

Diabetologie und Stoffwechsel

Supplement

S2

Oktober 2021
Seite S91–S434
16. Jahrgang

This journal is listed in
Science Citation Index,
EMBASE and SCOPUS

Offizielles Organ
der Deutschen
Diabetes Gesellschaft

DDG Deutsche
Diabetes
Gesellschaft

PRAXISEMPFEHLUNGEN DDG

CLINICAL PRACTICE RECOMMENDATIONS

**Praxisempfehlungen
der Deutschen
Diabetes Gesellschaft**

*Herausgegeben von
M. Kellerer
im Auftrag der DDG*

▪ Aktualisierte Version 2021



Thieme

Therapie des Typ-1-Diabetes

Kurzfassung der S3-Leitlinie (AWMF-Registernummer: 057-013; 2. Auflage)

Autoren

Thomas Haak¹, Stefan Gözl², Andreas Fritsche³, Martin Füchtenbusch⁴, Thorsten Siegmund⁵, Elisabeth Schnellbacher⁶, Harald H. Klein⁷, Til Uebel⁸, Diana Droßel⁹

Institute

- 1 Diabetes-Klinik Bad Mergentheim
- 2 Diabetesschwerpunktpraxis Esslingen
- 3 Innere Medizin IV, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Tübingen
- 4 Diabeteszentrum am Marienplatz München
- 5 Isarklinikum München
- 6 Birkenfeld
- 7 Medizinische Universitätsklinik I – Allgemeine Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie, Gastroenterologie und Hepatologie, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil
- 8 prima-diab Praxis Dres. Uebel/Nittka/Mayer/Merkle, Ittlingen
- 9 Eschweiler

Bibliografie

Diabetologie 2021; 16 (Suppl 2): S142–S153

DOI 10.1055/a-1515-8682

ISSN 1861-9002

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Zitierweise für diesen Artikel Diabetologie 2021; 16 (Suppl 2): S142–S153. DOI:10.1055/a-1515-8682

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Haak T, Gözl S, Fritsche A, et al. Therapie des Typ1-Diabetes. Diabetologie 2020; 15 (Suppl 1): S40–S50. DOI: 10.1055/a-1193-3724

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Thomas Haak
Diabetes Zentrum Mergentheim
Theodor-Klotzbücher-Str. 12, 97980 Bad Mergentheim, Deutschland
haak@diabetes-zentrum.de

Aktualisierungshinweis

Die DDG-Praxisempfehlungen werden regelmäßig zur zweiten Jahreshälfte aktualisiert. Bitte stellen Sie sicher, dass Sie jeweils die neueste Version lesen und zitieren.

INHALTLICHE ÄNDERUNGEN GEGENÜBER DER VORJAHRESFASSUNG

Änderung 1: Behandlung der schweren Hypoglykämie durch Glucagon

Begründung: Intranasale Gabe mittels Nasenpulver

Stützende Quellenangabe: Fachinformation Baqsimi

Adