziell) infektiösen, isolierten Patienten einen maximalen Selbstschutz zu wahren. [Galindo 2020; Longo 2022]

Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen 6-11 bis 6-12

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 16).

Tabelle 16: Diabeteseinstellung vor operativen Eingriffen

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

Perioperative Therapie

Grundsätzlich ist die übliche Ernährung und Insulintherapie bis zum Tage vor der Operation beizubehalten. Die Insulintherapie während der Operation richtet sich nach der Schwere der Operation – siehe Tabelle 17. Bei kurzdauernden Operationen sollte die subkutane Insulintherapie mit entsprechender Anpassung beibehalten werden.

Bei langdauernden komplizierten Operationen mit anschließender parenteraler Ernährung ist eine i.v. Insulintherapie (Insulinperfusor) mit entsprechenden Blutglukose- sowie Elektrolytkontrollen und entsprechende Substitution (z. B. durch Glukosegabe, jedoch keine Gabe von Fruktose- bzw zuckeralkoholhaltigen Lösungen) angezeigt. Diese sollte postoperativ unter intensivmedizinischen Bedingungen erfolgen. Hierzu siehe auch die Empfehlungen 6-3 bis 6-5 und den entsprechenden Hintergrundtext.

Tabelle 17: 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-Bolus-Therapie nur die übliche Basalinsulindosis injizieren, bei konventioneller Therapie 50% der üblichen Morgendosis als Verzögerungsinsulin. <p>Vor, während und nach der Operation:</p> <ul style="list-style-type: none"> 5% Glukose i.v., Blutglukosekontrollen stündlich; falls erforderlich, kurzwirksames Insulin zur Korrektur hoher Blutglukosewerte, vor der ersten Mahlzeit Wiederaufnahme der üblichen s.c. Insulintherapie [Christiansen 1988 EK Ib; Raoules-Aimé 1995 EK III].
Langdauernde komplizierte Operation mit anschließender parenteraler Ernährung für mehrere Tage	<ul style="list-style-type: none"> Insulintherapie i.v. unter intensivmedizinischen Bedingungen <p>Kontrollen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Blutglukosekontrolle intraoperativ stündlich, postoperativ alle 2–4 h, engmaschige Kontrollen von Natrium und Kalium im Serum. <p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> bei Blutglukoseanstieg um > 50 mg/dl (2,8 mmol/l) oder bei Blutglukosekonzentrationen > 200 mg/dl (>11,1 mmol/l) soll die Insulininfusion der individuellen Insulinsensibilität entsprechend angepasst werden (Faustregel: Steigerung um ca. 20%), bei Blutglukoseabfall auf < 100 mg/dl (5,6 mmol/l) soll die Insulinmenge der individuellen Insulinsensibilität entsprechend reduziert werden (Faustregel: Reduktion um ca. 20%), Fortsetzung der i.v. Therapie bis eine Stunde nach der ersten regulären Mahlzeit; unmittelbar vorher Wieder-

Dauer und Schwere der Operation	Erforderliche Diabetestherapie
	<p>aufnahme der s.c. Insulintherapie, da sonst bei Absetzen der Infusion kein Insulindepot vorhanden ist und somit das Risiko eines sehr raschen Blutglukoseanstiegs besteht [Christiansen 1988 EK Ib; Furnary 1999 EK IIa].</p> <p>[Dhatariya 2012 EK IV/LoE 4; Joint British Diabetes Societies for inpatient care 2011 EK IV/LoE 4]</p>

6.3 Orale Antidiabetika bei Typ-1-Diabetes

6.3.1 Adipositas und Insulinresistenz

Der Anteil erwachsener Patienten mit Typ-1-Diabetes und einem BMI > 25 liegt heute bei etwa 50-60% [Chillarón 2009 EK III/LoE 3]. In der Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study, in der initial im Mittel 29 Jahre alte Erwachsene über 18 Jahre im Follow-up untersucht wurden, lag die Häufigkeit von Übergewicht am Studienende bei 43% und die von Adipositas bei etwa 24% [Conway 2010 EK III/LoE 3]. Ebenso hat die Häufigkeit des Metabolischen Syndroms bei Patienten mit Typ-1-Diabetes, vergleichbar dem Trend in der Allgemeinbevölkerung, in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen und liegt, je nach verwendeter Definition und untersuchter Population (WHO, NCEP-ATP- III, IDF), bei 8-40% [Chillarón 2014 EK IV/LoE 4; Lee 2021]. Diese Prävalenzzahlen für das Metabolische Syndrom sind denen für die Allgemeinbevölkerung (20-50%) vergleichbar [Bonadonna 2006 EK III/LoE 3]. Da Insulinresistenz bei Typ-1-Diabetes aufgrund des fehlenden oder nur minimal vorhandenen endogenen Insulins nicht direkt über die für Typ-2-Diabetes bekannten Formeln wie z. B. den HOMA-IR bestimmt werden kann, wurde die für die Praxis einfach einsetzbare Schätzformel *estimated glucose disposal rate* (eGDR, mg Glukose x kg⁻¹ x min⁻¹) entwickelt, in welche die Hüft-Taillen-Relation (waist-to-hip-ratio), das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie sowie der HbA1c-Wert eingehen [Chillarón 2009 EK III/LoE 3]. Die eGDR wurde mittels eines euglykämischen, hyperinsulinämischen Clamps für den Typ-1-Diabetes validiert [Williams 2000 EK IIb/LoE 2+].

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

6.3.2 LADA-Diabetes / GAD-Positivität

Hinsichtlich des Sonderfalls des sogenannten LADA-Diabetes (latent oder auch late-onset autoimmune diabetes of the adult) sowie auf den Befund positiver GAD-Antikörper sei auf das Kapitel 2 Definition und Klassifikation des Typ-1-Diabetes verwiesen.

6.3.3 Metformin, DPP4-Hemmer, GLP-1-Analoga und SGLT-2-Inhibitoren

Die zusätzliche Behandlung **mit Metformin bei Typ-1-Diabetes** zeigt, je nach untersuchtem Kollektiv und in Abhängigkeit der Baseline-Charakteristik (Jüngere vs Ältere, schlechter HbA1c vs gute glykämische Kontrolle, hohe Insulindosen (i.e. klinisch Insulinresistenz) vs niedrigere Insulindosen) unterschiedliche Effekte auf HbA1c, Gewicht und Insulinbedarf. So führte die Gabe von Metformin 2 x 1000 mg täglich über 12 Monate bei 50 erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes (mittleres Alter 46 Jahre, mittlerer BMI 26,2 kg/m²) und schlechter glykämischer Kontrolle zu Studienbeginn (mittlerer HbA1c 9,48%) im Vergleich zu Placebo (n = 50) zu keiner Verbesserung des HbA1c, jedoch zu einer Abnahme des Körpergewichts um 1,74 kg und einer Reduktion der täglichen Insulindosis um 5,7 E/Tag [Lund 2008 EK Ib]. Dagegen konnten mit der Gabe einer variablen Dosis von Metformin je nach Ausgangsge-

wicht bei 27 adoleszenten Patienten (mittleres Alter 15,8 Jahre) mit einer schlechten Stoffwechselkontrolle (HbA1c 9,2% (77 mmol/mol)) und hohem Insulinbedarf ($1,2 \pm 0,2$ U/kg KG/Tag) nach drei Monaten eine HbA1c-Reduktion von 0,6% und ein geringere Insulinbedarf ($-0,12 \pm 0,1$ U/kg) bei unverändertem BMI erreicht werden [Hamilton 2003 EK Ib/LoE 1-].

Die Frage nach dem kardiovaskulären Benefit von Metformin bei Typ-1-Diabetes wurde erstmals in der REMOVAL-Studie adressiert [Petrie 2017 EK Ib/LoE 1-]. Die Gabe von im Mittel 1443 mg Metformin täglich über drei Jahre bei 219 Patienten mit Langzeit-Typ-1-Diabetes und erhöhtem kardiovaskulären Risiko (mittleres Alter 55 Jahre, Diabetesdauer 33 Jahre) gegenüber Placebo (n = 209) hatte keinen Effekt auf den primären Endpunkt (Zunahme der mittleren Intima-Media-Dicke der Arteria carotis interna, cIMT), reduzierte jedoch den präspezifizierten, tertiären Endpunkt signifikant (Zunahme der maximalen cIMT, p = 0,0093). Der HbA1c sank im Mittel signifikant um 0,13% (95% KI -0,22 bis -0,037; p = 0,0060), wobei dieser Effekt nur auf die Verbesserung der glykämischen Kontrolle in den ersten drei Monaten zurückzuführen war. Metformin senkte das Körpergewicht um 1,17 kg (95% KI -1,66 bis -0,69; p < 0,0001), das LDL-Cholesterin wurde um -5 mg/dl (95% KI; -9,3 bis -0,13 mg/dl; p=0,0117) reduziert. Der Insulinbedarf zeigte sich nicht rückläufig über die drei Jahre. Die eGFR nahm unter Metformin um 4 ml/min signifikant zu (p < 0,0001) [Petrie 2017 EK Ib/LoE 1-].

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2018 mit Berücksichtigung von 13 RCTs konnte bei inkonsistenter Datenlage keine eindeutige Verbesserung des HbA1c unter zusätzlicher Gabe von Metformin nachweisen bei jedoch abnehmendem Insulinbedarf, Senkung des LDL-Cholesterins und des Körpergewichts [Meng 2018].

Eine aktuelle Metaanalyse mit Berücksichtigung von 19 RCTs zeigte unter zusätzlicher Therapie mit Metformin eine Verbesserung der Insulinsensitivität mit rückläufigem Insulinbedarf sowie eine Verbesserung hinsichtlich des HbA1c, der Nüchtern glukose sowie der postprandialen Blutzuckerwerte. Zusätzlich konnten hinsichtlich metabolischer Risikofaktoren Verbesserungen hinsichtlich des Lipidprofils (Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin), eine Reduktion der Fettmasse und des Body Mass Index (BMI), eine Senkung des diastolischen Blutdrucks sowie eine Reduktion der Intima-Media-Dicke der A. carotis als Marker atherosklerotischer Veränderungen nachgewiesen werden [Liu 2020]. Gleichzeitig führte Metformin zu einer hohen Rate gastrointestinaler Nebenwirkungen sowie einem gesteigerten Risiko für Hypoglykämien und das Auftreten diabetischer Ketoazidosen.

Der Nutzen von Metformin hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte (Reduktion der Intima-Media-Dicke der A. carotis, der Pulswellengeschwindigkeit in der Aorta ascendens und der Scherwellenspannung in der Aorta descendens; Reduktion von LDL-Cholesterin, Körpergewicht und Insulinresistenz) konnte auch in einer weiteren aktuellen Metaanalyse von 2022 unter Einbezug von 13 RCTs bestätigt werden [Xu 2022].

Obwohl Metformin nach wie vor keinen Zulassungsstatus für die Indikation Typ-1-Diabetes besitzt, hat es zusammenfassend im klinischen Alltag einen Stellenwert in der Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes mit zusätzlicher Insulinresistenzkomponente.

In einer Metaanalyse von Guo et al. 2016 zum Nutzen von **DPP4-Hemmern** bei Patienten mit Typ-1-Diabetes fand sich kein signifikanter Einfluss auf den HbA1c-Wert; in fünf der sechs eingeschlossenen Studien zeigte sich jedoch eine statistisch signifikante, wenn auch geringe Reduktion des Insulinbedarfs unter DPP4-Hemmern. Aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Studien (variiende Studienpopulationsgröße zwischen n=14 und n=125, unterschiedliche Behandlungszeiträume zwischen 4 und 52 Wochen, heterogenes Patientenkollektiv) ist die Datenlage jedoch nach wie vor unzureichend für eine evidenzbasierte Empfehlung zum Einsatz von DPP-4-Hemmern bei Typ-1-Diabetes. [Guo 2016]

In der ADJUNCT-One-Treat-to Target-Studie führte **Liraglutide** (0,6-1,8 mg/Tag) zusätzlich zur Insulintherapie bei 1 398 erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes (mittleres Alter 43,7 Jahre, Ausgangs-HbA1c 8,14% (65 mmol/mol)) über ein Jahr zu einer signifikanten Reduktion des HbA1c von 0,34-0,54%. Die Insulindosis reduzierte sich unter Liraglutide 1,8 mg/Tag um 5%, unter Liraglutide 1,2 mg/Tag um 2%, erhöhte sich jedoch unter 0,6 mg/Tag Liraglutide und Placebo um jeweils 4% [Mathieu

2016 EK Ib/LoE 1-]. Ebenso konnte das Körpergewicht unter Liraglutide dosisabhängig um 1,3-4,0 kg gesenkt werden, in der Placebogruppe stieg es dagegen um im Mittel 0,9 kg an. Als Nachteil zeigte sich jedoch unter Liraglutide dossiabhängig ein Anstieg der hyperglykämischen Ereignisse mit gleichzeitiger Hyperketonämie (> 27 mg/dl (1,5 mmol/l)), 11,2% für Liraglutide 1,8 mg/Tag, 7,5% für Liraglutide 1,2 mg/Tag, und 6,3% für Liraglutide 0,6 mg/Tag. Dagegen traten keine Ketosen unter Placebo auf. Gleichermassen stieg unter Liraglutide auch das Risiko für diabetische Ketoazidosen (DKA), insgesamt acht Episoden in den Liraglutide-Gruppen gegenüber 0 Ereignisse in der Placebogruppe.

In der ADJUNCT-Two-Studie mit einer vorab definierten Insulin-Obergrenze („capped design“) führte Liraglutide 0,6-1,8 mg/d zusätzlich zur Insulintherapie nach 26 Wochen zu einer signifikanten Reduktion des HbA1c-Wertes von 0,23-0,35% bei gleichzeitig signifikant rückläufigem Insulinbedarf. Das kombinierte Therapieziel eines HbA1c-Wertes $< 7\%$ ohne schwere Hypoglykämien wurde in der Liraglutide-Gruppe häufiger erreicht (odds ratio 2,02 [Konfidenzintervall CI 1,05-3,87]; $p = 0,0343$). Des Weiteren zeigten Patienten in der Liraglutide-Gruppe eine dosisabhängige, signifikante Abnahme des Körpergewichts. [Ahrén 2016]

Post-hoc-Analysen der ADJUNCT-Studien belegten einen deutlich größeren Nutzen von Liraglutide bei Patienten mit Typ-1-Diabetes und noch vorhandener Insulinrestsekretion (gemessen am C-Peptid-Spiegel), jedoch keine Assoziation mit dem Ausgangs-HbA1c, dem BMI oder dem Insulin-Schema der Patienten.

Eine Metaanalyse unter Berücksichtigung von fünf RCTs konnte für Liraglutide eine moderate Senkung des HbA1c bei rückläufigem Insulinbedarf (insbesondere des Bolus-Insulins) und deutlicher Reduktion des Körpergewichts zeigen [Dimitrios 2020]. Neben einem geringfügig erhöhten Hypoglykämie-Risiko fanden sich unter Liraglutide vermehrt gastrointestinale Nebenwirkungen und eine erhöhte Herzfrequenz, jedoch keine gesteigerte Inzidenz diabetischer Ketoazidosen.

Für andere Substanzen aus der Gruppe der **GLP1-Analoga** konnte in Metaanalysen kein signifikanter Effekt auf Körpergewicht und glykämische Parameter nachgewiesen werden [Tandon 2021].

Während sich die positiven Effekte von Liraglutide auf glykämische Kontrolle, Insulinsensitivität und Körpergewicht in mehreren Studien bestätigen ließen, ist die Datenlage hinsichtlich des Risikos diabetischer Ketoazidosen (DKA) weniger eindeutig. In den meisten Studien findet sich jedoch keine erhöhte DKA-Inzidenz unter Liraglutide [Dimitrios 2020; Kim 2020; Tandon 2021; Wang 2017; Wang 2017].

Aufgrund der unzureichenden Datenlage hinsichtlich der Gefahr ketoazidotischer Entgleisungen bleibt der klinische Nutzen von Liraglutide bei Typ-1-Diabetes trotz der positiven Effekte auf HbA1c, Gewicht und Insulinbedarf limitiert. In der Fachinformation zu Liraglutide (Stand 2020) ist festgehalten: „Liraglutide sollte nicht bei Patienten mit Typ-1-Diabetes oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden“. Ähnlich lautet der Text in der Fachinformation (Stand 2017) zu **Dulaglutide**: „Dulaglutide darf nicht bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden“.

Ob **SGLT-2-Inhibitoren** einen längerfristigen, klinisch relevanten Benefit bei Typ-1-Diabetes haben, kann mit den bisher verfügbaren Daten noch nicht eindeutig beantwortet werden. Drei kleinere Phase-2-RCTs über wenige Wochen haben gezeigt, dass **Dapagliflozin** ($n = 70$, 2 Wochen, [Henry 2015 EK Ib/LoE 1-], sowie **Empagliflozin** ($n = 27$, 8 Wochen: [Cherney 2014 EK IIb/LoE 2+]; $n=40$, 8 Wochen: [Perkins 2014 EK IIb/LoE 2+], die glykämische Variabilität, d.h. insbesondere postprandiale Glukoseexkursionen, reduzieren, die glykämische Kontrolle verbessern und auch die renale Hyperfiltration bei Typ-1-Diabetes vermindern können. Die DEPICT-1-Studie mit Dapagliflozin 5 und 10 mg täglich bei 844 Patienten mit Typ-1-Diabetes über 24 Wochen konnte dagegen zeigen, dass kein erhöhtes Risiko für eine DKA unter dem SGLT-2-Inhibitor nachzuweisen war (DKA: Dapagliflozin 5 mg: 1% ($n = 4$) vs Dapagliflozin 10 mg: 2% ($n = 5$) vs Placebo: 1% ($n = 3$) [Dandona 2017 EK Ib/LoE 1-]. Die Autoren diskutierten hier das Risiko für eine DKA in Abhängigkeit des Ausmaßes der durch die SGLT-2-Inhibition möglich gewordene Insulinreduktion und kommen zu der Schlussfolgerung, dass eine Insulinreduktion von 20%, wie in dieser Arbeit dargelegt, kein erhöhtes Risiko für eine DKA bedeuten. Weiter konnte

gezeigt werden, dass der HbA1c um 0,42-0,45% (vom Ausgangs-HbA1c 8,53% (70 mmol/mol)) gegenüber Placebo gesenkt werden konnte; ebenso fand sich eine Reduktion des Körpergewichts von relativ 2,96% (Dapagliflozin 5 mg) und 3,72% (Dapagliflozin 10 mg) vs Placebo (von einem Ausgangsgewicht zwischen 80,8 und 84,3 kg) [Dandona 2017 EK Ib/LoE 1-].

Die aktuelle Datenlage hinsichtlich Sicherheit und Effektivität von SGLT2-Hemmern als Add-On-Therapie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist uneindeutig.

In einer aktuellen Metaanalyse unter Berücksichtigung von 23 RCTs fanden sich signifikante Effekte hinsichtlich der HbA1c-Senkung und Reduktion des Insulinbedarfs nur für **Sotagliflozin**, nicht jedoch für andere Substanzen aus der Gruppe der SGLT2-Hemmer [Kim 2020].

Weitere Metaanalysen unter Einbezug von 9, 4, 13 bzw. 16 RCTs konnten signifikante Effekte für mehrere SGLT2-Hemmer hinsichtlich HbA1c-Senkung, verbesserter Insulinsensitivität und Gewichtsreduktion mit Überlegenheit gegenüber Metformin zeigen [El Masri 2018; Langford 2020; Li 2019; Tandon 2021].

Auch das meist dosisabhängig erhöhte Risiko unerwünschter Nebenwirkungen, insbesondere der diabetischen Ketoazidose, fand sich in mehreren Metaanalysen bestätigt [Avgerinos 2021; Kim 2020; Li 2019].

Aufgrund dieses erhöhten Risikos schwerer unerwünschter Nebenwirkungen, hier insbesondere diabetischer Ketoazidosen unter SGLT-2-Inhibitoren bei Typ-1-Diabetes, darf diese Substanzklasse zum jetzigen Zeitpunkt nicht bei Typ-1-Diabetes eingesetzt werden.

In den Fachinformationen zu Empagliflozin und Dapagliflozin (Stand 2023) ist identisch festgehalten: „Jardiance (bzw. Forxiga) sollte bei Patienten mit Typ-1-Diabetes oder zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose nicht angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin (bzw. Dapagliflozin) bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist bisher nicht belegt und Empagliflozin (bzw. Dapagliflozin) sollte nicht für die Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes eingesetzt werden. Auf der Grundlage begrenzter Daten aus klinischen Studien scheint eine DKA häufig aufzutreten, wenn Patienten mit Typ-1-Diabetes mit SGLT-2-Inhibitoren behandelt werden“.

Eine aktuelle Metaanalyse zum Vergleich der Effizienz unterschiedlicher oraler Antidiabetika in der Zusatztherapie des Typ-1-Diabetes unter Berücksichtigung von 58 RCTs fand hinsichtlich der HbA1c-Senkung den größten Effekt für SGLT2-Hemmer und Acarbose, gefolgt von DPP4-Hemmern und – mit jeweils ähnlichem Effekt – GLP1-Analoga, Metformin, Amylin-Analoga und Glitazonen [Avgerinos 2021]. Hinsichtlich der Time in Range fand sich der stärkste Effekt ebenfalls für SGLT2-Hemmer, gefolgt von GLP1-Analoga. Beide Substanzgruppen zeigten ähnlich positive Effekte auf Körpergewichtsreduktion, Reduktion des Insulinbedarfs und Blutdruck. Die höchste Inzidenz schwerer Nebenwirkungen (SAE) fand sich unter SGLT2-Hemmern, unter anderem auch die höchste DKA-Inzidenz; zudem traten unter dieser Substanzgruppe am häufigsten genitale Infekte auf. Die höchste Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen zeigte sich unter GLP1-Analoga, Metformin und Amylin-Analoga.

Zusammenfassend ist zum Zeitpunkt der Verabschiedung dieser Leitlinie keines der oralen Antidiabetika für die Add-On-Therapie des Typ-1-Diabetes mellitus zugelassen. Im klinischen Alltag hat Metformin jedoch einen Stellenwert in der Behandlung von Typ-1-Diabetikern mit zusätzlicher Insulinresistenzkomponente auf dem Boden eines metabolischen Syndroms. Trotz der positiven Daten für GLP1-Analoga und SGLT2-Hemmer hinsichtlich glykämischer und kardiovaskulärer Parameter kann vor dem Hintergrund der Sicherheitsbedenken für diese Substanzklassen aktuell keine Empfehlung ausgesprochen werden; hier bleiben weitere Studien abzuwarten.

Empfehlungen (bestätigt 2023)	Empfehlungsgrad
<p>6-13</p> <p>Für das alleinige Therapieziel einer Verbesserung der glykämischen Kontrolle sollte der zusätzliche Einsatz von Metformin bei Menschen mit Typ-1-Diabetes nicht erfolgen.</p> <p><i>[Petrie 2017 EK Ib/LoE 1-]</i></p>	B
<p>6-14 (bestätigt 2023)</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes, bei denen kardiovaskuläre Risikofaktoren, Übergewicht/Adipositas und eine Insulinresistenz vorliegen, kann die zusätzliche Gabe von Metformin wegen vorteilhafter Effekte auf das LDL-Cholesterin, das Körpergewicht sowie auf Surrogatparameter der Arteriosklerose erwogen werden.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	O

6.4 Therapie bei Reisen

Durch den Diabetes selbst unterliegen Menschen mit Typ-1-Diabetes keinen nennenswerten Beschränkungen bezüglich Reiseaktivität und Zielen. Einschränkungen ergeben sich allenfalls durch Folgeerkrankungen. Oft verschlechtern sich die Stoffwechselfparameter während einer Reise. Vorherige Beratung und auf die Diabetesbehandlung ausgerichtete Planung der Reise sind sinnvoll. Es stehen eine große Anzahl gut gemachter Empfehlungen von Selbsthilfeorganisationen, Fachgesellschaften und auch von staatlichen Organisationen meist im Sinne von Checklisten zur Verfügung, die zumindest bei insulinpflichtigen Betroffenen mit Typ-2-Diabetes auch innerhalb von Studien kontrolliert wurden [Chen 2008 EK Ib/LoE 1-] und Eingang in die meisten strukturierten Patientenschulungen gefunden haben (s. Kapitel 5.5 Strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme).

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

Grundsätzlich gilt:

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

6.5 Typ-1-Diabetes im höheren Lebensalter

Bezüglich dieses Themenkomplexes sei auf die separate Leitlinie der entsprechenden Fachgesellschaften verwiesen.

6.6 Typ-1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter

Bezüglich dieses Themenkomplexes sei auf die separate Leitlinie der entsprechenden Fachgesellschaften verwiesen.

6.7 Typ-1-Diabetes in der Schwangerschaft

Bezüglich dieses Themenkomplexes sei auf die separate Leitlinie der entsprechenden Fachgesellschaften verwiesen.

7 Betazell-Ersatztherapie

7.1 Hintergrund

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

Initial wurde die Inseltransplantation als neue Therapieform v.a. in den USA und Kanada bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus mit schweren Hypoglykämien und guter Nierenfunktion durchgeführt und das Ziel war, eine Insulinunabhängigkeit zu erreichen [Shapiro 2000 EK III] (1). Die Vorteile dieser Therapieform müssen einer lebenslangen Immunsuppression mit all ihren assoziierten Nebenwirkungen und Komplikationen gegenübergestellt werden [Shapiro 2006 EK III]. Mit der Etablierung der sog. *Igls-Criteria* wurden nach fast 20 Jahren Inseltransplantation klare Therapieziele und Outcome--Kriterien definiert [Rickels 2018]. Ein klinischer Benefit wird danach nicht ausschließlich durch Insulinunabhängigkeit, sondern insbesondere durch die Vermeidung von Hypoglykämien und eine stabile Stoffwechselkontrolle definiert. Dieses Ziel kann in 80-90% aller Patienten, welche eine Inseltransplantation erhalten, erfüllt werden, auch wenn weiterhin geringe Dosen von exogenem Insulin injiziert werden müssen [Lehmann 2015 LoE 2-]. Die lebenslang notwendige Immunsuppression hingegen limitiert diese praktisch komplikationslose Therapieform auf Patienten, welche trotz optimierter Diabetesbehandlung lebensbedrohliche Hypoglykämien erleiden oder eine andere Organtransplantation benötigen. Die häufigsten Indikationen in Deutschland stellen Patienten mit rezidivierenden schweren Hypoglykämien dar, oftmals kompliziert durch eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung, sowie Patienten mit einer chronischen dialysepflichtigen Niereninsuffizienz und einem Typ-1-Diabetes mellitus. Diese Patienten sollten frühzeitig für eine kombinierte Pankreas-Nierentransplantation evaluiert werden. Eine simultane Insel-Nierentransplantation ist in Deutschland unter dem gültigen Transplantations- bzw. Gewebegesetz nicht möglich.

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

Für eine kleine Gruppe von Patienten mit einem Typ-1-Diabetes ohne oder mit einer milden und stabilen diabetischen Nephropathie, welche unter häufigen und schweren, lebensbedrohlichen Hypoglykämien leiden, besteht die Möglichkeit einer alleinigen Pankreas- oder Inseltransplantation. Diese Patientengruppe wird dank der hervorragenden Entwicklungen im Bereich der Hilfsmittelversorgung (insbesondere durch Etablierung der Hybrid-Closed-Loop Systeme) kleiner. Von den verbleibenden kritischen Patienten mit schweren Hypoglykämien können dennoch nur 1-2% mit einer Inseltransplantation versorgt werden [Choudhary 2015 EK IV].

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

7.2 Vergleich von Pankreas- und Inseltransplantation

7.2.1 Nierentransplantation allein und Insulintherapie

Die Mailänder Gruppe hat im Jahre 2005 das 6-Jahres-Organüberleben nach alleiniger Nierentransplantation mit der simultanen Insel-Nieren- und der Pankreas-Nierentransplantation verglichen und fand einen hochsignifikanten Unterschied des Nierenüberlebens von 42%, gegenüber 86% bei der Insel-

Nieren- und 73% bei der Pankreas-Nierentransplantation [Fiorina 2005 EK IIa]. Ein Vergleich dieser Gruppen am Universitätsspital Zürich zeigte eine wesentlich schlechtere Blutzuckerkontrolle gemessen am HbA1c-Wert in der Gruppe mit alleiniger Nierentransplantation [Gerber 2008 LoE 2++]. Aus diesen Gründen wird dort diese Therapieform nur noch in Verbindung mit einer Lebendnierenspende und einer möglichst frühzeitigen Insel- oder Pankreas- nach Nierentransplantation angewandt.

7.2.2 Insel- oder Pankreastransplantation allein

Die großen Fortschritte der Diabetesbehandlung der letzten Jahre haben die Prognose der Patienten mit Typ-1-Diabetes wesentlich verbessert. Dennoch sind Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen und schwere, rezidivierende Hypoglykämien ein großes Problem bei ca. 10% aller Patienten mit Typ-1-Diabetes [Choudhary 2015 EK IV]. Die Häufigkeit von schweren Hypoglykämien wird mit 1.3 Episoden pro Patientenjahr bei 37% aller Patienten angegeben, wobei 5% aller Patienten für über 50% aller schweren Hypoglykämien verantwortlich sind [Pedersen-Bjergaard 2004 EK III]. Deshalb ist diese Indikation für eine kleine Gruppe von Patienten vorbehalten, welche trotz intensivster Betreuung durch Diabetologen und/oder Psychiater/Psychologen unter Anwendung der besten Therapiemethoden (Insulinpumpentherapie und/oder kontinuierliche Blutzuckermessung, AID-Systeme) regelmäßig schwere Hypoglykämien erleiden. Bei schweren Hypoglykämien können Patienten diese nicht mehr alleine beheben und sind auf Fremdhilfe angewiesen (Grad II) oder sie werden bewusstlos aufgefunden (Grad III). Eine Kombination von Insulinpumpe und kontinuierlicher Blutzuckermessung verbessert das HbA1c, und führt in einigen Untersuchungen zur Reduktion der Rate an schweren Hypoglykämien [Bergenstal 2010; Ly 2013 EK Ib]. Durch die Einführung der sog. Hybrid-Closed-Loop Systeme mit prädiktiver Eliminierung von Hypoglykämien zeichnet sich eine weitere Verbesserung der konventionellen Behandlungsmöglichkeiten dieser Patientengruppe ab [Choudhary 2022]. Problematisch und eine Indikationsgruppe für die biologische Betazellersatztherapie bleiben Patienten, die keiner Unterstützung durch technische Hilfsmittel zugänglich sind oder an Resorptionsstörungen oder subkutaner Insulinresistenz leiden.

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

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

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

Zusammenfassend stellt die alleinige Insel- oder Pankreastransplantation eine seltene, aber wenn indiziert, hocheffektive Option zum Erreichen einer guten Blutzuckerregulation dar. Das Auftreten diabetischer Spätkomplikationen kann vermieden oder das Fortschreiten solcher reduziert werden. Die Indikation sollte nur interdisziplinär zwischen Transplantationsmedizinern, Diabetologen und Psychologen gestellt werden, nachdem herkömmliche Therapien ausgeschöpft wurden [Choudhary 2015 EK IV].

7.2.3 Simultane Insel- oder Pankreas-Nierentransplantation

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Typ-1-Diabetes sind die besten Kandidaten für eine simultane Insel-Nieren- oder Pankreas-Nierentransplantation, weil die Vorteile einer Nierentransplantation bezüglich Lebensqualität und Mortalität klar belegt sind und die Patienten aufgrund der transplantierten Niere auf jeden Fall eine Immunsuppression benötigen. Der Nutzen eines Beta-Zell Ersatzes in dieser Kombination besteht im Schutz der transplantierten Niere vor der Glukotoxizität durch den Diabetes mellitus, welcher zusätzlich aufgrund der Immunsuppression durch die Hemmung der Insulinsekretion durch Calcineurin-Inhibitoren (CNI) und vermehrte Insulinresistenz (durch CNI und Steroide) verschlechtert wird [Wiseman 2013 EK Ib]. Bei einer kombinierten Pankreas- und Nierentransplantation besteht zudem die Möglichkeit einer präemptiven Transplantation des Patienten (ab einer GFR < 30 ml/min). Hierbei gibt es internationalen Konsens [Becker 2006; Gruessner 2016 LoE 3; Huang 2011 EK Ib; Ojo 2001; Sutherland 2001 EK III; Wiseman 2013 EK Ib], dass das Patientenüberleben im Fall einer präemptiven Nierentransplantation langfristig signifikant besser ist.

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

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

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

Demgegenüber führen die perioperativen Komplikationen bei bis zu 40% der Patienten nach einer Pankreastransplantation zu Relaparatomien [Wiseman 2013 EK Ib]. Häufige Ursachen hierfür sind das Auftreten einer Transplantatpankreatitis, einer Blutung, einer intraabdominellen Infektion oder Thrombosierung des Transplantates.

7.2.4 Insel- oder Pankreastransplantation nach Nierentransplantation

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

Eine weitere Gruppe mit dieser Indikation können Patienten mit Typ-1-Diabetes darstellen, bei denen eine Leichennierentransplantation erfolgt ist. Auch bei dieser Gruppe muss bedacht werden, ob eine Pankreas- oder Insel-nach Nierentransplantation zu einer besseren Nierenfunktion oder Überleben führt. Sofern die Nierenfunktion ausreichend ist (GFR >40 ml/min) ist schon drei Monate nach Pankreas-nach Nierentransplantation die Nierenfunktion besser als bei alleiniger Nierentransplantation. Bezüglich der Mortalität sind die vorhandenen Publikationen etwas widersprüchlich. Vergleicht man das Überleben von Patienten auf der Warteliste für eine simultane Pankreas-Nierentransplantation, Pankreas-nach Nierentransplantation und Pankreastransplantation allein mit bereits transplantierten Patienten, ergibt sich lediglich einen Überlebensvorteil für die simultan transplantierten Patienten [Venstrom 2003 EK

IIb], während Patienten mit alleiniger Pankreas- oder Pankreas nach Nierentransplantation eine höhere Mortalität als diejenigen auf der Warteliste aufwiesen. Grüssner kam nach nochmaliger Analyse und Korrektur der Daten zum Schluss, dass alle Gruppen von pankreastransplantierten Patienten einen Überlebensvorteil hatten und dass die Gruppe auf der Warteliste die höhere Mortalitätsrate hatte, wobei der Nutzen in der ersten Gruppe eindeutig am höchsten war [Gruessner 2004 LoE 3]. Die Daten belegen, dass bei Patienten, welche entweder die Möglichkeit einer simultanen Pankreas-Nieren Transplantation oder einer Nierentransplantation mit einer Lebendspende (+/- Pankreas- oder Insel- nach Nierentransplantation) haben, die simultane Pankreas-Nierentransplantation zwar initial eine etwas höhere Mortalität, aber nach 5 Jahren ein besseres Überleben aufweist. Patienten, welche eine simultane Pankreas-Nierentransplantation erhielten und einen frühen Pankreasverlust (< 90 Tage nach Transplantation) bei erhaltener Nierenfunktion erlitten, wiesen ein reduziertes Überleben und eine zunehmend schlechtere Nierenfunktion [Hill 2008 LoE 3] auf. Dies legt nahe, dass eine erneute Pankreas- oder Inseltransplantation bei dieser Gruppe von Vorteil sein könnte. Es konnte kürzlich gezeigt werden, dass die Funktion und das Überleben von Inseln bei der Insel-nach Nierentransplantation deutlich besser ist als bei der Inseltransplantation allein [Deng 2009 EK IIb].

7.2.5 Vor- und Nachteile der verschiedenen Betazell-Ersatzverfahren

Inseltransplantation

Der Hauptvorteil der Methode besteht darin, dass es sich um ein minimal invasives Verfahren handelt, welches im Rahmen eines kurzen stationären Aufenthaltes durchgeführt werden kann. Die Mailänder Gruppe konnte im Jahre 2003 zeigen, dass eine erfolgreiche Inseltransplantation bei nierentransplantierten Patienten mit Typ-1-Diabetes das Überleben, die kardiovaskuläre und die endotheliale Funktion verbessert [Fiorina 2003 EK IIa] und das Fortschreiten der Neuropathie verhindert [Del Carro 2007 EK IIb]. Die Vancouver Gruppe konnte in einer randomisierten Studie zeigen, dass die Inseltransplantation die Progression von diabetischen Folgekomplikationen verzögert [Thompson 2008 EK IIa; Thompson 2011 EK IIa]. Zudem wurde klar, dass schon eine geringe endogene C-Peptidproduktion die Entwicklung von diabetischen Spätkomplikationen verzögert [Johansson 2000 LoE 1-] und die Glukoselabilität und schwere Hypoglykämien erfolgreich vermieden werden können [Ryan 2002 EK III]. Aufgrund verschiedener Probleme (Implantation in die Leber, Revaskularisation, Hypoxie im Pfortaderbereich, etc.) ist die Rate der Insulinunabhängigkeit bei der Inseltransplantation immer niedriger als bei der Pankreastransplantation, obwohl das HbA1c nicht unterschiedlich ist [Choudhary 2015, EK IV; Gerber 2008, LoE 2++]. Deshalb sollte auch die Insulinunabhängigkeit nicht die Hauptindikation für eine Inseltransplantation sein und Patienten, welche ein zu hohes Risiko für eine Pankreastransplantation haben, für eine komplikationsärmere Inseltransplantation evaluiert werden [Rickels 2018]. Auch hinsichtlich der Transplantatfunktion einer gleichzeitig transplantierten Niere ist natürlich eine gute Glukosekontrolle von großer Bedeutung: Es konnte gezeigt werden, dass sich über den Langzeitverlauf von 13 Jahren die Nierenfunktion nach kombinierter Transplantation nur wenig verschlechtert, und kein Unterschied zwischen Insel- und Pankreastransplantation besteht – im Gegensatz zur Nierentransplantation alleine bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus, bei welcher im Langzeitverlauf die Nierenfunktion aufgrund der persistierenden Hyperglykämie deutlich schneller abnimmt [Choudhary 2015 EK IV; Lindahl 2014 EK III]. Heute tendiert man dazu, bei steigenden Blutzuckerwerten, auch wenn sie noch nicht im diabetischen Bereich liegen, nicht mit einer Insulintherapie zuzuwarten und meist genügt eine geringe (meist prandiale oder auch wenig Basalinsulin) Insulinmenge, um eine ausgezeichnete Blutzuckerkontrolle zu erreichen.

Ein potentieller Nachteil der Inseltransplantation kann die Entstehung von HLA-Antikörpern als Folge der Transplantation sein [Campbell 2007], welche eine spätere Nierentransplantation erschweren könnte. Eine Studie aus Genf, welche Inseltransplantation allein, Insel-nach Nieren- und simultane Insel-Nierentransplantation untersucht hat, ergab, dass die Rate immunisierter Patienten nach multiplen Inseltransplantationen mit 10.8 % gleich hoch ist wie nach einer Nierentransplantation [Ferrari-Lacraz 2008 EK IIb].

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

Pankreastransplantation

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

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

Empfehlungen (bestätigt 2023)	Empfehlungsgrad
<p>7-1 (bestätigt 2023)</p> <p>Bei allen Patienten mit Typ-1-Diabetes und (prä-) terminaler Nierensuffizienz soll die Möglichkeit einer kombinierten Pankreas-Nierentransplantation geprüft werden.</p> <p><i>[Gandhi 2008 EK Ia; Gandhi 2008 EK Ia; Huang 2011 EK Ib; Huurman 2007 EK Ib; Pescovitz 2009 EK Ib; Raz 2007 EK Ib; Schloot 2007 EK Ib; Walter 2009 EK Ib; Wiseman 2013 EK Ib] (starker Konsens)</i></p>	<p>A</p>

Empfehlungen (bestätigt 2023)	Empfehlungsgrad
<p>7-2</p> <p>Bei allen Patienten mit Typ-1-Diabetes und schwerer metabolischer Instabilität mit Hypoglykämien und/oder Hypoglykämiewahrnehmungsstörung sollen zunächst die konservativen Möglichkeiten der Therapieoptimierung einschließlich technischer Hilfsmittel ausgeschöpft und bei Versagen die Optionen einer Betazellersatztherapie (Insel- oder Pankreastransplantation) geprüft werden.</p> <p><i>[Barrou 1994 EK III; Choudhary 2015 EK IV; Kendall 1997 EK III; Paty 2001 EK III; Pedersen-Bjergaard 2004 EK III; Rickels 2015 EK III]</i> (starker Konsens)</p>	<p>A</p>

7.3 Zukunftsperspektiven des biologischen Betazellersatzes

Trotz der enormen Fortschritte gerade im Bereich der Inseltransplantation in den letzten Jahren gibt es eine Reihe von Faktoren, die einer Ausweitung der Indikation und einer breiteren Anwendung dieser Therapieform entgegenstehen. Der persistierende Spenderorganmangel sowie die Notwendigkeit der Immunsuppression stellen dabei große Hürden dar.

Insofern sind die Erschließung alternativer Zellquellen sowie die immunologische Kontrolle entscheidende Meilensteine für eine breitere Verfügbarkeit von Betazell-Ersatztherapien für Patienten mit Insulinmangeldiabetes. Sehr vielversprechend und von enormem Potential ist dabei die Generierung von Insulin-produzierenden Zellen durch Differenzierung aus embryonalen oder induzierbaren pluripotenten Stammzellen. Im Jahr 2006 veröffentlichten Wissenschaftler der Firma Novocell (heute Viacyte) ein 5-stufiges Protokoll zur Differenzierung von humanen embryonalen Stammzellen (hESCs) in unreife pankreatische Insel-artige Zellen [D'Amour 2006]. Diesem mehrschrittigen Protokoll lag eine Manipulation der entscheidenden Signalwege zugrunde, die von der Embryonalentwicklung des Pankreas abgeleitet wurden. Folgestudien konnten zeigen, dass so generierte pankreatische endodermale Zellen nach Transplantation in Tiermodellen weiter reifen und sich zu voll funktionalen Betazellen entwickeln können [Kroon 2008]. Derzeit laufen erste klinische Studien in den USA, die noch in diesem Jahr auch auf europäische Zentren ausgeweitet werden. Erstmals können dabei überzeugende Hinweise auf eine Insulinsekretion der Zellen nach Implantation geliefert werden [Ramzy 2021; Shapiro 2021]. Dies stellt in jedem Fall einen Meilenstein für das gesamte Forschungsfeld der Betazellersatztherapie dar.

8 Diabetesassoziierte Folgekomplikationen

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>8-1</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1- Diabetes soll neben der Stoffwechselkontrolle eine optimale Therapie zur primären, sekundären und tertiären Prävention von Folgeerkrankungen angeboten werden.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	A
<p>8-2</p> <p>Menschen mit Typ-1- Diabetes soll angeboten werden, gezielt und in regelmäßigen Abständen auf das Vorhandensein von Risikofaktoren für Folge- und Begleiterkrankungen untersucht zu werden.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	A
<p>8-3</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen in verständlichen Zahlen über die Bedeutung und Häufigkeit der eingeschränkten Nierenfunktion, der proliferativen diabetischen Retinopathie und Makulopathie sowie der Neuropathien aufgeklärt werden, um Vor- und Nachteile einer intensiven Senkung der Blutglukose abwägen zu können.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	A
<p>8-4</p> <p>In diesem Zusammenhang sollen Menschen mit Typ-1-Diabetes darauf hingewiesen werden, dass niedrige glykämische Therapieziele mit einer erhöhten Gefahr für Hypoglykämien und damit Unfälle z. B. in Straßenverkehr oder Haushalt assoziiert sind.</p>	A

Um individuell abzuwägen, ob der Therapieaufwand für eine intensive Stoffwechselkontrolle in einem angemessenen Verhältnis zum erzielbaren Nutzen steht, soll Menschen mit Diabetes im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung erläutert werden, welche Folgen und Risiken mit einer weniger intensiven Therapie verbunden sein können. Hierzu ist es notwendig, einige statistische Kennzahlen zur Prävalenz und Inzidenz diabetesassoziiertes Folgeerkrankungen zu kennen.

Zur Prävalenz von Folgekomplikationen bei Typ-1-Diabetes liegen bisher keine Angaben für ganz Deutschland vor. Aus diesem Grund werden im Folgenden Angaben aus dem Disease-Management-Programm (DMP) Diabetes mellitus Typ 1 des Bundeslandes Nordrhein-Westfalen (aus 2021) aufgeführt [Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme 2021 EK III]. Die Autoren der DMP-Veröffentlichungen schätzen, dass etwa 93% der Menschen mit Typ-1-Diabetes erfasst werden.

- Die Prävalenz der diabetischen Nephropathie betrug durchschnittlich 18%, der diabetischen Neuropathie durchschnittlich 29% und der diabetischen Retinopathie durchschnittlich 23 %.

- Mit fortschreitendem Lebensalter nimmt die Prävalenz der diabetesassoziierten Folgeerkrankungen stark zu.
- Weit fortgeschrittene Folgeerkrankungen wie Erblindung, Dialyse und Amputation hingegen sind mit einer Häufigkeit von 0,64-1,13 % selten [Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme 2021 EK III] . Das würde z. B. für die Komplikation der terminalen Niereninsuffizienz eine Prävalenz von knapp 4.000 Menschen mit Typ-1-Diabetes bezogen auf ganz Deutschland bedeuten.

Tabelle 18: Angaben zur Prävalenz (in %) diabetesassoziiierter Folgekomplikationen im DMP Diabetes mellitus Typ 1 in Nordrhein-Westfalen [Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme 2021 EK III]

TAB. 3	Folgekomplikationen bei Erwachsenen				
	Frauen		Männer		alle
	< 60 Jahre	≥ 60 Jahre	< 60 Jahre	≥ 60 Jahre	
Diabetische Neuropathie	19,1	51,0	19,4	56,3	29,0
Diabetische Retinopathie	20,8	33,0	17,3	34,2	23,0
Diabetische Nephropathie	14,6	26,2	13,6	29,8	18,0
Amputation	0,45	0,69	0,69	2,02	0,81
Dialysepflicht	0,86	1,37	1,12	1,52	1,13
Erblindung	0,49	1,18	0,50	0,85	0,64

Alle Angaben in Prozent; für Amputation, Dialysepflicht und Erblindung aufgrund der Seltenheit mit zwei Nachkommastellen

Neben den bereits genannten existiert eine Vielzahl weiterer Folgeerkrankungen, z. B. die Makroangiopathie mit koronarer Herzerkrankung, Schlaganfall und seine Folgen, das diabetische Fußsyndrom, die Cheiropathien, die exokrine Pankreasinsuffizienz, die Nichtalkoholische Lebersteatose oder mögliche psychische Folgen bzw. Komorbiditäten, insbesondere Depression und kognitive Beeinträchtigungen, [Kulzer 2022]. Die Ätiologie ist häufig nicht rein Diabetes-bedingt sondern multikausal, z. B. bei gleichzeitig bestehender arterieller Hypertonie oder Hyperlipoproteinämie. Einen relevanten Risikofaktor stellt zudem eine Adipositas dar, die bei Typ-1-Diabetes auch infolge einer inadäquaten Insulintherapie auftreten kann, . Zahlreiche dieser Komplikationen sind noch schlecht verstanden und die Prävalenz ist weitgehend unklar, hier besteht noch erheblicher Forschungsbedarf.

8.1 Diabetes und chronische Nierenerkrankung

In Deutschland haben etwa 18 % der Patienten mit Typ-1-Diabetes eine chronische Niereninsuffizienz (CKD = „chronic kidney disease“) Stadium G3 oder höher (eGFR < 60 ml/min/1,73m²) [Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme 2021 EK III], diese werden in weiterer Folge unter dem Begriff diabetische Nierenerkrankung (DKD = „diabetic kidney disease“) oder Diabetes mit Nierenerkrankung zusammengefasst. Der Begriff der „diabetischen Nephropathie“ wurde zugunsten des Terminus „Nierenerkrankung bei Diabetes“ verlassen, da die Ätiologie nicht immer eindeutig ist. Unterschieden werden Erkrankungen ohne Albuminurie, solche mit Mikro- und solche mit Makroalbuminurie. Das Vorhandensein einer Makroalbuminurie, definiert als Creatinin/Albumin-Ratio >300mg/g, bzw. 30 mg/mmol, scheint der wichtigste Parameter für die Prognose der Menschen mit

Nierenerkrankung bei Diabetes zu sein (stark erhöhte Mortalität und Morbidität, wie terminale Niereninsuffizienz und kardiovaskuläre Erkrankungen). [Rawshani 2019]

Die Erreichung der glykämischen Therapieziele ist die wichtigste präventive Maßnahme sowohl in der Prävention als auch als Intervention in frühen Stadien [de Boer 2014]. In der DCCT-Folge Studie [Nathan 2014 EK III] bestand nach 30 Jahren bei bis zu 3,2% der Studienpatienten eine Makroalbuminurie. Diejenigen, die initial nicht intensiviert behandelt worden, waren zu 5,3% betroffen.

Eine jüngere Metaanalyse von 2017 zeigte jedoch, dass eine sehr strikte Glykämiekontrolle (HbA1c-Ziel 6,5%, anstelle 6,9%) zwar das Risiko für Auftreten und Progression einer Mikroalbuminurie reduziert, aber keinen signifikanten Einfluss auf den Kreatinin-Anstieg und die Entwicklung eines chronischen Nierenversagens hat. Der klinische Effekt eines Therapieziels von HbA1c <7,0 % (FPG <6,6 mmol/L) ist daher eingeschränkt [Ruospo 2017 EK Ia].

Die Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz lag nach 30 Jahren in der DCCT/EPIC bei sowohl primär als auch im Anschluss intensiv behandelten Patienten bei 11/1.000 Patienten und damit rund 6x häufiger als es bei Stoffwechselgesunden. Zwar nimmt die Anzahl der Dialysen in Deutschland aufgrund einer diabetesassoziierten Nephropathie ab, das Risiko gegenüber Stoffwechselgesunden bleibt aber immer noch deutlich erhöht. [Claessen 2021]

Eine adäquate Therapie eines Bluthochdrucks mit Einsatz von Medikamenten des RAAS führt zwar potentiell zu einer geringeren Progression einer Albuminurie, der Übergang zur Dialyse lässt sich damit jedoch nicht verhindern.

Weitere präventive Maßnahmen hinsichtlich der Vermeidung einer Dialyse sind nicht belegt. Weder die bei Typ-2-DM zur Prävention einer terminalen Niereninsuffizienz bewährten SGLT-2-Inhibitoren noch die Mineralokortikoid-Rezeptor Antagonisten stehen bei Typ-1-Diabetes zur Verfügung. Dapagliflozin wurde wegen gehäufter Ketoazidosen im Jahr 2021 von der Verordnung wieder ausgeschlossen. Unter Finerenon, zu dem keine spezifischen DM-Typ 1-Studien vorliegen, gab es gehäuft Hyperkaliämien.

8.2 Retinopathie und Makulaödem

Retinopathien kommen bei Typ-1-Diabetes häufig vor: Unter 60 Jahren besteht bei rund 20% der Menschen mit Typ-1-Diabetes eine diabetische Retinopathie, bei Älteren bei fast jedem Dritten; 0,6% der Menschen mit Typ-1-Diabetes sind erblindet [Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme 2021 EK III].

Die diabetische (proliferative) Retinopathie sowie das diabetesassoziierte Makulaödem bei Typ-1-Diabetes unterscheiden sich nicht wesentlich von den entsprechenden Komplikationen bei Typ-2-Diabetes. Aus diesem Grund sind die Empfehlungen in der [NVL Typ-2-Diabetes](#) bewusst für beide Diabetesformen beschrieben und die Empfehlungen gemeinsam formuliert. In der strukturierten themenübergreifenden Recherche wurde keine neue Evidenz identifiziert, die ein abweichendes Vorgehen rechtfertigt.

Die ophthalmologischen Diagnostik- und Therapieoptionen bei diabetesassoziierten Komplikationen haben sich in den vergangenen Jahren erheblich verbessert. Damit diese optimal eingesetzt werden können, ist weiterhin eine möglichst frühzeitige Erkennung von Fundusveränderungen und stadiengerechte Bewertung bedeutsam. Leider bestehen in Deutschland noch immer erhebliche Barrieren im Retinopathiescreening, insbesondere aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit und der hohen Auslastung von Augenärzt*innen und aufgrund der zeitintensiven Prozedur der Mydriasis (wodurch im ungünstigsten Fall auch noch ein Glaukomanfall ausgelöst werden kann). Zunehmend häufiger kommen daher vorgeschaltete Fundusfotografien zum Einsatz, die mithilfe von Künstlicher Intelligenz automatisch analysiert werden. Die Ergebnisse sind im Allgemeinen zuverlässig, Limitationen können z. B. Pathologien der brechenden Medien (Katarakt u.a.) und insbesondere bei jüngeren Menschen Reflexe des Fundus sein. Derzeit ist die KI-basierte Screening-Untersuchung noch nicht Bestandteil der Regelversorgung. Es wird aktuell noch kontrovers diskutiert, ob diese Untersuchung in Zukunft z. B. auch

von nicht-ophthalmologischen Praxen abrechenbar sein soll (eine große Zahl von Menschen mit Diabetes könnte z. B. in den diabetologischen Schwerpunktpraxen erreicht werden).

8.3 Neuropathie und Fußläsionen

Distal symmetrische periphere Polyneuropathien finden sich ebenso wie autonome Neuropathien bei Typ 1-Diabetes wesentlich häufiger als bei Typ 2 Diabetes. Bei jedem zweiten Menschen mit Typ-1-Diabetes über 60 Jahren besteht eine Polyneuropathie. Am höchsten ist die Prävalenz bei männlichen Typ-1-Diabetes-Patienten über 60 Jahren; bei dieser Konstellation besteht auch eine wesentlich höhere Amputationsrate [Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme 2021 EK III]. Das diabetische Fußsyndrom betrifft etwa jede/n Sechsten, in der Gruppe der über 40-Jährigen fast jede/n vierte/n. Auch wenn die Erkrankung beide Geschlechter gleich häufig trifft, sind Männer wesentlich häufiger mit Ulzera in der Praxis anzutreffen (in den aktuellen DMP-Dokumentationen 3,2 versus 2%) [Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme 2021 EK III].

Die exakte Häufigkeit der Diagnose einer Neuropathie variiert mit den eingesetzten Untersuchungsmethoden. Bei jungen Erwachsenen bis 25 Jahren besteht bei mindestens 2,6-11% eine messbar verringerte Nervenleitgeschwindigkeit, wobei unspezifischere Testverfahren zu höheren Diagnosezahlen führen. Desweiteren ist die Prävalenz der peripheren Neuropathie neben der Diabetesdauer insbesondere mit der Höhe der mittleren HbA1c-Werte assoziiert [Franceschi 2022].

Bisher sind noch keine spezifischen Therapien zu Prävention oder Therapie der Neuropathie bekannt. Die wichtigste Säule zur Prävention des Auftretens und zur Reduktion einer Progression sind präventiv niedrige HbA1c-Werte, im Stadium einer schmerzhaften Polyneuropathie ist auf eine adäquate Therapie der teilweise sehr quälenden neuropathischen Schmerzen zu achten. Die Diagnostik und Therapie einer Neuropathie und des Diabetischen Fußsyndroms unterscheiden sich nicht von der des Typ-2-Diabetes. Auf die [entsprechenden Leitlinie](#) sei hier verwiesen.

8.4 Makrovaskuläre Erkrankungen

Unbestritten, wenn auch nur an kleinen Kollektiven belegt, ist die Korrelation von makrovaskulären Ereignissen (KHK, pAVK) mit erhöhten HbA1c-Werten >9% (75mmol/mol). Die Ergebnisse der DCC-Studie wurden um Daten aus der anschließenden Nachbeobachtung dieser Kohorte ergänzt: in der EDIC-Beobachtungsstudie (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) [Nathan 2014 EK III] wurden die Daten von 1.394 Personen ausgewertet. Davon gehörten 630 Personen ehemals der intensiv behandelten und 607 der konventionell behandelten Gruppe an. Hauptursachen unter den insgesamt 107 Todesfällen (64 in der ehemals konventionell und 43 in der ehemals intensiviert behandelten Gruppe) waren kardiovaskuläre Erkrankungen (22,4%). Um einen Effekt der intensivierten Behandlung auf einzelne Todesursachen zu zeigen war die Ereigniszahl jedoch zu gering.

Nathan et al. [Nathan 2009 EK IIb] zufolge beträgt das Risiko für makrovaskuläre Komplikationen (kardiale sowie peripher vaskuläre Ereignisse und Schlaganfälle) bei einer Diabetesdauer von 30 Jahren in der Kohorte mit intensivierter Insulintherapie (HbA1c-Wert im Mittel unter 8%/64mmol/mol) rund 9%. Zu bedenken ist, dass die Menschen in der DCC-Studie vor Beginn der Studie wahrscheinlich über mehrere Jahre einen schlechten HbA1c-Wert hatten. Man kann davon ausgehen, dass bei einer Therapie mit guter glykämischer Kontrolle bzw. niedrigeren HbA1c-Werten ab Manifestation die Risiken für Folgeerkrankungen deutlich geringer sein können als in der DCCT/EDIC-Kohorte. Eine weitere Schlussfolgerung ist, dass bei Menschen mit Typ-1-Diabetes, die einen HbA1c-Wert < 7% (< 53 mmol/mol) haben, nicht rauchen und keine diabetische Nephropathie haben, vermutlich kein oder ein allenfalls gering gesteigertes kardiovaskuläres Risiko besteht.

8.5 Forschungsbedarf bzgl. aktueller Daten für die Risikoberatung

Mit Daten wie von Fullerton 2014 präsentiert [Fullerton 2014] ist eine Risikoberatung für die Betroffenen am besten möglich. Allerdings basieren diese Zahlen auf mittlerweile nicht mehr aktuellen Therapiestrategien. Die dort (<https://doi.org/10.1002%2F14651858.CD009122.pub2>) ermittelte absolute Risikoreduktion und Gefahr von Unterzuckerungen müssen vorsichtig interpretiert werden, da sie veraltet sind. Die Autoren der Leitlinie sehen es als Forschungsbedarf an, derartige Übersichten aktuell zu halten, sodass die Fortschritte in der Therapiezielerreichung abgebildet werden. Insbesondere wären Übersichten über die Wirkung unterschiedlicher HbA1c- und Time-in-Range Therapieziele von Interesse, sowie eventuell unterschiedliche Outcomes bezüglich diabetesassoziierter Folgeerkrankungen in Zusammenhang mit einer ICT und Therapie-Regimen mit AID-Therapie und der CGM.

9 Akutkomplikationen

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

9.1 Hypoglykämie

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

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

9.1.1 Definition/Schweregrade

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

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

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

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

Bezüglich der Problematik niedriger Glukosewerte in Sensor-basierten Selbstkontrollen sei auf das Kapitel 5.1 Glukosemonitoring erwiesen.

9.1.2 Ursachen und Symptome

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

- Insulindosierung ist zu hoch, Insulininjektion erfolgt zur falschen Zeit, oder es wird die falsche Insulinsorte gespritzt
- Erniedrigte exogene Glukosezufuhr (vergessene / ausgelassene 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 mnesticen Funktionen (neuroglucopenische Reaktion), die bis zu Bewusstlosigkeit und Krämpfen reichen können. Die typischen Symptome einer Hypoglykämie sind in Tabelle 19 aufgeführt. Da diese Symptome unspezifisch sind, basiert die Diagnose der Hypoglykämie auf dem gleichzeitigen Vorliegen von typischen Symptomen, einer niedrigen Blutglukosekonzentration und der prompten Verbesserung der Symptomatik nach Anhebung der Blutglukosekonzentration (sogenannte Whipple-Trias).

Tabelle 19: Typische Symptome der Hypoglykämie (mod. n. Canadian Diabetes Association 2013 EK IV; Deary 1993 EK III/LoE 3; Graveling 2009 EK III; McAulay 2001 EK III)

Autonome Symptome	Neuroglykopenische Symptome	Allgemeines Unwohlsein
<ul style="list-style-type: none"> • Schwitzen • Zittern • Heißhunger • Herzklopfen 	<ul style="list-style-type: none"> • Gedankenflucht • Logorrhoe • Wortfindungsstörungen • Reizbarkeit • Doppelbilder und andere Sehstörungen • Kopfschmerzen • Ängstlichkeit • Schläfrigkeit • Koordinationsschwierigkeiten 	<ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit • Kopfschmerzen
	<ul style="list-style-type: none"> • Bewusstseins- und Handlungseinschränkung • Bewusstlosigkeit • Krämpfe 	

9.1.3 Häufigkeit und Risikofaktoren

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

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

Fremdhilfe bei der Therapie einer Hypoglykämie benötigen [Pedersen-Bjergaard 2009 EK III; Pedersen-Bjergaard 2004 EK III].

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

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

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

Durch den zunehmenden Einsatz von CGM-Systemen mit Hypoglykämie-Alarmfunktion sowie AID-Systemen bei Insulinpumpenträgern konnte die Rate schwerer Hypoglykämien in den letzten Jahren signifikant gesenkt werden (s. Kapitel 5.1 Glukosemonitoring und 5.3 Insulinpumpen- und AID-Therapie).

9.1.4 Morbidität/Mortalität

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

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

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

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

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

9.1.5 Behandlung der Hypoglykämie

Empfehlungen (bestätigt 2023)	Empfehlungsgrad
<p>9-1 (bestätigt 2023)</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer milden Hypoglykämie (typische Symptome und geringe Blutglukosekonzentration, Selbsttherapie möglich) sollen 15-20 g Kohlenhydrate vorzugsweise in Form von Glukose zu sich nehmen. Diese Maßnahme soll nach 15 Minuten wiederholt werden, wenn die Blutglukosekonzentration weiter gering (50–60 mg/dl (2,8–3,3 mmol/l)) bleibt.</p> <p><i>Expertenkonsens nach [American Diabetes Association 2017 EK IV; Canadian Diabetes Association 2013 EK IV; Georgakopoulos 1990; McTavish 2018; Torres Roldan 2023; Umpierrez 2016] (starker Konsens)</i></p>	A
<p>9-2 (bestätigt 2023)</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer schweren Hypoglykämie (Selbsttherapie nicht möglich), die bei Bewusstsein sind, sollen 30 g Kohlenhydrate in Form von Glukose verabreicht werden. Diese Maßnahme soll nach 15 Minuten wiederholt werden, wenn die Blutglukosekonzentration weiter gering (50–60 mg/dl (2,8–3,3 mmol/l)) bleibt.</p> <p>(Zum weiteren Vorgehen Hintergrundtext beachten)</p> <p><i>Expertenkonsens nach [American Diabetes Association 2017 EK IV; Canadian Diabetes Association 2013 EK IV; Georgakopoulos 1990; McTavish 2018; Torres Roldan 2023; Umpierrez 2016] (starker Konsens)</i></p>	A
<p>9-3</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer schweren Hypoglykämie (Selbsttherapie nicht möglich), die bewusstlos sind, sollen mindestens 50 ml 40%ige Glukose im Bolus i.v. oder alternativ, wenn intravenöser Zugang nicht verfügbar ist, Glukagon (intranasal/s.c/i.m./i.v) erhalten.</p> <p><i>Expertenkonsens nach [American Diabetes Association 2017 EK IV; Canadian Diabetes Association 2013 EK IV; Pontiroli 2018] (starker Konsens)</i></p>	A

Empfehlungen (bestätigt 2023)	Empfehlungsgrad
<p>9-4 (bestätigt 2023)</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes und ihre An- und Zugehörigen oder primären Betreuungspersonen sollten über die Anwendung der Glucagonsspritze bzw. Glukagon-Nasenspray und anderer Sofortmaßnahmen bei einer Hypoglykämie aufgeklärt werden.</p> <p><i>Expertenkonsens nach [Haak 2009 EK IV] (starker Konsens)</i></p>	B

Hintergrund zu den Empfehlungen 9-1 bis 9-3

Die Therapie einer Hypoglykämie besteht in der Gabe von Kohlenhydraten, abhängig vom Schweregrad in unterschiedlicher Dosierung und Applikationsform. Der Nutzen dieser Maßnahmen ist direkt beobachtbar und bedarf daher keines Nachweises in klinischen Studien (All-or-None-Prinzip). Die in Tabelle 20 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 20: 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 selbst möglich	Bei Bewusstlosigkeit	
		ohne i.v.-Zugang (z. B. Familie/Fremde)	mit i.v.-Zugang
20 g Kohlenhydrate (vorzugsweise Glukose, auch z. B. 200 ml Fruchtsaft möglich)	30 g Kohlenhydrate (Glukose)	3 mg Glukagon intranasal oder 1 mg Glukagon i.m. oder <u>s.c.</u> (CAVE: Erbrechen und Aspirationssgefahr)	50 ml 40%ige Glukose* im Bolus i.v.
Nach 15 Minuten Blutglukose messen und bei weiterhin geringer (50–60 mg/dl (2,8–3,3 mmol/l) Blutglukosekonzentration Therapie wiederholen. 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.		

Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung kann eine spezifische strukturierte Schulung angeboten werden (siehe Kapitel 5.5 Strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme).

Hintergrund zur Empfehlung 9-4

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

* bzw. 25ml 40%ige Glukose

9.2 Diabetische Ketoazidose

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

9.2.1 Ursachen der diabetischen Ketoazidose

Die diabetische Ketoazidose tritt im klinischen Alltag auf bei:

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

Als häufigste Ursachen der diabetischen Ketoazidose bei bekanntem Typ-1-Diabetes gelten eine nicht angemessene Insulintherapie (z. B. nach Operationen) und fieberhafte Infektionen (Harnwegsinfekt, Pneumonie, Gastrointestinaltrakt) [Kitabchi 2009 EK IV]. Weitere wesentliche Begleiterkrankungen, die eine Ketoazidose auslösen können, sind z. B. Pankreatitis, Hyperthyreose, Myokardinfarkt oder zerebrovaskuläre Unfälle. Eine Ketoazidose kann jedoch auch durch Arzneimitteleinnahme (z. B. Diuretika, Kortikosteroide) ausgelöst werden [Canadian Diabetes Association 2013 EK IV; Dhatariya 2020; Karges 2015; Kitabchi 2009 EK IV; Schellhaas 2022].

9.2.2 Biochemische Definition und Verdachtsdiagnose

Die diabetische Ketoazidose ist biochemisch definiert durch:

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

Die Verdachtsdiagnose „Ketoazidose“ ist zu stellen, wenn eine persistierende Hyperglykämie > 250 mg/dl (13,9 mmol/l) in Verbindung mit einer Ketonurie nachgewiesen wird, insbesondere wenn dieser Befund durch entsprechende klinische Symptome (siehe Kapitel 9.2.3 Symptome) begleitet wird oder eine Begleiterkrankung vorliegt. Zur Bestätigung der Diagnose sind weitere Laboruntersuchungen erforderlich (siehe Kapitel 9.2.4 Laborchemische Diagnostik).

Einen Sonderfall stellt die sogenannte „euglykämische diabetische Ketoazidose“ dar, die beispielsweise unter Therapie mit SGLT2-Hemmern auftreten kann; SGLT2-Hemmer sind jedoch nach wie vor nicht empfohlen in der Therapie des Typ-1-Diabetes (s. Kapitel 6.3 Orale Antidiabetika bei Typ-1-Diabetes)

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

9.2.3 Symptome

Die klinischen Symptome bei einer Ketoazidose sind nicht immer eindeutig [Canadian Diabetes Association 2013 EK IV; Dhatariya 2020; Karges 2015; Schellhaas 2022]. 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 22). Häufig klinisch führend sind Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen. Eine Ketoazidose mittleren Schweregrades ist bereits mit einer Einschränkung des Bewusstseins verbunden (Schläfrigkeit), schwere Ketoazidosen können mit einem Bewusstseinsverlust einhergehen.

Tabelle 21: Symptome der diabetischen Ketoazidose

Nach [Canadian Diabetes Association 2013 EK IV; Dhatariya 2020; Haak 2009 EK IV; Karges 2015; Kitabchi 2006 EK IV; Schellhaas 2022; Umpierrez 2016]

Gastrointestinale Symptome	Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen bis zur so genannten Pseudoperitonitis.
Zeichen der Dehydratation	Symptome der Dehydratation sind: trockene Mundhöhle, abhebbare Hautfalten, Muskelkrämpfe (Waden, Bauch), weiche Bulbi, Blutdruckabfall, Polyurie (primär), Oligo-Anurie (sekundär) Ursächlich ist die osmotische Diurese aufgrund der erhöhten Blutglukosekonzentration (bis zu 100–200 g Glukose/Tag!), die zu einem deutlichen Flüssigkeitsverlust führt. Hierdurch kann es in der Folge zu Mikrozirkulationsstörungen und auch zu Hyperviskosität mit thrombotischen Ereignissen kommen.
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 mm Hg. Die stark vertiefte, normofrequente oder leicht beschleunigte Atmung heißt „Kussmaul-Atmung“. Die Ausatemluft riecht nach Azeton, dem typischen, fruchtigen Geruch 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.

9.2.4 Laborchemische Diagnostik

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

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

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

9.2.5 Schweregrade der diabetischen Ketoazidose

Die Einteilung der diabetischen Ketoazidose in drei Schweregrade erfolgt nach der Klassifizierung der American Diabetes Association (ADA) (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Schweregrade der diabetischen Ketoazidose

Nach [Kitabchi 2009 EK IV]

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

Empfehlungen (bestätigt 2023)	Empfehlungsgrad
<p>9-5 (bestätigt 2023)</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>[Bull 2007 EK IIb]</p>	A
<p>9-6 (bestätigt 2023)</p> <p>Die Überwachung von Menschen mit Typ-1-Diabetes, die wegen einer diabetischen Ketoazidose behandelt werden, soll unter intensivmedizinischen Bedingungen erfolgen.</p> <p>Während der Behandlung der schweren Ketoazidose sollen klinische Beurteilung und Monitoring mindestens stündlich erfolgen.</p> <p><i>Expertenkonsens nach [Canadian Diabetes Association 2013 EK IV; Dhatariya 2020; Gosmanov 2000; Karges 2015; Schellhaas 2022; Umpierrez 2016] (starker Konsens)</i></p>	A
<p>9-7</p> <p>Die diabetische Ketoazidose soll nach folgenden Therapieprinzipien behandelt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kreislaufstabilisierung mit initialer Volumengabe von 1 Liter in der ersten Stunde mit balancierter Elektrolytlösung [van Zyl 2012] • dann weiterer Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich in Abhängigkeit von Alter, Größe, Gewicht und etwaigen Begleiterkrankungen (Gesamtflüssigkeitszufuhr kann bis zu 6 l/24 h und mehr bei einem 70 kg schweren Patienten betragen, Beispiel s. u.); 	A

Empfehlungen (bestätigt 2023)	Empfehlungsgrad
<ul style="list-style-type: none"> • Substitution von Kalium bereits im Normbereich in Abhängigkeit vom Schweregrad der Ketoazidose durch Zugabe von 40 mval Kaliumchlorid pro 1000 ml balancierte Elektrolytlösung • Beispiel siehe unten • langsame Normalisierung der Blutglukose durch „Niedrig-Dosis-Insulin“ (siehe Tabelle 23) • Ausgleich von Azidose und Ketose (Gabe von Bicarbonat nur bei pH-Wert < 7,0 und dann bis zu einer Korrektur auf einen pH-Wert von 7,1); • Vermeidung von Therapiekomplikationen (Hypokaliämie, Hirnödem) • Diagnose und Therapie der auslösenden Ursachen der DKA <p><i>Expertenkonsens nach [Joint British Diabetes Societies for inpatient care 2013 EK IV] (starker Konsens)</i></p>	

Tabelle 23: Beispiel eines Infusionsplans zur Substitution von Flüssigkeit und zum Ausgleich des Kaliummangels

Infusionslösung	Menge und Zeitraum
Balancierte Elektrolytlösung (z. B. Jonosteril) 1000 ml	1000 ml über 1 Stunde
Balancierte Elektrolytlösung 1000 ml mit Kaliumchlorid	1000 ml über die nächsten 2 Stunden
Balancierte Elektrolytlösung 1000 ml mit Kaliumchlorid	1000 ml über die nächsten 2 Stunden
Balancierte Elektrolytlösung 1000 ml mit Kaliumchlorid	1000 ml über die nächsten 4 Stunden
Balancierte Elektrolytlösung 1000 ml mit Kaliumchlorid	1000 ml über die nächsten 4 Stunden
Balancierte Elektrolytlösung 1000 ml mit Kaliumchlorid	1000 ml über die nächsten 6 Stunden
Kaliumspiegel in den ersten 24 Stunden (mmol/l)	Kaliumzugabe pro 1000 ml Infusionslösung (mval/l)
Höher als 5,5	keine Zugabe
3,5-5,5	40
Unter 3,5	ggf. zusätzlich orale Gabe von Kalium
Nach 12 Stunden ist die Herz-Kreislauf-Situation zu beurteilen und die Flüssigkeitszufuhr entsprechend anzupassen.	

Hintergrundtext zur Empfehlung 9-5

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

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

Hintergrund zur Empfehlung 9-6

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

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

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

Die ADA benennt als Kriterien für die Überwindung der Ketoazidose eine Blutglukosewert < 200 mg/dl (11,1 mmol/l), Serumbicarbonat ≥ 324 mg/dl (18 mmol/l) und einen venösen pH-Wert $> 7,3$. Das engmaschige Monitoring sollte grundsätzlich erst dann beendet werden, wenn die unmittelbare Gefährdung des Patienten durch die Entgleisung gebannt ist. Eine schnelle Normalisierung der Blutglukosewerte stellt für sich keinen Therapieerfolg dar, sondern birgt im Gegenteil die Gefahr, ein Hirnödem zu verursachen, insbesondere bei Kindern [Haak 2009 EK IV; Levin 2008 EK III].

Hintergrund zu Empfehlung 9-7

Die Therapie der diabetischen Ketoazidose besteht aus der Stabilisierung der Vitalfunktionen, der Rehydrierung mittels adäquatem Flüssigkeits- und Elektrolytersatz sowie der langsamen Normalisierung der Blutglukosekonzentration mittels Volumensubstitution und parenteraler, dosissicherer Insulinsubstitution unter engmaschiger Verlaufskontrolle. Darüber hinaus sollen auslösende Faktoren identifiziert und therapiert werden (z. B. Infektionen). Die Normalisierung der diabetischen Ketoazidose sollte grundsätzlich über einen längeren Zeitraum (ca. 24–36 Stunden) erfolgen, da eine zu schnelle Wiederherstellung des normalen Stoffwechsels mit Gefahren (z. B. 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 eine balancierte Elektrolytlösung (Vollelektrolytlösung) empfohlen.

Tabelle 24: Grundzüge der Therapie der diabetischen Ketoazidose (Joint British Diabetes Societies for inpatient care 2013 EK IV)

1	Legen eines Zugangs: peripherer Zugang oder zentraler Venenkatheter (abhängig von Patientenalter, Schwere der Entgleisung, Vorliegen von Begleiterkrankungen).
2	Rehydrierung (ggf. ZVD-gesteuerte Volumenzufuhr) mit balancierter Elektrolytlösung In Abhängigkeit von Herz- und Nierenfunktion bis zu 1–2 Liter balancierte Elektrolytlösung in 60 min.; weitere Infusionsgeschwindigkeit zwischen 250-500 ml/Std. Der gesamte Bedarf liegt bei etwa 5–10 Liter oder ca. 15% des Körpergewichts, in Einzelfällen auch darüber.

3	<p>Blutglukosesenkung</p> <p>Insulingabe immer intravenös über Perfusor (0,05-0,1 U/kg KG/h i.v.)</p> <p>Zielwerte für die Blutglukosesenkung</p> <p>Abfall der Blutglukosekonzentration pro Stunde um 50-100 mg/dl (5,6-2,8 mmol/l). Nicht tiefer als 250 mg/dl (13,9 mmol/l) während der ersten 24 h senken, um ein Hirnödem zu vermeiden (dies gilt besonders bei schweren Ketoazidosen).</p> <p>Da die Insulingabe bis zu einer Rekompensation mit Erreichen eines pH-Werts von 7,3 primär nicht pausiert werden darf, muss ab einem Blutglukosewert von 250 mg/dl (16,7 mmol/l) in den ersten 24 h mit Infusion von Glukose 10% gegengesteuert werden, um einen zu raschen Blutglukoseabfall zu vermeiden und aufgrund des intrazellulären Glukosebedarfs. Die Infusionsgeschwindigkeit richtet sich nach der Blutglukose.</p>										
4	<p>Kaliumgabe:</p> <p>Wichtig: Kaliumspiegel beachten, bei subnormalem Kaliumspiegel erst Kaliumgabe, dann Insulingabe, ansonsten Risiko von Herzrhythmusstörungen.</p> <p>Die Kaliumsubstitution richtet sich nach folgendem Schema:</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">Kaliumspiegel in den ersten 24 Stunden</td> <td style="width: 50%;">Kaliumzugabe pro 1 000 ml Infusionslösung</td> </tr> <tr> <td>(mmol/l)</td> <td>(mval/l)</td> </tr> <tr> <td>Höher als 5,5</td> <td>keine Zugabe</td> </tr> <tr> <td>3,5-5,5</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>Unter 3,5</td> <td>ggf. zusätzlich orale Gabe von Kalium</td> </tr> </table> <p>Solange kein Insulin oder Bikarbonat gegeben wurde, ist die Kaliumsubstitution problemlos. Mit der Gabe von Insulin kann Kalium sehr rasch fallen, so dass eine adäquate Substitution nicht mehr möglich ist. Der Insulinperfusor sollte dann gestoppt werden, bis sich das Kalium wieder im normalen Bereich befindet.</p>	Kaliumspiegel in den ersten 24 Stunden	Kaliumzugabe pro 1 000 ml Infusionslösung	(mmol/l)	(mval/l)	Höher als 5,5	keine Zugabe	3,5-5,5	40	Unter 3,5	ggf. zusätzlich orale Gabe von Kalium
Kaliumspiegel in den ersten 24 Stunden	Kaliumzugabe pro 1 000 ml Infusionslösung										
(mmol/l)	(mval/l)										
Höher als 5,5	keine Zugabe										
3,5-5,5	40										
Unter 3,5	ggf. zusätzlich orale Gabe von Kalium										
5	<p>Nur im Ausnahmefall: Bikarbonatgabe</p> <p>Bikarbonatgabe ist die Ausnahme und nicht die Regel bei Vorliegen einer Ketoazidose.</p> <p>Gabe nur bei pH < 7,0, als 8,4% Natriumbikarbonat, 50 mmol über eine Stunde (um einen Wasserstoff-Kalium-Shift nicht zu sehr zu beschleunigen). Gepuffert wird nur bis zu einem pH von 7,1.</p>										
6	<p>Ursachenforschung der Entgleisung und spezifische Therapie (Antibiose, Heparinungen etc.).</p>										

9.2.6 Studienergebnisse zur Therapie der diabetischen Ketoazidose

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

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

9.2.7 Hirnödem bei diabetischer Ketoazidose

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

9.2.8 Früherkennung

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

9.2.9 Klinische Zeichen des Hirnödems

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

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

9.2.10 Bildgebende Diagnostik

Kraniale Magnetresonanztomographie und/oder Computertomographie.

9.2.11 Therapie des Hirnödems

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

9.3 Hyperosmolares Hyperglykämisches Syndrom

Das Hyperosmolare Hyperglykämische Syndrom (HHS) unterscheidet sich von der diabetischen Ketoazidose dadurch, dass keine signifikante Hyperketonämie vorliegt ($< 54 \text{ mg/dl}$ (3 mmol/l)), eine meist sehr ausgeprägtere Hyperglykämie besteht ($> 540 \text{ mg/dl}$ (30 mmol/l)) und eine ausgeprägte lebensbedrohliche Hypovolämie und Hyperosmolarität (Serumosmolarität 320 mosmol/kg oder mehr) im Vordergrund stehen. Ein Mischbild von HHS und Diabetischer Ketoazidose (DKA) ist möglich. Das HHS tritt häufiger bei Menschen mit Typ-2-Diabetes auf, kommt aber auch bei Typ-1-Diabetes vor. Es erfordert eine Überwachung auf Intensivstation. Gegenüber der diabetischen Ketoazidose fehlen Ketonurie und Ketoanämie oder sind gering ausgeprägt (Serumhydroxybutyrat $1 \pm 0,2 \text{ mmol/l}$, $\text{pH} > 7,3$) während die Hyperglykämie ($> 600 \text{ mg/dl}$ ($33,3 \text{ mmol/l}$)) und die Hyperosmolarität ($> 320 \text{ mOsm/kg}$) deutlicher ausgeprägt sind [Canadian Diabetes Association 2013 EK IV; Kitabchi 2009 EK IV; Umpierrez 2016].

Die Therapieziele des HHS sind: Normalisierung der Osmolarität, Ersetzen des Flüssigkeits- und Elektrolytmangels und Normalisierung der Blutglukose sowie Verhinderung thromboembolischer Komplikationen, des Hirnödems und der zentralen pontinen Myelinolyse.

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

10 Kontrollen in der Behandlung

Kontrollen in der Behandlung des Typ-1-Diabetes sind zum einen zur Überprüfung der Stoffwechseleinstellung erforderlich. Dazu gehören die Glukoseselbstkontrolle und die Messung des HbA1c-Wertes. Neben den Diabetes-spezifischen Kontrollen soll das kardiovaskuläre Risiko stets mit berücksichtigt werden. Weiterhin ist eine klinische Kontrolle der Spritzstellen unabdingbar, um entsprechende Veränderungen rechtzeitig zu erkennen

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

10.1 Kontrolle der Stoffwechseleinstellung

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>10-1</p> <p>Menschen mit Typ 1 Diabetes soll die Möglichkeit angeboten werden, ein kontinuierliches Glukosemonitoring durchzuführen.</p> <p><i>[Dicembrini 2021 EK Ia; Kamusheva 2021 EK Ia; Thomas 2021 EK Ia; Torres Roldan 2023 EK Ia]</i></p>	A
<p>10-2</p> <p>Wird keine kontinuierliche Kontrolle der Gewebeglukose gewünscht oder aus anderen Gründen nicht durchgeführt, sollte mindestens viermal täglich der Blutzucker gemessen werden. Gelegentliche Messungen nach der Mahlzeit, vor dem Schlafen gehen, vor Fahrtantritt oder vor und nach körperlicher Aktivität können notwendig sein.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	Statement
<p>10-3</p> <p>Auch bei Verwendung von kontinuierlichen Glukosemesssystemen soll allen Menschen mit Diabetes die Blutzuckermessung ermöglicht werden.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	A
<p>10-4</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes soll die Messung der Ketone ermöglicht werden (vorzugsweise aus dem Blut).</p> <p><i>Expertenkonsens (Konsens)</i></p>	B

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>10-5</p> <p>Folgende Maßnahmen zur Kontrolle der Stoffwechseleinstellung sollten alle drei Monate erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung des HbA1c-Wertes, • Besprechung der Glukoseselbstmessungen, der Parameter der Sensoranalysen einschließlich des GMI sowie die daraus resultierende Anpassung der Insulintherapie und ggf. der Modifikation des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens. <p><i>Expertenkonsens, [DCCT Research Group 1993 EK Ib; Nathan 2005 EK IIb; White 2008 EK III] (starker Konsens)</i></p>	B
<p>10-6</p> <p>Die Ergebnisse der Eigenmesswerte sollten auf Vorhandensein und Plausibilität in der Regel vierteljährlich geprüft werden, ggf. unter Einbeziehung telemedizinischer Verfahren.</p> <p>Betroffenen sollte die Möglichkeit gegeben werden, diese mit dem Behandlungsteam regelmäßig zu reflektieren.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	B

Hintergrund und Evidenz zu Empfehlungen 10-1 und 10-3 sowie Statement 10-2.

Die Stoffwechselfelbstkontrolle ist für ein tägliches selbstverantwortliches Management des Diabetes unerlässlich zur präprandialen Ermittlung der erforderlichen Insulindosis, zur Insulindosisanpassung, zur Vermeidung von Hypo- und Hyperglykämien sowie zur Bewältigung von speziellen Situationen wie Sport und Reisen und Sondersituationen wie Krankheit oder auch krankheitsbedingte Krankenhausaufenthalte.

Die Selbstkontrolle für Menschen mit Typ-1-Diabetes hat sich in den letzten Jahren massiv dahingehend verändert, dass die kontinuierliche Glukoseselbstmessung mittels Sensoren prioritär empfohlen wird. Ausführlich werden Hintergrund und Evidenz im Kapitel 5.1 Glukosemonitoring beschrieben.

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

Darüberhinaus ist die Blutglukoseselbstmessung bedeutsam zur Prüfung der Plausibilität von Gewebezuckermessungen oder zur Kalibrierung der Messsysteme. Entsprechende Hinweise finden sich in den Informationen zur Zulassung kontinuierlicher Glukosemesssysteme.

Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 10-4

Nach wie vor stellt die diabetische Ketoazidose eine gefährliche akute Komplikation des Typ-1-Diabetes dar mit einer erheblichen Mortalität [Ehrmann 2020]. Neben der Schulung ist die Messung der Ketone ein wichtiges Instrument zur Früherkennung und damit zur früheren Einleitung einer Therapie. In einer randomisierten Studie konnte bei der blutigen Messung der Ketone ein Vorteil hinsichtlich der Länge des Klinikaufenthaltes gezeigt werden [Laffel 2006].

Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 10-5

Der HbA1c-Wert als Surrogatparameter für die glykämische Stoffwechsellage ist der historisch am besten belegte Messwert, für den als prädiktiven Faktor im Hinblick auf das Auftreten von Langzeitkomplikationen gesicherte Daten vorliegen [DCCT Research Group 1993 EK Ib; Nathan 2005 EK IIb; White 2008 EK III]. Der HbA1c-Wert ist in seiner Aussage bezüglich der Stoffwechsellage jedoch auch begrenzt, da er die auftretenden Blutglukoseschwankungen und die klinisch relevanten Hypo- oder Hyperglykämien nicht abbildet. Die Wahl des Kontrollzeitraums von drei Monaten entspricht einem Expertenkonsens.

Zusätzlich zur Interpretation des HbA1c Wertes besteht die Möglichkeit, die Sensormessdaten nach einem international etablierten Konsens heranzuziehen [Battelino 2019]. Im Kapitel 5.1 Glukosemonitoring wird ausführlich auf die Analyse der Sensormessergebnisse eingegangen.

Im Jahr 2018 wurde der Begriff des Glukose Management Indikators (GMI) eingeführt [Bergenstal 2018]. Dieser Wert ersetzt den Begriff des geschätzten HbA1c Wertes, der sich errechnet hat und dessen Rechenformel auf Messungen der Blutglukose bezog. Ein zusätzlicher wichtiger Grund für die Begrifflichkeit des GMI ist die häufige Abweichung des gemessenen HbA1c Wertes von den Sensormessergebnissen [Beck 2017]. Zur Steuerung der Therapie kann der GMI herangezogen werden, es muss jedoch berücksichtigt werden, dass sich der GMI im Gegensatz zum HbA1c Wert auf definierte Zeitspannen bezieht (in der Regel 2 oder 4 Wochen). Für eine kurzfristigere Einschätzung der Glukosekontrolle ist damit der GMI besser geeignet als der HbA1c und ist somit auch zur Therapiebeurteilung ein relevanter Parameter geworden.

Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 10-6

Hinsichtlich der optimalen Frequenz von Besprechungen mit Behandlungsteams gibt es wenig strukturierte Daten. Historisch ist die quartalsmäßige Besprechung durch die HbA1c Messung begründet, die eine grobe Information über die mittlere Glukosesituation der letzten 8-12 Wochen ermöglicht. Häufigere Kontakte mit den Behandlungsteams können erforderlich sein. Dies kann auch in Form von zusätzlichen telemedizinischen Konsultationen erfolgen. Hier können bei Einhaltung datenschutzrechtlicher Voraussetzungen Daten sogenannter Cloud Systeme verwendet werden.

10.2 Kontrolle auf diabetesassoziierte Folgeerkrankungen und begleitende Risikofaktoren

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>10-7</p> <p>Das kardiovaskuläre Risiko soll im Verlauf der Betreuung regelmäßig evaluiert werden, um frühzeitig eine nicht medikamentöse oder pharmakologische Maßnahme spezifischer Risikofaktoren beginnen zu können. Folgende Untersuchungen sind empfohlen:</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	A
<p>10-7a</p> <p>Bestimmung der Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin sollte ein Mal im Jahr erfolgen, bei Auffälligkeiten häufiger*.</p> <p><i>[Benitez-Aguirre 2022 EK IIb; Rawshani 2019 EK IIb; Rawshani 2018 EK IIb]</i></p>	A
<p>10-7b</p> <p>Bestimmung der eGFR soll ein Mal im Jahr erfolgen.</p> <p><i>[Rawshani 2019 EK IIb; Rawshani 2018 EK IIb]</i></p>	A
<p>10-7c</p> <p>Bestimmung der Lipidparameter, insbesondere LDL-Cholesterins, Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin sowie Triglyceride sollte ein Mal im Jahr erfolgen†.</p> <p><i>[Lan 2023 EK III; Rawshani 2019 EK IIb; Rawshani 2018 EK IIb]</i></p>	B

* DEGAM und DGP weisen darauf hin, dass Menschen mit Typ-1-Diabetes keine andere Risikoberatung angeboten wird als Menschen ohne Typ-1-Diabetes.

† Häufige Messungen von Lipiden, z.B. im Rahmen der durch Kassen angebotenen Gesundheitsuntersuchungen bzw. einer ACR bei eGFR-Werten von > 60 ml/min werden von der DEGAM und der DGP nicht empfohlen

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>10-7d</p> <p>Der Blutdruck sollte regelmäßig (in der Regel vierteljährlich) gemessen werden sowie eine Empfehlung zur Blutdruckselbstmessung gegeben werden.</p> <p>[Omboni 2013 EK Ia; Rawshani 2019 EK IIb; Rawshani 2018 EK IIb; Segal 2005 EK IIb]</p>	B
<p>10-7e</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes sollten nach ihrem Nikotinkonsum befragt und Nikotinkarenz sollte empfohlen werden.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	B
<p>10-7f</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollte regelmäßig das Körpergewicht kontrolliert werden.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	B
<p>10-8</p> <p>Ab dem elften Lebensjahr oder nach einer Diabeteserkrankungsdauer von fünf Jahren sollten bei Menschen mit Typ-1-Diabetes ohne bekannte diabetesassoziierte Folge- oder Begleiterkrankungen folgende Früherkennungs-Untersuchungen regelmäßig durchgeführt werden:</p> <p>Ein ophthalmologisches Screening des Fundus in Mydriasis</p> <ol style="list-style-type: none"> I. Wenn keine diabetische Netzhautveränderung festgestellt wird, soll das Screeningintervall bei bekanntem geringem Risiko (= kein ophthalmologisches Risiko und kein allgemeines Risiko) alle zwei Jahre betragen; II. Sind dem Augenarzt die allgemeinen Risikofaktoren nicht bekannt, soll der Patient vom ihm so behandelt werden, als ob ein ungünstiges allgemeines Risikoprofil vorliegt, für alle anderen Risikokonstellationen ein Jahr betragen. <p><i>[Bundesärztekammer 2015 EK IV], Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	B

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>10-9</p> <p>Anamnese und Untersuchung zur Früherkennung einer Neuropathie sowie Anamnese und Untersuchung zur Früherkennung von Fußkomplikationen sollten zu Beginn der Erkrankung, dann jährlich, bei Auffälligkeiten häufiger, erfolgen.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	B
<p>10-10</p> <p>Zur Diagnostik von Lipodystrophien sollten eine Inspektion der Einstichstellen und die Palpation der Haut mindestens jährlich, bei Auffälligkeiten und insbesondere bei unerklärlich schwankender Stoffwechsellage häufiger erfolgen.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	B

Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 10-7

Atherosklerotische Erkrankungen sind die führenden Todesursachen auch bei Menschen mit Typ-1-Diabetes, insbesondere in Abhängigkeit vom Manifestationsalter. Basierend aus historischen Therapie-daten haben diejenigen mit einem Manifestationsalter von unter 10 Jahren eine Exzessmortalität von über 17 Jahren verglichen mit bis zu 10 Jahren für Menschen mit einem späteren Manifestationsalter ihres Typ-1-Diabetes [Rawshani 2018]. Daten aus demselben schwedischen Diabetesregister beschreiben den Zusammenhang unterschiedlicher Risikofaktoren für definierte Endpunkte wie Gesamtsterblichkeit, akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Herzinsuffizienz. In der Analyse von 32611 ausgewerteten Menschen mit Typ-1-Diabetes zeigt sich nach wie vor für über 20-jährige ein Verlust von ungefähr 12 Lebensjahren. Hauptverantwortlich hierfür sind neben der Diabetesdauer und dem Anteil an glykiertem Hämoglobin klassische modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren. Bei Menschen mit einer Typ-1-Diabetes Erkrankung soll insofern besonderes Augenmerk auf diese Risikofaktoren gelegt werden [Rawshani 2019]. Die Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin stellt den stärksten und spezifischen Risikoparameter für kardiovaskuläre Endpunkte dar und ist damit nicht nur der wesentliche Marker für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie. Die eingeschränkte Nierenfunktion, bestimmbar durch eine reduzierte eGFR ist ebenfalls nicht nur Ausdruck des hohen Risikos für kardiovaskuläre Endpunkte sondern Marker der chronischen Nierenerkrankung bei Diabetes mellitus. Die reduzierte eGFR war im DCCT/EDIC Kollektiv zusammen mit einer verstärkten Albuminausscheidung der stärkste Marker für die Entstehung eines kombinierten kardiovaskulären Endpunktes 3-Punkt-MACE (nicht tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod) [Gubitosi-Klug 2021]. Insgesamt gibt es einen erfreulichen Trend der Annäherung der Lebenserwartung von Menschen mit Typ-1-Diabetes an die Lebenserwartung derer ohne eine Diabeteserkrankung [Carstensen 2021]. Für im Jahr 2021 10-jährige Kinder mit Typ-1-Diabetes wird dennoch eine reduzierte Lebenserwartung um 8 Jahre modelliert [Gregory 2022].

Um ein definiertes Ziel für das LDL-Cholesterin für Menschen mit Typ-1-Diabetes in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer oder anderen Risikofaktoren definieren zu können fehlen randomisierte Studien [Lan 2023]. Der Zusammenhang zum Risiko für harte Endpunkte ist in großen Registern beschrieben [Rawshani 2019; Shah 2020]. Im Vergleich zu Kontrollgruppen ohne Diabetes mellitus scheinen Menschen mit Typ-1-Diabetes seltener mit Statinen behandelt zu werden. Die Gabe von Statinen ist mit einer signifikanten Senkung des Risikos assoziiert [Hero 2016].

Der Blutdruck gehört zu den wesentlichen Risikomarkern. Die Messung der situativen Blutdruckwerte in der Praxis scheint nicht ausreichend zu sein, um die tatsächliche Blutdrucksituation abzubilden. Die

Blutdruckselbstmessung wird daher empfohlen und bei auffälligen Befunden soll eine 24-Stunden Blutdruckmessung erfolgen [Omboni 2013; Sega 2005].

In einer Nachuntersuchung der DCC-Studie wurde gezeigt, dass die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse eng mit der Gewichtsentwicklung der Teilnehmer assoziiert war [Purnell 2017].

Es gibt wenige strukturierte Daten zum kardiovaskulären Risiko für Menschen mit Typ-1-Diabetes in Abhängigkeit vom Rauchen. Die wenigen Analysen zeigen passend zur Allgemeinbevölkerung für Raucher gegenüber Nie-Rauchern [Pan 2015; Szwarcbard 2020] ein erhöhtes Risiko.

Es gibt keine verlässlich evaluierten Risikoscores um das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung für Menschen mit Typ-1-Diabetes abschätzen zu können. Es gibt entsprechende Entwicklungen, die noch nicht prospektiv evaluiert sind [McGurnaghan 2021; Serés-Noriega 2022].

Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 10-8

Die diabetische Retinopathie ist eine spezifische Komplikation bei Diabetes mellitus, die sich in Abhängigkeit von den Risikofaktoren Diabetesdauer sowie der durchschnittlichen glykämischen Kontrolle entwickelt. Weitere Risikofaktoren sind diabetische Nephropathie (besondere Assoziation mit Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin [Benitez-Aguirre 2022], arterielle Hypertonie, Hyperlykämie und Dyslipoproteinämie [Wong 2018]. Obwohl die Prävalenz der diabetischen retinopathie insbesondere bei Menschen mit Typ-1-Diabetes zu sinken scheint, ist diese Komplikation in Staaten mit höherem Bruttoinlandsprodukt die häufigste Ursache für Erblindungen im Erwachsenenalter (20-79 Jahre) [Vujosevic 2020]. Erste Zeichen einer Retinopathie sind nach frühestens 3,5 Erkrankungsjahren festzustellen. Infolgedessen soll nach fünf Erkrankungsjahren alle 1-2 Jahren eine ophthalmologische Kontrolle mit Fundoskopie in Mydriasis erfolgen. Bei Auffälligkeiten soll die Frequenz erhöht werden [Vujosevic 2020].

Prinzipiell besteht die Möglichkeit der Verwendung einer Verwendung einer Funduskamera mit der Option der Interpretation der Bilder durch Algorithmus (KI-) basierte Systeme.

Mit zunehmendem Alter nimmt jedoch die Pupillenweite ab, und die Linsentrübungen nehmen zu. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei einem älteren Patientenkollektiv daher eine auszeichnende Aufnahmequalität evtl. schlechter zu erreichen ist als bei einem jüngeren. Allerdings zeigten unsere Untersuchungen auch, dass jugendliche Fundusreflexe häufig zu falschen Interpretationen führen und zu einer geringeren Spezifität in jüngeren Altersgruppen beitragen können.

Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 10-9

In einem systematischen Review aus 758 Studien, von denen 49 in die Auswertung von 49 einfließen wird die Prävalenz einer bestätigten diabetischen Polyneuropathie (DNP) mit 2,6 – 11 % angegeben [Franceschi 2022]. Im T1D Exchange Register konnten Risikofaktoren für die Entstehung einer DPN ermittelt werden: Diabetesdauer, HbA1c, weibliches Geschlecht, geringerer Bildungsstatus, Rauchen. Außerdem hatten Menschen mit einer DPN häufiger eine Anamnese mit DKA, hatten mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie häufiger eine diabetische Retinopathie [Mizokami-Stout 2020]. Die ersten Symptome einer DPN entstehen nach 3,8 +/- 2,9 Erkrankungsjahren, so dass die regelmäßige Untersuchung ab einem frühen Erkrankungsverlauf sinnvoll erscheint [Franceschi 2022]. Vordergründig um andere Ursachen einer PNP auszuschließen oder zu erkennen.

Hintergrund und Evidenz zu Empfehlung 10-10

Siehe Kapitel 5.2.5 Insulinapplikation.

Abkürzungsverzeichnis

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

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

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Bewertung der publizierten Literatur gemäß ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen (Evidenzniveau DDG).....	11
Tabelle 2:	Evidenzklassifikation nach Oxford 2009	12
Tabelle 3:	Empfehlungsgraduierung	12
Tabelle 4:	Stadien-Einteilung des Typ-1-Diabetes [American Diabetes Association 2017 EK IV] .	15
Tabelle 5:	Nationale und internationale Leitlinien und Konsensuspapiere zu Lipidzielwerten	30
Tabelle 6:	Lebens-, Funktions- und Krankheitsbezogene Ziele.....	36
Tabelle 7:	Risikokommunikation (modifiziert nach NVL Typ-2-Diabetes 2023).....	38
Tabelle 8:	GRADE-Bewertung - Unterschied zwischen einem Glukosemonitoring mit rtCGM gegenüber einer Blutzuckerkontrolle/iscCGM.....	45
Tabelle 9:	Interferierende Substanzen bei CGM-Systemen	48
Tabelle 10:	Insulinarten - Wirkeigenschaften, unerwünschte Wirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen.....	54
Tabelle 11:	GRADE-Bewertung - AID/HCL verglichen mit MDI/CSII/SAP, Detailergebnisse für RCTs	67
Tabelle 12:	GRADE-Bewertung - AID/HCL verglichen mit MDI/CSII/SAP, Detailergebnisse für Beobachtungsstudien.....	67
Tabelle 13:	GRADE-Bewertung - AID/HCL verglichen mit SAP/PLGS, Detailergebnisse für RCTs	68
Tabelle 14:	GRADE-Bewertung - AID/HCL verglichen mit SAP/PLGS, Detailergebnisse für Beobachtungsstudien.....	68
Tabelle 15:	GRADE-Bewertung - Kohlenhydratarme Diät verglichen mit Standard-Diät bei Glykämie- und Gewichtskontrolle.....	74
Tabelle 16:	Diabeteseinstellung vor operativen Eingriffen.....	88
Tabelle 17:	Erforderliche perioperative Diabetestherapie.....	89
Tabelle 18:	Angaben zur Prävalenz (in %) diabetesassoziierter Folgekomplikationen im DMP Diabetes mellitus Typ 1 in Nordrhein-Westfalen [Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme 2021 EK III]	103
Tabelle 19:	Typische Symptome der Hypoglykämie (mod. n. Canadian Diabetes Association 2013 EK IV; Deary 1993 EK III/LoE 3; Graveling 2009 EK III; McAulay 2001 EK III)..	108
Tabelle 20:	Therapiemaßnahmen bei hypoglykämischen Menschen mit Typ-1-Diabetes	111
Tabelle 21:	Symptome der diabetischen Ketoazidose	113
Tabelle 22:	Schweregrade der diabetischen Ketoazidose.....	114
Tabelle 23:	Beispiel eines Infusionsplans zur Substitution von Flüssigkeit und zum Ausgleich des Kaliummangels	115
Tabelle 24:	Grundzüge der Therapie der diabetischen Ketoazidose (Joint British Diabetes Societies for inpatient care 2013 EK IV)	116

Literatur

1. Abraham MB, Heels K, Nicholas JA, et. al. Unexpected Management Behaviors in Adolescents With Type 1 Diabetes Using Sensor-Augmented Pump Therapy. *J Diabetes Sci Technol* 2018; 12(3):592–8.
2. Achenbach P, Hippich M, Zapardiel-Gonzalo J, et. al. A classification and regression tree analysis identifies subgroups of childhood type 1 diabetes. *EBioMedicine* 2022; 82:104118.
3. Adams G, Hunter J, Langley J. Is nurse-managed blood glucose control in critical care as safe and effective as the traditional sliding scale method? *Intensive Crit Care Nurs.* 2009; 25(6):294–305.
4. Agarwal S, Simmonds I, Myers AK. The Use of Diabetes Technology to Address Inequity in Health Outcomes: Limitations and Opportunities. *Curr Diab Rep* 2022; 22(7):275–81.
5. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et. al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: A data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(5):361–9.
6. Ahola AJ, Harjutsalo V, Saraheimo M, et. al. Purchase of antidepressant agents by patients with type 1 diabetes is associated with increased mortality rates in women but not in men. *Diabetologia* 2012; 55(1):73–9.
7. Ahrén B, Hirsch IB, Pieber TR, et. al. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Capped Insulin Treatment in Subjects With Type 1 Diabetes: The ADJUNCT TWO Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016; 39(10):1693–701.
8. Albanese-O'Neill A, Grimsman JM, Svensson A-M, et. al. Changes in HbA1c Between 2011 and 2017 in Germany/Austria, Sweden, and the United States: A Lifespan Perspective. *Diabetes Technol Ther* 2022; 24(1):32–41.
9. Aloï JA, Price CE. 883-P: Utility of CGM Technology in the Inpatient Setting. *Diabetes* 2020; 69(Supplement_1).
10. American Diabetes Association. 14. Diabetes Care in the Hospital. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl 1):S120-S127.
11. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl 1):S11-S24.
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl 1).
13. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1).
14. Angelo M, Ruchalski C, Spröge BJ. An approach to diabetes mellitus in hospice and palliative medicine. *J Palliat Med* 2011; 14(1):83–7.
15. Arai K, Yokoyama H, Okuguchi F, et. al. Association between body mass index and core components of metabolic syndrome in 1486 patients with type 1 diabetes mellitus in Japan (JDDM 13). *Endocr. J* 2008; 55(6):1025–32.
16. Arbeitsgemeinschaft Diabetes & Technologie (AGDT). Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft mit ihrer Arbeitsgemeinschaft Diabetes & Technologie zur Technischen Einweisung vs. Schulung in der Diabetologie: Definitionen und Abgrenzung der Leistungen am Beispiel rtCGM; 2023. Available from: <https://diabetes-technologie.de/stellungnahme-zum-thema-technische-einweisung-vs-schulung-in-der-diabetologie> [cited 2023 Sep 11].
17. Arranz A, Andia V, Lopez-Guzman A. A case of lipoatrophy with Lispro insulin without insulin pump therapy. *Diabetes Care* 2004; 27(2):625–6.
18. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse. 1. Auflage, Version 1.0, März 2023.; 2023. Available from: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Cholesterinsenkung.pdf [cited 2023 Jul 31].
19. Ashwell SG, Bradley C, Stephens JW, et. al. Treatment satisfaction and quality of life with insulin glargine plus insulin lispro compared with NPH insulin plus unmodified human insulin in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(6):1112–7.
20. Avgerinos I, Manolopoulos A, Michailidis T, et. al. Comparative efficacy and safety of glucose-lowering drugs as adjunctive therapy for adults with type 1 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23(3):822–31.
21. Baker M, Musselman ME, Rogers R, et. al. Practical implementation of remote continuous glucose monitoring in hospitalized patients with diabetes. *Am J Health Syst Pharm* 2022; 79(6):452–8.
22. Baldwin D, Zander J, Muñoz C, et. al. A randomized trial of two weight-based doses of insulin glargine and glulisine in hospitalized subjects with type 2 diabetes and renal insufficiency. *Diabetes Care* 2012; 35(10):1970–4.
23. Bandelow; Wiltink, J.; Alpers, G. S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen; 2014. Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/051-028l_S3_Angstst%C3%B6rungen_2014-05_1.pdf [cited 2023 Aug 15].
24. Banting R, Randle-Phillips C. A systematic review of psychological interventions for comorbid type 1 diabetes mellitus and eating disorders. *Diabetes Management* 2018; 8(1):1–18.
25. Barnard KD, Kropff J, Choudhary P, et. al. Acceptability of Implantable Continuous Glucose Monitoring Sensor. *J Diabetes Sci Technol* 2018; 12(3):634–8.
26. Barnard KD, Lloyd CE, Skinner TC. Systematic literature review: quality of life associated with insulin pump use in Type 1 diabetes. *Diabet. Med* 2007; 24(6):607–17.
27. Barrou Z, Seaquist ER, Robertson RP. Pancreas transplantation in diabetic humans normalizes hepatic glucose production during hypoglycemia. *Diabetes* 1994; 43(5):661–6.
28. Battelino T, Conget I, Olsen B, et. al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012; 55(12):3155–62.

29. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et. al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019; 42(8):1593–603.
30. Battelino T, Phillip M, Bratina N, et. al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(4):795–800.
31. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et. al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol* 2019; 13(4):614–26.
32. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et. al. The Association of Biochemical Hypoglycemia with the Subsequent Risk of a Severe Hypoglycemic Event: Analysis of the DCCT Data Set. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21(1):1–5.
33. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et. al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care* 2019; 42(3):400–5.
34. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, et. al. The Fallacy of Average: How Using HbA1c Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes Care* 2017; 40(8):994–9.
35. Beck RW, Kanapka LG, Breton MD, et. al. A Meta-Analysis of Randomized Trial Outcomes for the t:slim X2 Insulin Pump with Control-IQ Technology in Youth and Adults from Age 2 to 72. *Diabetes Technol Ther* 2023; 25(5):329–42.
36. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et. al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317(4):371–8.
37. Becker BN, Rush SH, Dykstra DM, et. al. Preemptive transplantation for patients with diabetes-related kidney disease. *Arch. Intern Med* 2006; 166(1):44–8.
38. Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, et. al. New insulin glargine 300 Units · mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL⁻¹: The ELEMENT 1 study. *Diabetes Care* 2015; 38(4):637–43.
39. Becker RHA, Frick AD. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glulisine. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47(1):7–20.
40. Bellin MD, Kandaswamy R, Parkey J, et. al. Prolonged insulin independence after islet allotransplants in recipients with type 1 diabetes. *Am J Transplant* 2008; 8(11):2463–70.
41. Benhamou P-Y, Adenis A, Lebbad H, et. al. One-year real-world performance of the DBLG1 closed-loop system: Data from 3706 adult users with type 1 diabetes in Germany. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25(6):1607–13.
42. Benitez-Aguirre PZ, Marcovecchio ML, Chiesa ST, et. al. Urinary albumin/creatinine ratio tertiles predict risk of diabetic retinopathy progression: A natural history study from the Adolescent Cardio-Renal Intervention Trial (AdDIT) observational cohort. *Diabetologia* 2022; 65(5):872–8.
43. Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane S, et. al. Real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86(3):354–60.
44. Benton M, Cleal B, Prina M, et. al. Prevalence of mental disorders in people living with type 1 diabetes: A systematic literature review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2023; 80:1–16.
45. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, et. al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2018; 41(11):2275–80.
46. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et. al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363(4):311–20.
47. Billings LK, Parkin CG, Price D. Baseline Glycated Hemoglobin Values Predict the Magnitude of Glycemic Improvement in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes: Subgroup Analyses from the DIAMOND Study Program. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20(8):561–5.
48. Bingley PJ, Bonifacio E, Mueller PW. Diabetes Antibody Standardization Program: first assay proficiency evaluation. *Diabetes* 2003; 52(5):1128–36.
49. Bird P, Fowler I, Boyle MJ. Early rapid onset lipohypertrophy in a patient with type 1 diabetes mellitus. *Aust. N. Z J Med* 1998; 28(4):467–8.
50. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, et. al. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab* 2013; 39(5):445–53.
51. Bode BW. Use of rapid-acting insulin analogues in the treatment of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: insulin pump therapy versus multiple daily injections. *Clin Ther* 2007; 29 Suppl D:S135-S144.
52. Boer I de, Kestenbaum B, Rue TC, et. al. Insulin therapy, hyperglycemia, and hypertension in type 1 diabetes mellitus. *Arch. Intern Med* 2008; 168(17):1867–73.
53. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, et. al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10057):2254–63.
54. Bonadonna RC, Cucinotta D, Fedele D, et. al. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes: results from Metascreen, a multicenter diabetes clinic-based survey. *Diabetes Care* 2006; 29(12):2701–7.
55. Bott S, Bott U, Berger M, et. al. Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycaemia. *Diabetologia* 1997; 40(8):926–32.
56. Bott U, Ebrahim S, Hirschberger S, et. al. Effect of the rapid-acting insulin analogue insulin aspart on quality of life and treatment satisfaction in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003; 20(8):626–34.

57. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974; 2(7892):1279–83.
58. Bouça-Machado R, Rosário M, Alarcão J, et. al. Clinical trials in palliative care: A systematic review of their methodological characteristics and of the quality of their reporting. *BMC Palliat Care* 2017; 16(1):10.
59. Boughton CK, Hartnell S, Thabit H, et. al. Hybrid closed-loop glucose control with faster insulin aspart compared with standard insulin aspart in adults with type 1 diabetes: A double-blind, multicentre, multinational, randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23(6):1389–96.
60. Braithwaite SS, Clark LP, Idrees T, et. al. Hypoglycemia Prevention by Algorithm Design During Intravenous Insulin Infusion. *Curr Diab Rep* 2018; 18(5):26.
61. Brands AM, Biessels GJ, Haan EH de, et. al. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2005; 28(3):726–35.
62. Breton MD, Kovatchev BP. One Year Real-World Use of the Control-IQ Advanced Hybrid Closed-Loop Technology. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23(9):601–8.
63. Brismar T, Maurex L, Cooray G, et. al. Predictors of cognitive impairment in type 1 diabetes. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32(8-10):1041–51.
64. Broers S, Le Cessie S, van Vliet KP, et. al. Blood Glucose Awareness Training in Dutch Type 1 diabetes patients. Short-term evaluation of individual and group training. *Diabet. Med* 2002; 19(2):157–61.
65. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et. al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358(2):125–39.
66. Brunner GA, Hirschberger S, Sendlhofer G, et. al. Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med* 2000; 17(5):371–5.
67. Brunner M, Pieber T, Korsatko S, et. al. The Distinct Prandial and Basal Pharmacodynamics of IDegAsp Observed in Younger Adults Are Preserved in Elderly Subjects with Type 1 Diabetes. *Drugs Aging* 2015; 32(7):583–90.
68. Buchleitner AM, Martínez-Alonso M, Hernández M, et. al. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9):CD007315.
69. Buchmann M, Tuncer O, Auzanneau M, et. al. Incidence, prevalence and care of type 1 diabetes in children and adolescents in Germany: Time trends and regional socioeconomic situation. *J Health Monit* 2023; 8(2):57–78.
70. Bueno E, Benitez A, Rufinelli JV, et. al. BASAL-BOLUS REGIMEN WITH INSULIN ANALOGUES VERSUS HUMAN INSULIN IN MEDICAL PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL IN LATIN AMERICA. *Endocr Pract* 2015; 21(7):807–13.
71. Bühn S, Breuing J, Mathes T, et. al. Evidenzbericht zu ausgewählten Rechercheaufträgen im Rahmen der S3-Leitlinie "Therapie des Typ-1-Diabetes". Witten / Herdecke: IFOM - Institut für Forschung in der Operativen Medizin (Universität Witten/Herdecke); 2016.
72. Bull SV, Douglas IS, Foster M, et. al. Mandatory protocol for treating adult patients with diabetic ketoacidosis decreases intensive care unit and hospital lengths of stay: results of a nonrandomized trial. *Crit Care Med* 2007; 35(1):41–6.
73. Bundesärztekammer; Kassenärztliche Bundesvereinigung; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Diabetes – Strukturierte Schulungsprogramme – Langfassung, 1. Auflage. Version 4; 2012. Available from: <http://www.dm-schulung.versorgungsleitlinien.de> [cited 2017 Nov 4].
74. Bundesärztekammer; Kassenärztliche Bundesvereinigung; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes – Langfassung, 2. Auflage. Version 2; 2015. Available from: <http://www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de> [cited 2017 Oct 19].
75. Bundesärztekammer; Kassenärztliche Bundesvereinigung; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien – Methodenreport, 5. Auflage. Version 1; 2017. Available from: <http://www.leitlinien.de/methodik> [cited 2018 Jan 30].
76. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.2; 2022. Available from: <https://doi.org/10.6101/AZQ/000505>.
77. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Hypertonie – Langfassung, Version 1.0; 2023. Available from: <https://www.leitlinien.de/hypertonie> [cited 2023 Jul 31].
78. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, et. al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1989; 70(4):591–7.
79. Butkiewicz EK, Leibson CL, O'Brien PC, et. al. Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Bolus insulin injection versus continuous insulin infusion. *Diabetes Care* 1995; 18(8):1187–90.
80. Campbell PM, Senior PA, Salam A, et. al. High risk of sensitization after failed islet transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7(10):2311–7.
81. Canadian Diabetes Association. 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada; 2013. Available from: http://guidelines.diabetes.ca/app_themes/cdacpg/resources/cpg_2013_full_en.pdf [cited 2017 Jul 23].
82. Cantor AB, Krischer JP, Cuthbertson DD, et. al. Age and family relationship accentuate the risk of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in relatives of patients with IDDM. *J Clin Endocrinol. Metab* 1995; 80(12):3739–43.

83. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et. al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32(10):2426–32.
84. Carlson NE, Horton KW, Hokanson JE, et. al. Weight gain trajectories and obesity rates in intensive and conventional treatments of type 1 diabetes from the DCCT compared with a control population without diabetes. *Diabet Med* 2022; 39(5):e14794.
85. Carstensen B, Rønn PF, Jørgensen ME. Lifetime risk and years lost to type 1 and type 2 diabetes in Denmark, 1996-2016. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021; 9(1).
86. Castellano-Guerrero AM, Guerrero R, Relimpio F, et. al. Prevalence and predictors of depression and anxiety in adult patients with type 1 diabetes in tertiary care setting. *Acta Diabetol.* 2018; 55(9):943–53.
87. Chaugule S, Graham C. Cost-effectiveness of G5 Mobile continuous glucose monitoring device compared to self-monitoring of blood glucose alone for people with type 1 diabetes from the Canadian societal perspective. *J Med Econ* 2017; 20(11):1128–35.
88. Chen H-S, Wu T-E, Jap T-S, et. al. Effects of health education on glycemic control during holiday time in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Manag Care* 2008; 14(1):45–51.
89. Chen X, Affinati AH, Lee Y, et. al. Immune Checkpoint Inhibitors and Risk of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2022; 45(5):1170–6.
90. Cheng D, Fei Y, Liu Y, et. al. HbA1C variability and the risk of renal status progression in Diabetes Mellitus: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(12):e115509.
91. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et. al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014; 129(5):587–97.
92. Chiasson JL, ris-Jilwan N, Belanger R, et. al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ.* 2003; 168(7):859–66.
93. Chillarón JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, et. al. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metab Clin Exp* 2014; 63(2):181–7.
94. Chillarón JJ, Goday A, Flores-Le-Roux JA, et. al. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9):3530–4.
95. Choudhary P, Kolassa R, Keuthage W, et. al. Advanced hybrid closed loop therapy versus conventional treatment in adults with type 1 diabetes (ADAPT): A randomised controlled study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10(10):720–31.
96. Choudhary P, Rickels MR, Senior PA, et. al. Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. *Diabetes Care* 2015; 38(6):1016–29.
97. Christensen MB, Gotfredsen A, Nørgaard K. Efficacy of basal-bolus insulin regimens in the inpatient management of non-critically ill patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33(5).
98. Christiansen CL, Schurizek BA, Malling B, et. al. Insulin treatment of the insulin-dependent diabetic patient undergoing minor surgery. Continuous intravenous infusion compared with subcutaneous administration. *Anaesthesia* 1988; 43(7):533–7.
99. Claessen H, Narres M, Kvitkina T, et. al. Renal Replacement Therapy in People With and Without Diabetes in Germany, 2010-2016: An Analysis of More Than 25 Million Inhabitants. *Diabetes Care* 2021; 44(6):1291–9.
100. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, et. al. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care* 1995; 18(4):517–22.
101. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, et. al. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 2006; 55(12):3556–65.
102. Collins MM, Corcoran P, Perry IJ. Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. *Diabet Med* 2009; 26(2):153–61.
103. Colton PA, Olmsted MP, Daneman D, et. al. Eating Disorders in Girls and Women With Type 1 Diabetes: A Longitudinal Study of Prevalence, Onset, Remission, and Recurrence. *Diabetes Care* 2015; 38(7):1212–7.
104. Colunga-Lozano LE, Gonzalez Torres FJ, Delgado-Figueroa N, et. al. Sliding scale insulin for non-critically ill hospitalised adults with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11(11):CD011296.
105. Conway B, Miller RG, Costacou T, et. al. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2010; 27(4):398–404.
106. Conwell LS, Pope E, Artiles AM, et. al. Dermatological complications of continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents. *J Pediatr.* 2008; 152(5):622–8.
107. Cordell HJ, Todd JA. Multifactorial inheritance in type 1 diabetes. *Trends Genet.* 1995; 11(12):499–504.
108. Cox D, Gonder-Frederick L, Polonsky W, et. al. A multicenter evaluation of blood glucose awareness training-II. *Diabetes Care* 1995; 18(4):523–8.
109. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Julian DM, et. al. Long-term follow-up evaluation of blood glucose awareness training. *Diabetes Care* 1994; 17(1):1–5.
110. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Polonsky W, et. al. Blood glucose awareness training (BGAT-2): long-term benefits. *Diabetes Care* 2001; 24(4):637–42.
111. Cranston I, Lomas J, Amiel SA, et. al. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1994; 344(8918):283–7.

112. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008; 57(12):3169–76.
113. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325(7367):746.
114. D'Amour KA, Bang AG, Eliazar S, et. al. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2006; 24(11):1392–401.
115. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et. al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017.
116. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et. al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45(11):2753–86.
117. Davis GM, Spanakis EK, Migdal AL, et. al. Accuracy of Dexcom G6 Continuous Glucose Monitoring in Non-Critically Ill Hospitalized Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2021; 44(7):1641–6.
118. DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am. J. Med.* 1991; 90(4):450–9.
119. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329(14):977–86.
120. DCCT Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996; 45(10):1289–98.
121. DCCT Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1997; 46(2):271–86.
122. de Boer IH. Kidney disease and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2014; 37(1):24–30.
123. Deary IJ, Hepburn DA, MacLeod KM, et. al. Partitioning the symptoms of hypoglycaemia using multi-sample confirmatory factor analysis. *Diabetologia* 1993; 36(8):771–7.
124. Del Carro U, Fiorina P, Amadio S, et. al. Evaluation of polyneuropathy markers in type 1 diabetic kidney transplant patients and effects of islet transplantation: Neurophysiological and skin biopsy longitudinal analysis. *Diabetes Care* 2007; 30(12):3063–9.
125. Della Manna T, Steinmetz L, Campos PR, et. al. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2005; 28(8):1856–61.
126. Deng S, Markmann JF, Rickels M, et. al. Islet alone versus islet after kidney transplantation: Metabolic outcomes and islet graft survival. *Transplantation* 2009; 88(6):820–5.
127. Denham D. Effect of Repeated Doses of Acetaminophen on a Continuous Glucose Monitoring System with Permeable Membrane. *J Diabetes Sci Technol* 2021; 15(2):517–8.
128. Déniz-García A, Díaz-Artiles A, Saavedra P, et. al. Impact of anxiety, depression and disease-related distress on long-term glycaemic variability among subjects with Type 1 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord* 2022; 22(1):122.
129. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Positionspapier der DDG zur Therapie des Diabetes mellitus im Krankenhaus: Fassung Mai 2017; 2016. Available from: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2017/Positionspapier_der_DDG_zur_Therapie_des_DM_im_Krankenhaus_2_revidierte_Fassung_Dreyer_2017_SV_30052017.pdf [cited 2017 Sep 23].
130. Deutsche Diabetes Gesellschaft; Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter; 2015. Available from: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/DM_im_Kinder-_und_Jugendalter_20151206.pdf [cited 2017 Nov 4].
131. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Gute Praxis Gesundheitsinformation. Ein Positionspapier des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. Version 2.0. Stand: 21.07.2016; 2016. Available from: https://www.ebm-netzwerk.de/de/medien/pdf/gpgi_2_20160721.pdf [cited 2023 Sep 9].
132. Dewey CM, Riley WJ. Have diabetes, will travel. *Postgrad. Med.* 1999; 105(2):111-8, 124.
133. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003; 289(17):2254–64.
134. Dhatariya K, Corsino L, Umpierrez GE. *Endotext: Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitalized Patients*. South Dartmouth (MA); 2000.
135. Dhatariya K, Levy N, Kilvert A, et. al. NHS Diabetes guideline for the perioperative management of the adult patient with diabetes. *Diabet Med* 2012; 29(4):420–33.
136. Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, et. al. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6(1):40.
137. Diabetes Control and Complications Trial. Mortality in Type 1 Diabetes in the DCCT/EDIC Versus the General Population. *Diabetes Care* 2016; 39(8):1378–83.
138. Diabetes Control and Complications Trial Group. Implementation of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1995; 18(3):361–76.
139. Dicembrini I, Cosentino C, Monami M, et. al. Effects of real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol.* 2021; 58(4):401–10.

140. Dickinson JK, Guzman SJ, Maryniuk MD, et. al. The Use of Language in Diabetes Care and Education. *Diabetes Care* 2017; 40(12):1790–9.
141. Dimitrios P, Michael D, Vasilios K, et. al. Liraglutide as Adjunct to Insulin Treatment in Patients with Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Diabetes Rev* 2020; 16(4):313–26.
142. Dimosthenopoulos C, Liatis S, Kourpas E, et. al. The beneficial short-term effects of a high-protein/low-carbohydrate diet on glycaemic control assessed by continuous glucose monitoring in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23(8):1765–74.
143. Dobler CC, Sanchez M, Gionfriddo MR, et. al. Impact of decision aids used during clinical encounters on clinician outcomes and consultation length: A systematic review. *BMJ Qual Saf* 2019; 28(6):499–510.
144. Donihi AC. Practical Recommendations for Transitioning Patients with Type 2 Diabetes from Hospital to Home. *Curr Diab Rep* 2017; 17(7):52.
145. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et. al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet. Med* 2005; 22(6):749–55.
146. Draznin B. Transitioning from intravenous to subcutaneous insulin. In: *Managing diabetes and hyperglycemia in the hospital setting: A clinician's guide*. 1st ed. Alexandria, New York, N.Y.: American Diabetes Association; Ovid Technologies, Inc; 2016. p. 115–28.
147. Driessen SO, Cobelens FG, Ligthelm RJ. Travel-related morbidity in travelers with insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Travel. Med.* 1999; 6(1):12–5.
148. Dunning T, Martin P. Palliative and end of life care of people with diabetes: Issues, challenges and strategies. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 143:454–63.
149. Ehrmann D, Bergis-Jurgan N, Haak T, et. al. Ambulante Schulung bei Typ-1-Diabetes. *Diabetologie* 2014; 10(4):286–92.
150. Ehrmann D, Bergis-Jurgan N, Haak T, et. al. Comparison of the Efficacy of a Diabetes Education Programme for Type 1 Diabetes (PRIMAS) in a Randomised Controlled Trial Setting and the Effectiveness in a Routine Care Setting: Results of a Comparative Effectiveness Study. *PLoS One* 2016; 11(1):e0147581.
151. Ehrmann D, Chatwin H, Schmitt A, et. al. Reduced heart rate variability in people with type 1 diabetes and elevated diabetes distress: Results from the longitudinal observational DIA-LINK1 study. *Diabet Med* 2023; 40(4):e15040.
152. Ehrmann D, Kulzer B, Roos T, et. al. Risk factors and prevention strategies for diabetic ketoacidosis in people with established type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(5):436–46.
153. Ehrmann D, Schmitt A, Priesterroth L, et. al. Time With Diabetes Distress and Glycemia-Specific Distress: New Patient-Reported Outcome Measures for the Psychosocial Burden of Diabetes Using Ecological Momentary Assessment in an Observational Study. *Diabetes Care* 2022; 45(7):1522–31.
154. El Malahi A, van Elsen M, Charleer S, et. al. Relationship Between Time in Range, Glycemic Variability, HbA1c, and Complications in Adults With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(2):e570–e581.
155. El Masri D, Ghosh S, Jaber LA. Safety and efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 137:83–92.
156. Elbelt U, Hahner S, Alolio B. Altered insulin requirement in patients with type 1 diabetes and primary adrenal insufficiency receiving standard glucocorticoid replacement therapy. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160(6):919–24.
157. El-Menyar A, Mekkodathil A, Al-Thani H. Traumatic injuries in patients with diabetes mellitus. *J Emerg Trauma Shock* 2016; 9(2):64–72.
158. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et. al. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl 1):S158–S190.
159. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et. al. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Supple 1):S68–S96.
160. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et. al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl 1):S97–S110.
161. Elwyn G, Durand MA, Song J, et. al. A three-talk model for shared decision making: Multistage consultation process. *BMJ* 2017; 359:j4891.
162. Ersoz HO, Ukinc K, Kose M, et. al. Subcutaneous lispro and intravenous regular insulin treatments are equally effective and safe for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in adult patients. *Int J Clin Pract* 2006; 60(4):429–33.
163. European Commission. National low-risk drinking recommendations (or drinking guidelines) and standard units; 2022. Available from: https://knowledge4policy.ec.europa.eu/health-promotion-knowledge-gateway/national-low-risk-drinking-recommendations-drinking-guidelines_en [cited 2023 Aug 9].
164. Famulla S, Hovelmann U, Fischer A, et. al. Insulin Injection Into Lipohypertrophic Tissue: Blunted and More Variable Insulin Absorption and Action and Impaired Postprandial Glucose Control. *Diabetes Care* 2016; 39(9):1486–92.
165. Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, et. al. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes* 1993; 42(11):1683–9.
166. Fatourechi MM, Kudva YC, Murad MH, et. al. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(3):729–40.

167. Ferrari-Lacraz S, Berney T, Morel P, et. al. Low risk of anti-human leukocyte antigen antibody sensitization after combined kidney and islet transplantation: CD154:CD40 costimulatory blockade at primary bone marrow transplantation promotes engraftment for secondary bone marrow transplantation after engraftment failure. *Transplantation* 2008; 86(2):357–9.
168. Fichter M, Herpertz-Dahlmann B. S3-Leitlinie Diagnostik und Behandlung der Essstörungen. Springer 2018, Heidelberg. Heidelberg: Springer; 2018.
169. Fiorina P, Folli F, Bertuzzi F, et. al. Long-Term Beneficial Effect of Islet Transplantation on Diabetic Macro-/Microangiopathy in Type 1 Diabetic Kidney-Transplanted Patients. *Diabetes Care* 2003; 26(4):1129–36.
170. Fiorina P, Venturini M, Folli F, et. al. Natural History of Kidney Graft Survival, Hypertrophy, and Vascular Function in End-Stage Renal Disease Type 1 Diabetic Kidney-Transplanted Patients: Beneficial impact of pancreas and successful islet cotransplantation. *Diabetes Care* 2005; 28(6):1303–10.
171. Fisher L, Polonsky WH, Hessler D. Addressing diabetes distress in clinical care: A practical guide. *Diabet Med* 2019; 36(7):803–12.
172. Fisher L, Polonsky WH, Hessler DM, et. al. Understanding the sources of diabetes distress in adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complicat* 2015; 29(4):572–7.
173. Ford-Dunn S, Smith A, Quin J. Management of diabetes during the last days of life: Attitudes of consultant diabetologists and consultant palliative care physicians in the UK. *Palliat Med* 2006; 20(3):197–203.
174. Fort P, Waters SM, Lifshitz F. Low-dose insulin infusion in the treatment of diabetic ketoacidosis: bolus versus no bolus. *J Pediatr*. 1980; 96(1):36–40.
175. Fortin A, Rabasa-Lhoret R, Lemieux S, et. al. Comparison of a Mediterranean to a low-fat diet intervention in adults with type 1 diabetes and metabolic syndrome: A 6-month randomized trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018; 28(12):1275–84.
176. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et. al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21(2):66–72.
177. Franceschi R, Mozzillo E, Di Candia F, et. al. A systematic review of the prevalence, risk factors and screening tools for autonomic and diabetic peripheral neuropathy in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2022; 59(3):293–308.
178. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, et. al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J Acad Nutr Diet* 2017; 117(10):1659–79.
179. Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, et. al. Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: Injecting Complications and the Role of the Professional. *Mayo Clin Proc* 2016a; 91(9):1224–30.
180. Frid AH, Kreugel G, Grassi G, et. al. New Insulin Delivery Recommendations. *Mayo Clin Proc* 2016b; 91(9):1231–55.
181. Fridell JA, Mangus RS, Hollinger EF, et. al. The case for pancreas after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2009; 23(4):447–53.
182. Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? *Diabetologia* 2009; 52(1):31–4.
183. Fritsche A, Heni M, Peter A, et. al. Considering Insulin Secretory Capacity as Measured by a Fasting C-Peptide/Glucose Ratio in Selecting Glucose-Lowering Medications. *Exp. Clin Endocrinol. Diabetes* 2022; 130(3):200–4.
184. Fritsche A, Stefan N, Haring H, et. al. Avoidance of hypoglycemia restores hypoglycemia awareness by increasing beta-adrenergic sensitivity in type 1 diabetes. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134(9 Pt 1):729–36.
185. Fu S, Li L, Deng S, et. al. Effectiveness of advanced carbohydrate counting in type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6:37067.
186. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, et. al. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (2):CD009122.
187. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, et. al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (6):CD012161.
188. Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: The Portland Diabetic Project. *Endocr Pract* 2004; 10 Suppl 2:21–33.
189. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, et. al. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(2):352–60; discussion 360–2.
190. Gale SC, Sicoutris C, Reilly PM, et. al. Poor glycemic control is associated with increased mortality in critically ill trauma patients. *Am. Surg.* 2007; 73(5):454–60.
191. Galindo RJ, Aleppo G, Klonoff DC, et. al. Implementation of Continuous Glucose Monitoring in the Hospital: Emergent Considerations for Remote Glucose Monitoring During the COVID-19 Pandemic. *J Diabetes Sci Technol* 2020; 14(4):822–32.
192. Gamba G, Oseguera J, Castrejon M, et. al. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. A double blind, randomized, placebo controlled trial. *Rev Invest Clin* 1991; 43(3):234–8.
193. Gandhi GY, Murad MH, Flynn DN, et. al. Immunotherapeutic agents in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69(2):244–52.
194. García-Lorenzo B, Rivero-Santana A, Vallejo-Torres L, et. al. Cost-effectiveness analysis of real-time continuous monitoring glucose compared to self-monitoring of blood glucose for diabetes mellitus in Spain. *J Eval Clin Pract* 2018; 24(4):772–81.

195. Garg R, Schuman B, Bader A, et. al. Effect of Preoperative Diabetes Management on Glycemic Control and Clinical Outcomes After Elective Surgery. *Ann Surg* 2018; 267(5):858–62.
196. GBD 2019 Diabetes Mortality Collaborators. Diabetes mortality and trends before 25 years of age: An analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10(3):177–92.
197. Geddes J, Schopman JE, Zammit NN, et. al. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet. Med* 2008; 25(4):501–4.
198. Geddes J, Wright RJ, Zammit NN, et. al. An evaluation of methods of assessing impaired awareness of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(7):1868–70.
199. Gehr B, Holder M, Kulzer B, et. al. SPECTRUM: A training and treatment program for continuous glucose monitoring for all age groups. *Journal of diabetes science and technology*, 11(2), 284–289. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11(2):284–9.
200. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) zur Therapiesteuerung bei Patientinnen und Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus, BAnz AT 06.09.2016 B3; 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2623/2016-06-16_MVV-RL_rtCGM_BAnz.pdf [cited 2023 Aug 4].
201. Georgakopoulos K, Katsilambros N, Fragaki M, et. al. Recovery from insulin-induced hypoglycemia after saccharose or glucose administration. *Clin Physiol Biochem* 1990; 8(5):267–72.
202. Gerber PA, Pavlicek V, Demartines N, et. al. Simultaneous islet-kidney vs pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes mellitus: A 5 year single centre follow-up. *Diabetologia* 2008; 51(1):110–9.
203. Gerich JE, Mokan M, Veneman T, et. al. Hypoglycemia unawareness. *Endocr. Rev.* 1991; 12(4):356–71.
204. Gibbings NK, Kurdyak PA, Colton PA, et. al. Diabetic Ketoacidosis and Mortality in People With Type 1 Diabetes and Eating Disorders. *Diabetes Care* 2021; 44(8):1783–7.
205. Gilsanz P, Karter AJ, Beerli MS, et. al. The Bidirectional Association Between Depression and Severe Hypoglycemic and Hyperglycemic Events in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41(3):446–52.
206. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994; 17(7):697–703.
207. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, et. al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004; 27(2):461–7.
208. Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, et. al. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(9):1408–14.
209. Gorham ED, Garland CF, Burgi AA, et. al. Lower prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D concentration is associated with higher risk of insulin-requiring diabetes: A nested case-control study. *Diabetologia* 2012; 55(12):3224–7.
210. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, et. al. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* 2015; 38(12):2354–69.
211. Gosmanov; Gosmanova, Elvira O.; Kitabchi, Abbas E. *Endotext: Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State*: MDText.com, Inc; 2000.
212. Grassi G, Scuntero P, Trepiccioni R, et. al. Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control. *J Clin Transl Endocrinol* 2014; 1(4):145–50.
213. Graveling AJ, Frier BM. Hypoglycaemia: an overview. *Prim. Care Diabetes* 2009; 3(3):131–9.
214. Graveling AJ, Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and driving in people with insulin-treated diabetes: adherence to recommendations for avoidance. *Diabet. Med* 2004; 21(9):1014–9.
215. Gray RS, Cowan P, Duncan LJ, et. al. Reversal of insulin resistance in type 1 diabetes following initiation of insulin treatment. *Diabet. Med* 1986; 3(1):18–23.
216. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et. al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: A modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10(10):741–60.
217. Griesdale DE, Souza RJ de, van Dam RM, et. al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ.* 2009; 180(8):821–7.
218. Grigoryan OR, Grodnitskaya EE, Andreeva EN, et. al. Contraception in perimenopausal women with diabetes mellitus. *Gynecol. Endocrinol.* 2006; 22(4):198–206.
219. Groop P-H, Thomas MC, Moran JL, et. al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009; 58(7):1651–8.
220. Groos; Kretschmann, J.; Macare, C.; Weber, A.; Hagen, B. *Qualitätssicherungsbericht 2015 Disease Management Programme in Nordrhein, Langfassung. Version 4*; 2016. Available from: http://www.zi-dmp.de/Files/QSB15_Gesamtdokument_V4.pdf [cited 2017 Apr 24].
221. Gruessner AC, Gruessner RWG. Pancreas Transplantation of US and Non-US Cases from 2005 to 2014 as Reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud* 2016; 13(1):35–58.
222. Gruessner RWG, Sutherland DER, Gruessner AC. Mortality assessment for pancreas transplants. *Am J Transplant* 2004; 4(12):2018–26.
223. Gubitosi-Klug R, Gao X, Pop-Busui R, et. al. Associations of Microvascular Complications With the Risk of Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2021; 44(7):1499–505.

224. Guo H, Fang C, Huang Y, et. al. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors in patients with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 121:184–91.
225. Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53(9):787–800.
226. Haak. Insulintherapie. In: Haak T, Palitzsch K-D, editors. *Diabetologie für die Praxis: Fallorientierte Darstellung; Diagnostik und Therapie*. 1. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2012. p. 345–8.
227. Haak T, Kellerer M, Deutsche Diabetes-Gesellschaft. *Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter*. Mainz: Kirchheim; 2009.
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(6451):1035–8.
229. Hamann A, Matthaei S, Rosak C, et. al. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(6):1738–44.
230. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, et. al. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 26(1):138–43.
231. Hansen UM, Cleal B, Willaing I, et. al. Managing type 1 diabetes in the context of work life: A matter of containment. *Soc Sci Med* 2018; 219:70–7.
232. Harsch IA, Stocker S, Radespiel-Troger M, et. al. Traffic hypoglycaemias and accidents in patients with diabetes mellitus treated with different antidiabetic regimens. *J Intern. Med* 2002; 252(4):352–60.
233. Hasslacher C, Vogt C, Raupp D, et. al. Insulinbedarf bei Typ-1-Diabetikern mit nachlassender Nierenfunktion: Human-Insulin versus Analog-Insulin. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132(47):2500–4.
234. Hauner H, Stockamp B, Haastert B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. *Exp. Clin Endocrinol. Diabetes* 1996; 104(2):106–10.
235. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, et. al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care* 2013; 36(4):908–13.
236. Heber D, Molitch ME, Sperling MA. Low-dose continuous insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Prospective comparison with "conventional" insulin therapy. *Arch. Intern Med* 1977; 137(10):1377–80.
237. Heinemann L. Interferences With CGM Systems: Practical Relevance? *J Diabetes Sci Technol* 2022; 16(2):271–4.
238. Heise T, Eckers U, Kanc K, et. al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of different formulations of biphasic insulin aspart: A randomized, glucose clamp, crossover study. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10(6):479–85.
239. Heise T, Hövelmann U, Nosek L, et. al. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11(8):1193–201.
240. Heise T, Meiffren G, Alluis B, et. al. BioChaperone Lispro versus faster aspart and insulin aspart in patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized euglycemic clamp study. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(4):1066–70.
241. Heise T, Nosek L, Roepstorff C, et. al. Distinct Prandial and Basal Glucose-Lowering Effects of Insulin Degludec/Insulin Aspart (IDegAsp) at Steady State in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* 2014; 5(1):255–65.
242. Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes. Metab* 2007; 9(5):648–59.
243. Heise T, Pieber TR, Danne T, et. al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56(5):551–9.
244. Heise T, Weyer C, Serwas A, et. al. Time-Action Profiles of Novel Premixed Preparations of Insulin Lispro and NPL Insulin. *Diabetes Care* 1998; 21(5):800–3.
245. Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, et. al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Diabetes Care* 2015; 38(3):412–9.
246. Hermanns N, Kulzer B, Ehrmann D, et. al. The effect of a diabetes education programme (PRIMAS) for people with type 1 diabetes: Results of a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 102(3):149–57.
247. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M. Problemspezifische Patientenschulung. Übersicht zu einem wesentlichen Bestandteil der Diabetestherapie. *Diabetologe* 2008; 4(5):361–7.
248. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, et. al. Long-term effect of an education program (HyPOS) on the incidence of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(3):e36.
249. Hermanns N, Kulzer B, Kubiak T, et. al. The effect of an education programme (HyPOS) to treat hypoglycaemia problems in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res. Rev* 2007; 23(7):528–38.
250. Hermansen K, Fontaine P, Kukuljka KK, et. al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47(4):622–9.
251. Hero C, Rawshani A, Svensson A-M, et. al. Association Between Use of Lipid-Lowering Therapy and Cardiovascular Diseases and Death in Individuals With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39(6):996–1003.
252. Hessler DM, Fisher L, Polonsky WH, et. al. Diabetes distress is linked with worsening diabetes management over time in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2017; 34(9):1228–34.

253. Hill M, Garcia R, Dunn T, et. al. What happens to the kidney in an SPK transplant when the pancreas fails due to a technical complication? *Clin Transplant* 2008; 22(4):456–61.
254. Hohendorff J, Gumprecht J, Mysliwiec M, et. al. Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring Data of Polish Patients from Real-Life Conditions: More Scanning and Better Glycemic Control Compared to Worldwide Data. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23(8):577–85.
255. 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.
256. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et. al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2021; 64(12):2609–52.
257. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et. al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2021; 44(11):2589–625.
258. Hood KK, Laffel LM, Danne T, et. al. Lived Experience of Advanced Hybrid Closed-Loop Versus Hybrid Closed-Loop: Patient-Reported Outcomes and Perspectives. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23(12):857–61.
259. Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, et. al. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. *Diabet. Med* 2006; 23(2):141–7.
260. Huang E, Wiseman A, Okumura S, et. al. Outcomes of Preemptive Kidney With or Without Subsequent Pancreas Transplant Compared With Preemptive Simultaneous Pancreas/Kidney Transplantation. *Transplantation* 2011; 92(10):1115–22.
261. Huang W, Connor E, Rosa TD, et. al. Although DR3-DQB1*0201 may be associated with multiple component diseases of the autoimmune polyglandular syndromes, the human leukocyte antigen DR4-DQB1*0302 haplotype is implicated only in beta-cell autoimmunity. *J Clin Endocrinol. Metab* 1996; 81(7):2559–63.
262. Huhn F, Lange K, Jördening M, et. al. Real-World Use of Continuous Glucose Monitoring Systems Among Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes: Reduced Burden, but Little Interest in Data Analysis. *J Diabetes Sci Technol* 2023; 17(4):943–50.
263. Hussein SF, Siddique H, Coates P, et. al. Lipoatrophy is a thing of the past, or is it? *Diabet. Med* 2007; 24(12):1470–2.
264. Hurman VA, Decochez K, Mathieu C, et. al. Therapy with the hsp60 peptide DiaPep277 in C-peptide positive type 1 diabetes patients. *Diabetes Metab Res. Rev* 2007; 23(4):269–75.
265. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, et. al. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342(5):301–7.
266. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et. al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38(10):1964–74.
267. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag A05-02. Version 1.0; 2007. Available from: http://www.iqwig.de/download/A05-02_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.
268. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag A05-01. Version 1.0; 2010.
269. Isermann B, Ritzel R, Zorn M, et. al. Autoantibodies in diabetes mellitus: current utility and perspectives. *Exp. Clin Endocrinol. Diabetes* 2007; 115(8):483–90.
270. Ishihara H, Singh H, Giesecke AH. Relationship between diabetic autonomic neuropathy and gastric contents. *Anesth Analg* 1994; 78(5):943–7.
271. Iyengar R, Franzese J, Gianchandani R. Inpatient Glycemic Management in the Setting of Renal Insufficiency/Failure/Dialysis. *Curr Diab Rep* 2018; 18(10):75.
272. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, et. al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(18):1842–52.
273. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et. al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008; 51(6):941–51.
274. Jiao X, Shen Y, Chen Y. Better TIR, HbA1c, and less hypoglycemia in closed-loop insulin system in patients with type 1 diabetes: A meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2022; 10(2).
275. Jiao Y, Lin R, Hua X, et. al. A systematic review: Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring compared to self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab* 2022; 5(6):e369.
276. Johansson B-L, Borg K, Fernqvist-Forbes E, et. al. Beneficial effects of C-peptide on incipient nephropathy and neuropathy in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med* 2000; 17(3):181–9.
277. Johansson UB, Amsberg S, Hannerz L, et. al. Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites. *Diabetes Care* 2005; 28(8):2025–7.
278. Johnson DD, Palumbo PJ, Chu CP. Diabetic ketoacidosis in a community-based population. *Mayo Clin Proc.* 1980; 55(2):83–8.
279. Joint British Diabetes Societies for inpatient care. Management of adults with diabetes undergoing surgery and elective procedures: Improving standards. Summary. Revised March 2016; 2011. Available from: http://www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/Surgical_guideline_2015_summary_FINAL_amended_Mar_2016.pdf [cited 2017 Oct 19].

280. Joint British Diabetes Societies for inpatient care. The management of the hyperosmolar The management of the hyperosmolar hyperglycaemic state (HHS) in adults with diabetes: August 2012; 2012. Available from: <https://diabetes-re-sources-production.s3-eu-west-1.amazonaws.com/diabetes-storage/migration/pdf/JBDS-IP-HHS-Adults.pdf> [cited 2017 Sep 23].
281. Joint British Diabetes Societies for inpatient care. The Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults: Second Edition Update: September 2013; 2013. Available from: http://www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS_IP_DKA_Adults_Revised.pdf [cited 2017 Sep 23].
282. Kamusheva M, Tachkov K, Dimitrova M, et. al. A Systematic Review of Collective Evidences Investigating the Effect of Diabetes Monitoring Systems and Their Application in Health Care. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12(1):636959.
283. Karges B, Rosenbauer J, Holterhus P-M, et. al. Hospital admission for diabetic ketoacidosis or severe hypoglycemia in 31,330 young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(3):341–50.
284. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). BESCHLUSS des Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 389. Sitzung am 21. Februar 2017 zur Änderung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) mit Wirkung zum 1. April 2017; 2017. Available from: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_2017-04-01_BA_389_BeeG_DFE_Videosprechstunde.pdf [cited 2023 Aug 4].
285. Kazda C, Leohr J, Liu R, et. al. Ultra rapid lispro (URLi) shows accelerated pharmacokinetics and greater reduction in postprandial glucose versus Humalog® in patients with type 1 diabetes mellitus in a randomized, double-blind meal test early-phase study. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24(2):196–203.
286. Kendall DM, Rooney DP, Smets YF, et. al. Pancreas transplantation restores epinephrine response and symptom recognition during hypoglycemia in patients with long-standing type I diabetes and autonomic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46(2):249–57.
287. Kim YJ, Hwang SD, Lim S. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitor/Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Add-On to Insulin Therapy on Glucose Homeostasis and Body Weight in Patients With Type 1 Diabetes: A Network Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11:553.
288. Kinsley BT, Weinger K, Bajaj M, et. al. Blood glucose awareness training and epinephrine responses to hypoglycemia during intensive treatment in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(7):1022–8.
289. Kitabchi AE, Ayyagari V, Guerra SM. The efficacy of low-dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *Ann. Intern. Med.* 1976; 84(6):633–8.
290. Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, et. al. Is a priming dose of insulin necessary in a low-dose insulin protocol for the treatment of diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* 2008; 31(11):2081–5.
291. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, et. al. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol. Metab* 2008; 93(5):1541–52.
292. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et. al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(7):1335–43.
293. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et. al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29(12):2739–48.
294. Klaff L, Cao D, Dellva MA, et. al. Ultra rapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: Results from the 26-week PRONTO-T1D study. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(10):1799–807.
295. Kłak A, Mańczak M, Owoc J, et. al. Impact of continuous glucose monitoring on improving emotional well-being among adults with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Intern Med* 2021; 131(9):808–18.
296. Kleinwechter; Bühner, C.; Hunger-Battefeld, W.; Kainer, F.; Kautzky-Willer, A.; Pawlowski, B. Diabetes und Schwangerschaft: Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft [Stand 12/2014]; 2008. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-023l_S3_Diabetes_und_Schwangerschaft_2014-12.pdf.
297. Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr. Rev.* 2008; 29(4):494–511.
298. Koehler G, Treiber G, Wutte A, et. al. Pharmacodynamics of the long-acting insulin analogues detemir and glargine following single-doses and under steady-state conditions in patients with type 1 diabetes: 57-62; EK II. *Diabetes Obes. Metab* 2014; 16(1):57–62.
299. Koetsenruijter J, van Eikelenboom N, van Lieshout J, et. al. Social support and self-management capabilities in diabetes patients: An international observational study. *Patient Educ Couns* 2016; 99(4):638–43.
300. Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(3):634.
301. Korytkowski MT, Muniyappa R, Antinori-Lent K, et. al. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Adult Patients in Non-Critical Care Settings: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(8):2101–28.
302. Krebs JD, Arahill J, Cresswell P, et. al. The effect of additional mealtime insulin bolus using an insulin-to-protein ratio compared to usual carbohydrate counting on postprandial glucose in those with type 1 diabetes who usually follow a carbohydrate-restricted diet: A randomized cross-over trial. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(10):2486–9.
303. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78(12):1471–8.
304. Kroon E, Martinson LA, Kadoya K, et. al. Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. *Nat Biotechnol* 2008; 26(4):443–52.

305. Kufeldt J, Kovarova M, Adolph M, et. al. Prevalence and Distribution of Diabetes Mellitus in a Maximum Care Hospital: Urgent Need for HbA1c-Screening. *Exp. Clin Endocrinol. Diabetes* 2017.
306. Kulzer B. Körperliche und psychische Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2022; 65(4):503–10.
307. Kulzer B, Albus C, Herpertz S, et. al. Psychosoziales und Diabetes (Teil 1). *Diabetologie und Stoffwechsel* 2013a; 8(03):198–242.
308. Kulzer B, Albus C, Herpertz S, et. al. Psychosoziales und Diabetes (Teil 2). *Diabetologie und Stoffwechsel* 2013b; 8(04):292–324.
309. Kulzer B, Albus C, Herpertz S, et. al. Psychosoziales und Diabetes. *Die Diabetologie* 2023; 19(2):155–71.
310. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, et. al. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. *Diabetes* 2008; 57(4):995–1001.
311. Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, et. al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 323(23):2388–96.
312. Laffel LMB, Wentzell K, Loughlin C, et. al. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: A randomized clinical trial. *Diabet. Med* 2006; 23(3):278–84.
313. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, et. al. The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet. Med* 1999; 16(6):466–71.
314. Lan NSR, Bell DA, Watts GF, et. al. Lipid-lowering therapies and cardiovascular risk-stratification strategies in adults with type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2023; 30(2):103–12.
315. Langeland LBL, Salvesen O, Selle H, et. al. Short-term continuous glucose monitoring: effects on glucose and treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes mellitus; a randomized controlled trial. *Int J Clin Pract* 2012; 66(8):741–7.
316. Langford BE, Evans M, Haskins-Coulter T, et. al. Systematic literature review and network meta-analysis of sodium-glucose co-transporter inhibitors vs metformin as add-on to insulin in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(1):39–50.
317. Latson TW, Ashmore TH, Reinhart DJ, et. al. Autonomic reflex dysfunction in patients presenting for elective surgery is associated with hypotension after anesthesia induction. *Anesthesiology* 1994; 80(2):326–37.
318. Lean ME, Ng LL, Tennison BR. Interval between insulin injection and eating in relation to blood glucose control in adult diabetics. *Br Med J (Clin Res. Ed)* 1985; 290(6462):105–8.
319. Lee AS, Twigg SM, Flack JR. Metabolic syndrome in type 1 diabetes and its association with diabetes complications. *Diabet Med* 2021; 38(2):e14376.
320. Leelarithna L, Evans ML, Neupane S, et. al. Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2022; 387(16):1477–87.
321. Leese GP, Wang J, Broomhall J, et. al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care* 2003; 26(4):1176–80.
322. Lehmann R, Graziano J, Brockmann J, et. al. Glycemic Control in Simultaneous Islet-Kidney Versus Pancreas-Kidney Transplantation in Type 1 Diabetes: A Prospective 13-Year Follow-up. *Diabetes Care* 2015; 38(5):752–9.
323. Levin DL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr. Crit Care Med.* 2008; 9(3):320–9.
324. Li K, Xu G. Safety and efficacy of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors combined with insulin in adults with type 1 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes* 2019; 11(8):645–55.
325. Li Y, Storch EA, Ferguson S, et. al. The efficacy of cognitive behavioral therapy-based intervention on patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 189:109965.
326. Lin R, Brown F, James S, et. al. Continuous glucose monitoring: A review of the evidence in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2021; 38(5):e14528.
327. Lind M, Pivodic A, Svensson A-M, et. al. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study. *BMJ* 2019; 366:14894.
328. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et. al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317(4):379–87.
329. Lind M, Svensson A-M, Kosiborod M, et. al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371(21):1972–82.
330. Lindahl JP, Reinholt FP, Eide IA, et. al. In patients with type 1 diabetes simultaneous pancreas and kidney transplantation preserves long-term kidney graft ultrastructure and function better than transplantation of kidney alone. *Diabetologia* 2014; 57(11):2357–65.
331. Lindsay R, Bolte RG. The use of an insulin bolus in low-dose insulin infusion for pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr. Emerg. Care* 1989; 5(2):77–9.
332. Lipska KJ, Hirsch IB, Riddle MC. Human Insulin for Type 2 Diabetes: An Effective, Less-Expensive Option. *JAMA* 2017; 318(1):23–4.
333. Little SA, Leelarithna L, Walkinshaw E, et. al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2 × 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPASS). *Diabetes Care* 2014; 37(8):2114–22.

334. Liu J, Bispham J, Fan L, et. al. Factors associated with fear of hypoglycaemia among the T1D Exchange Glu population in a cross-sectional online survey. *BMJ Open* 2020; 10(9):e038462.
335. Liu Y-S, Chen C-N, Chen Z-G, et. al. Vascular and metabolic effects of metformin added to insulin therapy in patients with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36(6):e3334.
336. Longo RR, Elias H, Khan M, et. al. Use and Accuracy of Inpatient CGM During the COVID-19 Pandemic: An Observational Study of General Medicine and ICU Patients. *J Diabetes Sci Technol* 2022; 16(5):1136–43.
337. Lopez X, Castells M, Ricker A, et. al. Human insulin analog–induced lipoatrophy. *Diabetes Care* 2008; 31(3):442–4.
338. Lorenz C, Sandoval W, Mortellaro M. Interference Assessment of Various Endogenous and Exogenous Substances on the Performance of the Eversense Long-Term Implantable Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20(5):344–52.
339. Low Wang CC, Draznin B. Practical approach to management of inpatient hyperglycemia in select patient populations. *Hosp Pract (1995)* 2013; 41(2):45–53.
340. Lu J, Ma X, Zhou J, et. al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41(11):2370–6.
341. Lucidi P, Porcellati F, Marinelli Andreoli A, et. al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NPH Insulin in Type 1 Diabetes: The Importance of Appropriate Resuspension Before Subcutaneous Injection. *Diabetes Care* 2015; 38(12):2204–10.
342. Ludman E, Katon W, Russo J, et. al. Panic episodes among patients with diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 2006; 28(6):475–81.
343. Lund SS, Tarnow L, Astrup AS, et. al. Effect of adjunct metformin treatment in patients with type-1 diabetes and persistent inadequate glycaemic control. A randomized study. *PLoS. One.* 2008; 3(10):e3363.
344. Luyckx K, Verschuere M, Palmeroni N, et. al. Disturbed Eating Behaviors in Adolescents and Emerging Adults With Type 1 Diabetes: A One-Year Prospective Study. *Diabetes Care* 2019; 42(9):1637–44.
345. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et. al. Effect of Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy and Automated Insulin Suspension vs Standard Insulin Pump Therapy on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA* 2013; 310(12):1240–7.
346. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et. al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1):111–88.
347. Maclean RH, Jacob P, Choudhary P, et. al. Hypoglycemia Subtypes in Type 1 Diabetes: An Exploration of the Hypoglycemia Fear Survey-II. *Diabetes Care* 2022; 45(3):538–46.
348. MacLeod J, Franz MJ, Handu D, et. al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Nutrition Intervention Evidence Reviews and Recommendations. *J Acad Nutr Diet* 2017; 117(10):1637–58.
349. Magaji V, Nayak S, Donihi AC, et. al. Comparison of insulin infusion protocols targeting 110-140 mg/dL in patients after cardiac surgery. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(11):1013–7.
350. Magee MF, Bhatt BA. Management of decompensated diabetes. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Crit Care Clin.* 2001; 17(1):75–106.
351. Maiorino MI, Signoriello S, Maio A, et. al. Effects of Continuous Glucose Monitoring on Metrics of Glycemic Control in Diabetes: A Systematic Review With Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care* 2020; 43(5):1146–56.
352. Malecki MT, Cao D, Liu R, et. al. Ultra-Rapid Lispro Improves Postprandial Glucose Control and Time in Range in Type 1 Diabetes Compared to Lispro: PRONTO-T1D Continuous Glucose Monitoring Substudy. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22(11):853–60.
353. Mannucci E, Rotella F, Ricca V, et. al. Eating disorders in patients with type 1 diabetes: A meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(5):417–9.
354. Martyn-Nemeth P, Schwarz Farabi S, Mihailescu D, et. al. Fear of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: Impact of therapeutic advances and strategies for prevention - a review. *J Diabetes Complicat* 2016; 30(1):167–77.
355. Matejko B, Juza A, Kieć-Wilk B, et. al. Transitioning of People With Type 1 Diabetes From Multiple Daily Injections and Self-Monitoring of Blood Glucose Directly to MiniMed 780G Advanced Hybrid Closed-Loop System: A Two-Center, Randomized, Controlled Study. *Diabetes Care* 2022; 45(11):2628–35.
356. Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, et. al. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Insulin Treatment in Type 1 Diabetes: The ADJUNCT ONE Treat-To-Target Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016; 39(10):1702–10.
357. Maynard G, Wesorick DH, O'Malley C, et. al. Subcutaneous insulin order sets and protocols: Effective design and implementation strategies. *J Hosp Med* 2008; 3(5 Suppl):29–41.
358. Mazer M, Chen E. Is subcutaneous administration of rapid-acting insulin as effective as intravenous insulin for treating diabetic ketoacidosis? *Ann Emerg. Med* 2009; 53(2):259–63.
359. McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet. Med* 2001; 18(9):690–705.
360. McConnell YJ, Johnson PM, Porter GA. Surgical site infections following colorectal surgery in patients with diabetes: association with postoperative hyperglycemia. *J. Gastrointest. Surg.* 2009; 13(3):508–15.
361. McCoy RG, Galindo RJ, Swarna KS, et. al. Sociodemographic, Clinical, and Treatment-Related Factors Associated With Hyperglycemic Crises Among Adults With Type 1 or Type 2 Diabetes in the US From 2014 to 2020. *JAMA Netw Open*; 2021. (vol 4).

362. McGuire BE, Morrison TG, Hermanns N, et. al. Short-form measures of diabetes-related emotional distress: The Problem Areas in Diabetes Scale (PAID)-5 and PAID-1. *Diabetologia* 2010; 53(1):66–9.
363. McGurnaghan SJ, McKeigue PM, Read SH, et. al. Development and validation of a cardiovascular risk prediction model in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2021; 64(9):2001–11.
364. McIntyre HD, Knight BA, Harvey DM, et. al. Dose adjustment for normal eating (DAFNE) - an audit of outcomes in Australia. *Med J Aust* 2010; 192(11):637–40.
365. McTavish L, Corley B, Weatherall M, et. al. Weight-based carbohydrate treatment of hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes using insulin pump therapy: A randomized crossover clinical trial. *Diabet Med* 2018; 35(3):339–46.
366. Meng H, Zhang A, Liang Y, et. al. Effect of metformin on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2018; 34(4):e2983.
367. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, et. al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care* 2013; 36(7):2009–14.
368. Miller KM, Kanapka LG, Rickels MR, et. al. Benefit of Continuous Glucose Monitoring in Reducing Hypoglycemia Is Sustained Through 12 Months of Use Among Older Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2022; 24(6):424–34.
369. Mizokami-Stout KR, Li Z, Foster NC, et. al. The Contemporary Prevalence of Diabetic Neuropathy in Type 1 Diabetes: Findings From the T1D Exchange. *Diabetes Care* 2020; 43(4):806–12.
370. Molina JE, Sutherland DER, Wang Y, et. al. Coronary Bypass before Simultaneous Pancreas-Kidney Transplants for Type 1 Diabetics in Renal Failure. *World J. Surg.* 2004; 28(10):1036–9.
371. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab* 2009; 11(4):372–8.
372. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann. Intern. Med.* 1986; 105(6):836–40.
373. Mühlhauser I, Bruckner I, Berger M, et. al. Evaluation of an intensified insulin treatment and teaching programme as routine management of type 1 (insulin-dependent) diabetes. The Bucharest-Dusseldorf Study. *Diabetologia* 1987; 30(9):681–90.
374. Muis MJ, Bots ML, Bilo HJ, et. al. Determinants of daily insulin use in Type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2006; 20(6):356–60.
375. Müller N, Lehmann T, Müller UA, et. al. Is there an HbA1c Threshold for Symptoms of Chronic Hyperglycemia? *Exp. Clin Endocrinol. Diabetes* 2022; 130(6):386–92.
376. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, et. al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007; 29(8):1607–19.
377. Murao S, Hirata K, Ishida T, et. al. Lipoatrophy induced by recombinant human insulin injection. *Intern. Med* 1998; 37(12):1031–3.
378. Nassar CM, Montero A, Magee MF. Inpatient Diabetes Education in the Real World: An Overview of Guidelines and Delivery Models. *Curr Diab Rep* 2019; 19(10):103.
379. Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014; 37(1):9–16.
380. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et. al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353(25):2643–53.
381. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et. al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch. Intern Med* 2009; 169(14):1307–16.
382. Nathanson D, Svensson A-M, Miftaraj M, et. al. Effect of flash glucose monitoring in adults with type 1 diabetes: A nationwide, longitudinal observational study of 14,372 flash users compared with 7691 glucose sensor naive controls. *Diabetologia* 2021; 64(7):1595–603.
383. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management; 2015 [cited 2017 Apr 22]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17>.
384. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Low Blood Glucose (Hypoglycemia); 2016. Available from: <http://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing-problems/low-blood-glucose-hypoglycemia>.
385. Nefs G, Hendrieckx C, Reddy P, et. al. Comorbid elevated symptoms of anxiety and depression in adults with type 1 or type 2 diabetes: Results from the International Diabetes MILES Study. *J Diabetes Complicat* 2019; 33(8):523–9.
386. Nielsen S, Emborg C, Mølbak A-G. Mortality in concurrent type 1 diabetes and anorexia nervosa. *Diabetes Care* 2002; 25(2):309–12.
387. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme. Qualitätssicherungsbericht 2014. Disease-Management-Programme in Nordrhein. Brustkrebs, Diabetes mellitus Typ 1/Typ 2, Koronare Herzkrankheit, Asthma/COPD; 2014. Available from: https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp14.pdf [cited 2017 Sep 23].

388. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme. Qualitätsbericht 2019. Disease-Management-Programme in Nordrhein; 2019. Available from: https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/print/berichte/dmp-berichte/qualbe_dmp19.pdf [cited 2023 Jul 13].
389. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme. Qualitätsbericht 2021: Disease-Management-Programme in Nordrhein; 2021. Available from: <https://kgnw.de/service/dmp/dmp-nordrhein-qualitaetsbericht-2021> [cited 2023 Aug 15].
390. Nosek L, Coester H-V, Roepstorff C, et. al. Glucose-Lowering Effect of Insulin Degludec is Independent of Subcutaneous Injection Region. *Clin Drug Investig* 2014; 34(9):673–9.
391. Nouwen A, Adriaanse MC, van Dam K, et. al. Longitudinal associations between depression and diabetes complications: A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2019; 36(12):1562–72.
392. Nyenwe EA, Kitabchi AE. Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94(3):340–51.
393. Ojo AO, Meier-Kriesche H-U, Arndorfer JA, et. al. Long-term benefit of kidney-pancreas transplants in type 1 diabetics. *Transplant. Proc* 2001; 33(1-2):1670–2.
394. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et. al. Intensive versus intermediate glucose control in surgical intensive care unit patients. *Diabetes Care* 2014; 37(6):1516–24.
395. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, et. al. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: Meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens* 2013; 31(3):455-67; discussion 467-8.
396. Orchard TJ, Secrest AM, Miller RG, et. al. 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(11):2312–9.
397. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, et. al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science* 1983; 222(4630):1337–9.
398. Pan A, Wang Y, Talaei M, et. al. Relation of Smoking With Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Circulation* 2015; 132(19):1795–804.
399. Pańkowska E, Szypowska A, Lipka M, et. al. Application of novel dual wave meal bolus and its impact on glycated hemoglobin A1c level in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(5):298–303.
400. Parhofer KG, Birkenfeld AL, Krone W, et. al. Lipidtherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus – Eine gemeinsame Stellungnahme der Kommission Fettstoffwechsel sowie der AG Herz und Diabetes der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Sektion Diabetes, Adipositas und Stoffwechsel der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), der AG Herz und Diabetes der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der gemeinsamen AG Herz – Hormone – Diabetes der DGK, DGE und DDG. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2022; 17(S 02):S316-S322.
401. Partridge H, Perkins B, Mathieu S, et. al. Clinical recommendations in the management of the patient with type 1 diabetes on insulin pump therapy in the perioperative period: a primer for the anaesthetist. *Br J Anaesth* 2016; 116(1):18–26.
402. Patel SK, Ma CS, Furlanos S, et. al. Autoantibody-Negative Type 1 Diabetes: A Neglected Subtype. *Trends Endocrinol Metab* 2021; 32(5):295–305.
403. Paty BW, Lanz K, Kendall DM, et. al. Restored hypoglycemic counterregulation is stable in successful pancreas transplant recipients for up to 19 years after transplantation. *Transplantation* 2001; 72(6):1103–7.
404. Pavlovic MD, Milenkovic T, Dinic M, et. al. The prevalence of cutaneous manifestations in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(8):1964–7.
405. Pease A, Lo C, Earnest A, et. al. The Efficacy of Technology in Type 1 Diabetes: A Systematic Review, Network Meta-analysis, and Narrative Synthesis. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22(5):411–21.
406. Pease A, Lo C, Earnest A, et. al. Time in Range for Multiple Technologies in Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Diabetes Care* 2020; 43(8):1967–75.
407. Pedersen-Bjergaard U. Severe hypoglycaemia in type 1 diabetes: impact of the renin-angiotensin system and other risk factors. *Dan. Med Bull.* 2009; 56(4):193–207.
408. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, et. al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: Influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res. Rev* 2004; 20(6):479–86.
409. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B. Recall of severe hypoglycaemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res. Rev* 2003; 19(3):232–40.
410. Perkins BA, Cherney DZI, Partridge H, et. al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and glycemic control in type 1 diabetes: results of an 8-week open-label proof-of-concept trial. *Diabetes Care* 2014; 37(5):1480–3.
411. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, et. al. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(22):2143–52.
412. Petrak F, Meier JJ, Albus C, et. al. Motivation und Diabetes – Zeit für einen Paradigmenwechsel?: – Ein Positionspapier – . *Diabetologie und Stoffwechsel* 2019; 14(03):193–203.
413. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et. al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(8):597–609.
414. Pfohl. Diabetes, Sport und Reisen. In: Schatz H, Hg., editors. *Diabetologie kompakt: Grundlagen und Praxis*. 4., erweiterte und aktualisierte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006.

415. Pfützner A, Jensch H, Cardinal C, et. al. Laboratory Protocol and Pilot Results for Dynamic Interference Testing of Continuous Glucose Monitoring Sensors. *J Diabetes Sci Technol* 2022;19322968221095573.
416. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011; 343:d3805.
417. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet. Med* 2008; 25(7):765–74.
418. Pieri BA, Bergin-Cartwright GAI, Simpson A, et. al. Symptoms of Anxiety and Depression Are Independently Associated With Impaired Awareness of Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2022; 45(10):2456–60.
419. Plank J, Köhler G, Rakovac I, et. al. Long-term evaluation of a structured outpatient education programme for intensified insulin therapy in patients with Type 1 diabetes: A 12-year follow-up. *Diabetologia* 2004; 47(8):1370–5.
420. Polonsky WH, Fisher L, Earles J, et. al. Assessing psychosocial distress in diabetes: Development of the diabetes distress scale. *Diabetes Care* 2005; 28(3):626–31.
421. Polonsky WH, Hessler D. What are the quality of life-related benefits and losses associated with real-time continuous glucose monitoring? A survey of current users. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(4):295–301.
422. Polonsky WH, Hessler D, Ruedy KJ, et. al. The Impact of Continuous Glucose Monitoring on Markers of Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes: Further Findings From the DIAMOND Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2017; 40(6):736–41.
423. Pontiroli AE, Ceriani V. Intranasal glucagon for hypoglycaemia in diabetic patients. An old dream is becoming reality? *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(8):1812–6.
424. Posselt AM, Bellin MD, Tavakol M, et. al. Islet Transplantation in Type 1 Diabetics Using an Immunosuppressive Protocol Based on the Anti-LFA-1 Antibody Efalizumab. *American Journal of Transplantation* 2010; 10(8):1870–80.
425. Powers MA, Richter SA, Ackard DM, et. al. Diabetes Distress Among Persons With Type 1 Diabetes. *Diabetes Educ.* 2017; 43(1):105–13.
426. Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtson I, et. al. Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabet. Med* 1991; 8(3):217–22.
427. Pratley RE, Kanapka LG, Rickels MR, et. al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 323(23):2397–406.
428. Prigge R, Wild SH, Jackson CA. Depression, diabetes, comorbid depression and diabetes and risk of all-cause and cause-specific mortality: A prospective cohort study. *Diabetologia* 2022; 65(9):1450–60.
429. Purnell JQ, Braffett BH, Zinman B, et. al. Impact of Excessive Weight Gain on Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: Results From the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes Care* 2017; 40(12):1756–62.
430. Quinn K, Hudson P, Dunning T. Diabetes management in patients receiving palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32(3):275–86.
431. Ramos M, Khalpey Z, Lipsitz S, et. al. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery. *Ann Surg* 2008; 248(4):585–91.
432. Ramzy A, Thompson DM, Ward-Hartstonge KA, et. al. Implanted pluripotent stem-cell-derived pancreatic endoderm cells secrete glucose-responsive C-peptide in patients with type 1 diabetes. *Cell Stem Cell* 2021; 28(12):2047-2061.e5.
433. Raucoules-Aimé M, Roussel LJ, Rossi D, et. al. Effect of severity of surgery on metabolic control and insulin requirements in insulin-dependent diabetic patients. *Br J Anaesth* 1995; 74(2):231–3.
434. Rave K, Heinemann L, Puhl L, et. al. Premixed formulations of insulin lispro. Activity profiles in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22(5):865–6.
435. Rave K, Klein O, Frick AD, et. al. Advantage of premeal-injected insulin glulisine compared with regular human insulin in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(8):1812–7.
436. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et. al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 376(15):1407–18.
437. Rawshani A, Rawshani A, Sattar N, et. al. Relative Prognostic Importance and Optimal Levels of Risk Factors for Mortality and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019; 139(16):1900–12.
438. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et. al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: A nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018; 392(10146):477–86.
439. Raz I, Avron A, Tamir M, et. al. Treatment of new-onset type 1 diabetes with peptide DiaPep277 is safe and associated with preserved beta-cell function: extension of a randomized, double-blind, phase II trial. *Diabetes Metab Res. Rev* 2007; 23(4):292–8.
440. Redelmeier DA, Kenshole AB, Ray JG. Motor vehicle crashes in diabetic patients with tight glycemic control: A population-based case control analysis. *PLoS Med* 2009; 6(12):e1000192.
441. Rees K, Takeda A, Martin N, et. al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 3(3):CD009825.
442. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, et. al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care* 2004; 27(11):2590–6.

443. Rickels MR, Fuller C, Dalton-Bakes C, et. al. Restoration of Glucose Counterregulation by Islet Transplantation in Long-standing Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2015; 64(5):1713–8.
444. Rickels MR, Stock PG, Koning EJP de, et. al. Defining outcomes for β -cell replacement therapy in the treatment of diabetes: A consensus report on the Igls criteria from the IPITA/EPITA opinion leaders workshop. *Transpl Int* 2018; 31(4):343–52.
445. Robert Koch-Institut. RKI - Nationale Diabetes Surveillance - Nationale Diabetes-Surveillance am Robert Koch-Institut; 2022. Available from: <https://diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/DE/startseite/startseite-node.html> [cited 2023 Jul 13].
446. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19(S3):S25–S37.
447. Rosenbauer J, Neu A, Rothe U, et. al. Types of diabetes are not limited to age groups: Type 1 diabetes in adults and type 2 diabetes in children and adolescents. *J Health Monit* 2019; 4(2):29–49.
448. Roussel R, Riveline J-P, Vicaut E, et. al. Important Drop in Rate of Acute Diabetes Complications in People With Type 1 or Type 2 Diabetes After Initiation of Flash Glucose Monitoring in France: The RELIEF Study. *Diabetes Care* 2021; 44(6):1368–76.
449. Roy T, Lloyd CE, Pouwer F, et. al. Screening tools used for measuring depression among people with Type 1 and Type 2 diabetes: A systematic review. *Diabet Med* 2012; 29(2):164–75.
450. Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, et. al. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6(6):CD010137.
451. Ryan EA, Lakey JRT, Paty BW, et. al. Successful Islet Transplantation: Continued Insulin Reserve Provides Long-Term Glycemic Control. *Diabetes* 2002; 51(7):2148–57.
452. Rydén A, Sörstadius E, Bergenheim K, et. al. The Humanistic Burden of Type 1 Diabetes Mellitus in Europe: Examining Health Outcomes and the Role of Complications. *PLoS One* 2016; 11(11):e0164977.
453. Sadhu AR, Patham B, Vadhariya A, et. al. Outcomes of "Real-World" Insulin Strategies in the Management of Hospital Hyperglycemia. *J Endocr Soc* 2021; 5(8):bvab101.
454. Sämann A, Mühlhauser I, Bender R, et. al. Glycaemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible, intensive insulin therapy to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: a prospective implementation study. *Diabetologia* 2005; 48(10):1965–70.
455. Sanches ACC, Correr CJ, Venson R, et. al. Insulin analogues versus human insulin in type 1 diabetes: Direct and indirect meta-analyses of efficacy and safety. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2013; 49(3):501–9.
456. Sane T, Koivisto VA, Nikkanen P, et. al. Adjustment of insulin doses of diabetic patients during long distance flights. *BMJ* 1990; 301(6749):421–2.
457. Schachinger H, Hegar K, Hermanns N, et. al. Randomized controlled clinical trial of Blood Glucose Awareness Training (BGAT III) in Switzerland and Germany. *J Behav Med* 2005; 28(6):587–94.
458. Scheen AJ, Letiexhe MR, Lefebvre PJ. Minimal influence of the time interval between injection of regular insulin and food intake on blood glucose control of type 1 diabetic patients on a basal-bolus insulin scheme. *Diabetes Metab* 1999; 25(2):157–62.
459. Schellhaas B, Haak T. Diabetische Ketoazidose – erkennen, behandeln, vermeiden. *Diabetologie* 2022; 18(5):669–76.
460. Schloot NC, Meierhoff G, Lengyel C, et. al. Effect of heat shock protein peptide DiaPep277 on beta-cell function in paediatric and adult patients with recent-onset diabetes mellitus type 1: two prospective, randomized, double-blind phase II trials. *Diabetes Metab Res. Rev* 2007; 23(4):276–85.
461. Schlosser M, Mueller PW, Torn C, et. al. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for insulin autoantibodies. *Diabetologia* 2010; 53(12):2611–20.
462. Schlüter S, Deiss D, Gehr B, et. al. Glucose Measurement and Control in Patients with Type 1 or Type 2 Diabetes. *Exp. Clin Endocrinol. Diabetes* 2022; 130(S 01):S19–S38.
463. Schlüter S, Freckmann G, Heinemann L, et. al. Evaluation of the SPECTRUM training programme for real-time continuous glucose monitoring: A real-world multicentre prospective study in 120 adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2021; 38(2):e14467.
464. Schlüter S, Freckmann G, Heinemann L, et. al. Evaluation of the SPECTRUM training programme for real-time continuous glucose monitoring: A real-world multicentre prospective study in 120 adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2021; 38(2):e14467.
465. Schmidt CB, van Loon BJP, Vergouwen ACM, et. al. Systematic review and meta-analysis of psychological interventions in people with diabetes and elevated diabetes-distress. *Diabet Med* 2018.
466. Schmidt S, Christensen MB, Serifovski N, et. al. Low versus high carbohydrate diet in type 1 diabetes: A 12-week randomized open-label crossover study. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(7):1680–8.
467. Schmitt A, Bendig E, Baumeister H, et. al. Associations of depression and diabetes distress with self-management behavior and glycemic control. *Health Psychol* 2021; 40(2):113–24.
468. Sch Mülling RM, Pfohl M, Renn W, et. al. Flugreisen trotz Diabetes? Der Einfluß einer westlichen und östlichen Zeitverschiebung auf den Rhythmus zirkadianer Hormone und die Stoffwechseleinstellung von Typ I-Diabetikern. *Z Allg Med* 1995; 71:212–25.
469. Schram MT, Baan CA, Pouwer F. Depression and quality of life in patients with diabetes: A systematic review from the European depression in diabetes (EDID) research consortium. *Curr Diabetes Rev* 2009; 5(2):112–9.

470. Segal R, Facchetti R, Bombelli M, et. al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: Follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111(14):1777–83.
471. Seisa MO, Saadi S, Nayfeh T, et. al. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guideline for the Management of Hyperglycemia in Adults Hospitalized for Noncritical Illness or Undergoing Elective Surgical Procedures. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(8):2139–47.
472. Seissler J, Scherbaum WA. Autoimmune diagnostics in diabetes mellitus. *Clin Chem. Lab Med* 2006; 44(2):133–7.
473. SENCE Study Group. A Randomized Clinical Trial Assessing Continuous Glucose Monitoring (CGM) Use With Standardized Education With or Without a Family Behavioral Intervention Compared With Fingerstick Blood Glucose Monitoring in Very Young Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2021; 44(2):464–72.
474. Sengbusch S von, Biester T. Telemedizin in der Diabetologie 2022 – wo steht sie? *Diabetologie* 2023; 19(1):1–3.
475. Serés-Noriega T, Giménez M, Perea V, et. al. Use of the Steno T1 Risk Engine Identifies Preclinical Atherosclerosis Better Than Use of ESC/EASD-2019 in Adult Subjects With Type 1 Diabetes at High Risk. *Diabetes Care* 2022; 45(10):2412–21.
476. Setji T, Hopkins TJ, Jimenez M, et. al. Rationalization, Development, and Implementation of a Preoperative Diabetes Optimization Program Designed to Improve Perioperative Outcomes and Reduce Cost. *Diabetes Spectr* 2017; 30(3):217–23.
477. Shah VN, Grimsman JM, Foster NC, et. al. Undertreatment of cardiovascular risk factors in the type 1 diabetes exchange clinic network (United States) and the prospective diabetes follow-up (Germany/Austria) registries. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(9):1577–85.
478. Shapiro AJ, Lakey JRT, Ryan EA, et. al. Islet Transplantation in Seven Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using a Glucocorticoid-Free Immunosuppressive Regimen. *N Engl J Med* 2000; 343(4):230–8.
479. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et. al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(13):1318–30.
480. Shapiro AMJ, Thompson D, Donner TW, et. al. Insulin expression and C-peptide in type 1 diabetes subjects implanted with stem cell-derived pancreatic endoderm cells in an encapsulation device. *Cell Rep Med* 2021; 2(12):100466.
481. Sheldon B, Russell-Jones D, Wright J. Insulin analogues: an example of applied medical science. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(1):5–19.
482. Shiramoto M, Eto T, Irie S, et. al. Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. *Diabetes Obes. Metab* 2015; 17(3):254–60.
483. Shomali ME, Herr DL, Hill PC, et. al. Conversion from intravenous insulin to subcutaneous insulin after cardiovascular surgery: Transition to target study. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(2):121–6.
484. Silva JD, Lepore G, Battelino T, et. al. Real-World Performance of the MiniMed™ 780G System: First Report of Outcomes from 4120 Users. *Diabetes Technol Ther* 2022; 24(2):113–9.
485. Singh SR, Ahmad F, Lal A, et. al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180(4):385–97.
486. Skinner TC, Joensen L, Parkin T. Twenty-five years of diabetes distress research. *Diabet Med* 2020; 37(3):393–400.
487. Smith DM, Donnelly PJ, Howe J, et. al. A qualitative interview study of people living with well-controlled Type 1 diabetes. *Psychol Health* 2018; 33(7):872–87.
488. Snoek FJ, Bremner MA, Hermanns N. Constructs of depression and distress in diabetes: Time for an appraisal. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(6):450–60.
489. Sollinger HW, Odorico JS, Becker YT, et. al. One Thousand Simultaneous Pancreas-Kidney Transplants at a Single Center With 22-Year Follow-Up. *Ann. Surg.* 2009; 250:618–30.
490. Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ, et. al. Experience With 500 Simultaneous Pancreas-Kidney Transplants. *Ann Surg* 1998; 228(3):284–96.
491. Stacey D, Légaré F, Lewis K, et. al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4(4):CD001431.
492. Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, et. al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ* 2015; 350:h3234.
493. Sterner Isaksson S, Bensow Bacos M, Eliasson B, et. al. Effects of nutrition education using a food-based approach, carbohydrate counting or routine care in type 1 diabetes: 12 months prospective randomized trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021; 9(1).
494. Stork AD, van Haeften TW, Veneman TF. Diabetes and driving: Desired data, research methods and their pitfalls, current knowledge, and future research. *Diabetes Care* 2006; 29(8):1942–9.
495. Studer C, Sankou W, Penforis A, et. al. Efficacy and safety of an insulin infusion protocol during and after cardiac surgery. *Diabetes Metab* 2010; 36(1):71–8.
496. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, et. al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 2001; 233(4):463–501.
497. Swinnen SG, Mullins P, Miller M, et. al. Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. *Diabetologia* 2009; 52(1):38–41.
498. Szmilowicz ED, Aleppo G. Interferent Effect of Hydroxyurea on Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2021; 44(5):e89–e90.

499. Szwarcbard N, Villani M, Earnest A, et. al. The association of smoking status with glycemic control, metabolic profile and diabetic complications- Results of the Australian National Diabetes Audit (ANDA). *J Diabetes Complicat* 2020; 34(9):107626.
500. Tamás G, Marre M, Astorga R, et. al. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54(2):105–14.
501. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et. al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(14):1464–76.
502. Tandon S, Ayis S, Hopkins D, et. al. The impact of pharmacological and lifestyle interventions on body weight in people with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23(2):350–62.
503. Tanenbaum ML, Hanes SJ, Miller KM, et. al. Diabetes Device Use in Adults With Type 1 Diabetes: Barriers to Uptake and Potential Intervention Targets. *Diabetes Care* 2017; 40(2):181–7.
504. Tanenbaum ML, Messer LH, Wu CA, et. al. Help when you need it: Perspectives of adults with T1D on the support and training they would have wanted when starting CGM. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 180:109048.
505. Tanenbaum ML, Zaharieva DP, Addala A, et. al. 'I was ready for it at the beginning': Parent experiences with early introduction of continuous glucose monitoring following their child's Type 1 diabetes diagnosis. *Diabet Med* 2021; 38(8):e14567.
506. Taylor EP, Crawford JR, Gold AE. Design and development of a scale measuring fear of complications in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21(3):264–70.
507. Tecce N, Masulli M, Palmisano L, et. al. Performance of 2019 ESC risk classification and the Steno type 1 risk engine in predicting cardiovascular events in adults with type 1 diabetes: A retrospective study. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 190:110001.
508. Tellez SE, Hornung LN, Courter JD, et. al. Inaccurate Glucose Sensor Values After Hydroxyurea Administration. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23(6):443–51.
509. ter Braak EW, Appelman AM, van de Laak M, et. al. Clinical characteristics of type 1 diabetic patients with and without severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2000; 23(10):1467–71.
510. Thackrey E, Chen J, Martino C-R, et. al. The effects of diet on weight and metabolic outcomes in patients with double diabetes: A systematic review. *Nutrition* 2022; 94:111536.
511. Thomas MG, Avari P, Godsland IF, et. al. Optimizing type 1 diabetes after multiple daily injections and capillary blood monitoring: Pump or sensor first? A meta-analysis using pooled differences in outcome measures. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23(11):2521–8.
512. Thomas NJ, Lynam AL, Hill AV, et. al. Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30 years of age and is commonly treated as type 2 diabetes. *Diabetologia* 2019; 62(7):1167–72.
513. Thompson DM, Begg IS, Harris C, et. al. Reduced progression of diabetic retinopathy after islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation* 2008; 85(10):1400–5.
514. Thompson DM, Meloche M, Ao Z, et. al. Reduced progression of diabetic microvascular complications with islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation* 2011; 91(3):373–8.
515. Thorell A, Nygren J, Hirshman MF, et. al. Surgery-induced insulin resistance in human patients: Relation to glucose transport and utilization. *Am J Physiol* 1999; 276(4):E754–61.
516. Thurm. U, Gehr. B, Holder. M, et. al. Continuous glucose monitoring: A training and treatment program for all age groups. *International Diabetes Nursing* 2017; (4):26–31.
517. Törn C, Mueller PW, Schlosser M, et. al. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2. *Diabetologia* 2008; 51(5):846–52.
518. Torres Roldan VD, Urtecho M, Nayfeh T, et. al. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Guidelines: Management of Diabetes and High Risk of Hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108(3):592–603.
519. Trout KK, Rickels MR, Schutta MH, et. al. Menstrual cycle effects on insulin sensitivity in women with type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9(2):176–82.
520. Tumminia A, Crimi S, Sciacca L, et. al. Efficacy of real-time continuous glucose monitoring on glycaemic control and glucose variability in type 1 diabetic patients treated with either insulin pumps or multiple insulin injection therapy: a randomized controlled crossover trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; 31(1):61–8.
521. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, et. al. The many faces of diabetes: A disease with increasing heterogeneity. *The Lancet* 2014; 383(9922):1084–94.
522. Turner R, Stratton I, Horton V, et. al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1997; 350(9087):1288–93.
523. Tyndall V, Stimson RH, Zammit NN, et. al. Marked improvement in HbA1c following commencement of flash glucose monitoring in people with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2019; 62(8):1349–56.
524. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, et. al. Randomized Controlled Trial of Intensive Versus Conservative Glucose Control in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: GLUCO-CABG Trial. *Diabetes Care* 2015; 38(9):1665–72.
525. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12(4):222–32.

526. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, et. al. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004; 27(8):1873–8.
527. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, et. al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2009; 32(7):1164–9.
528. Umpierrez GE, Latif K, Stoever J, et. al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am. J. Med.* 2004; 117(5):291–6.
529. Underwood P, Askari R, Hurwitz S, et. al. Preoperative A1C and clinical outcomes in patients with diabetes undergoing major noncardiac surgical procedures. *Diabetes Care* 2014; 37(3):611–6.
530. van Beers CAJ, DeVries JH. Continuous Glucose Monitoring: Impact on Hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol* 2016; 10(6):1251–8.
531. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et. al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345(19):1359–67.
532. van den Boom W, Schroeder RA, Manning MW, et. al. Effect of A1C and Glucose on Postoperative Mortality in Noncardiac and Cardiac Surgeries. *Diabetes Care* 2018; 41(4):782–8.
533. van Duinkerken E, Snoek FJ, Wit M de. The cognitive and psychological effects of living with type 1 diabetes: A narrative review. *Diabet Med* 2020; 37(4):555–63.
534. van Zyl DG, Rheeder P, Delport E. Fluid management in diabetic-acidosis--Ringer's lactate versus normal saline: A randomized controlled trial. *QJM* 2012; 105(4):337–43.
535. Vardar B, Kizilci S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77(2):231–6.
536. Vardi M, Jacobson E, Nini A, et. al. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3):CD006297.
537. Vaz EC, Porfírio GJM, Nunes HRdC, et. al. Effectiveness and safety of carbohydrate counting in the management of adult patients with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Arch Endocrinol Metab* 2018; 62(3):337–45.
538. Venstrom JM, McBride MA, Rother KI, et. al. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. *JAMA* 2003; 290(21):2817–23.
539. Viallon A, Zeni F, Lafond P, et. al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* 1999; 27(12):2690–3.
540. Vigersky RA. The benefits, limitations, and cost-effectiveness of advanced technologies in the management of patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9(2):320–30.
541. Vignesh JP, Mohan V. Hypoglycaemia unawareness. *J Assoc. Physicians India* 2004; 52:727–32.
542. Visser MM, Charleer S, Fieuws S, et. al. Comparing real-time and intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes (ALERTT1): A 6-month, prospective, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2021; 397(10291):2275–83.
543. Visser MM, Charleer S, Fieuws S, et. al. Effect of switching from intermittently scanned to real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes: 24-month results from the randomised ALERTT1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11(2):96–108.
544. Vistisen D, Andersen GS, Hansen CS, et. al. Prediction of First Cardiovascular Disease Event in Type 1 Diabetes Mellitus: The Steno Type 1 Risk Engine. *Circulation* 2016; 133(11):1058–66.
545. Vujosevic S, Aldington SJ, Silva P, et. al. Screening for diabetic retinopathy: New perspectives and challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(4):337–47.
546. Wai PY, Sollinger HW. Long-term outcomes after simultaneous pancreas–kidney transplant. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2011; 16(1):128–34.
547. Waldhäusl W, Bratusch-Marrain P, Gasic S, et. al. Insulin production rate following glucose ingestion estimated by splanchnic C-peptide output in normal man. *Diabetologia* 1979; 17(4):221–7.
548. Walter M, Philotheou A, Bonnici F, et. al. No effect of the altered peptide ligand NBI-6024 on beta-cell residual function and insulin needs in new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(11):2036–40.
549. Wang B, An X, Shi X, et. al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Suicide risk in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2017; 177(4):R169-R181.
550. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993; 341(8856):1306–9.
551. Wang W, Gao Y, Chen D, et. al. Efficacy and safety of incretin-based drugs in patients with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 129:213–23.
552. Wang W, Liu H, Xiao S, et. al. Effects of Insulin Plus Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) in Treating Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther* 2017; 8(4):727–38.
553. Warncke K, Frohlich-Reiterer EE, Thon A, et. al. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care* 2010; 33(9):2010–2.
554. Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. *Diabetes Care* 2014; 37(4):1048–51.

555. Weitgasser R, Ciardi C, Traub J, et. al. Diabeteschulung und -beratung bei Erwachsenen mit Diabetes (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr* 2023; 135(Suppl 1):137–42.
556. Welch GW, Jacobson AM, Polonsky WH. The Problem Areas in Diabetes Scale. An evaluation of its clinical utility. *Diabetes Care* 1997; 20(5):760–6.
557. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et. al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U. S. A* 2007; 104(43):17040–5.
558. Weyer C, Heise T, Heinemann L. Insulin Aspart in a 30/70 Premixed Formulation: Pharmacodynamic properties of a rapid-acting insulin analog in stable mixture. *Diabetes Care* 1997; 20(10):1612–4.
559. White NH, Sun W, Cleary PA, et. al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126(12):1707–15.
560. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(8):933–44.
561. Wiest-Ladenburger U, Hartmann R, Hartmann U, et. al. Combined analysis and single-step detection of GAD65 and IA2 autoantibodies in IDDM can replace the histochemical islet cell antibody test. *Diabetes* 1997; 46(4):565–71.
562. Wild D, Maltzahn R von, Brohan E, et. al. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient Educ Couns* 2007; 68(1):10–5.
563. Williams KV, Erbey JR, Becker D, et. al. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes* 2000; 49(4):626–32.
564. Wiseman AC, Huang E, Kamgar M, et. al. The impact of pre-transplant dialysis on simultaneous pancreas-kidney versus living donor kidney transplant outcomes: A Single Institution Experience. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(4):1047–58.
565. Wit M de, Trief PM, Huber JW, et. al. State of the art: Understanding and integration of the social context in diabetes care. *Diabet Med* 2020; 37(3):473–82.
566. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, et. al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology* 2018; 125(10):1608–22.
567. Woodworth JR, Howey DC, Bowsheer RR, et. al. Comparative pharmacokinetics and glucodynamics of two human insulin mixtures. 70/30 and 50/50 insulin mixtures. *Diabetes Care* 1994; 17(5):366–71.
568. World Health Organization (WHO). Programme on mental health: WHOQOL user manual, 2012 revision; 2012. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-HSI-Rev.2012-3> [cited 2023 Aug 18].
569. World Health Organization (WHO). Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases, 2013–2020. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.
570. World Health Organization (WHO), Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), WHO-Kooperationszentrum für das System Internationaler Klassifikationen. Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF). Geneva: WHO; 2005.
571. Wright JJ, Williams AJ, Friedman SB, et. al. Accuracy of Continuous Glucose Monitors for Inpatient Diabetes Management. *J Diabetes Sci Technol* 2022:19322968221076562.
572. Wutte A, Plank J, Sinner F. Dose-response relationship and within-subject variability of insulin detemir and NPH insulin in subjects with Type 1 diabetes. *Diabetes*. *Diabetes* 2004; 53(Suppl. 2):A152.
573. Xu L, Wang W, Song W. A combination of metformin and insulin improve cardiovascular and cerebrovascular risk factors in individuals with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 191:110073.
574. Yeoh E, Choudhary P, Nwokolo M, et. al. Interventions That Restore Awareness of Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* 2015; 38(8):1592–609.
575. Yoo JH, Kim G, Lee HJ, et. al. Effect of structured individualized education on continuous glucose monitoring use in poorly controlled patients with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 184:109209.
576. Yosipovitch G, Hodak E, Vardi P, et. al. The prevalence of cutaneous manifestations in IDDM patients and their association with diabetes risk factors and microvascular complications. *Diabetes Care* 1998; 21(4):506–9.
577. Yu S, Varughese B, Li Z, et. al. Healthcare Resource Waste Associated with Patient Nonadherence and Early Discontinuation of Traditional Continuous Glucose Monitoring in Real-World Settings: A Multicountry Analysis. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20(6):420–7.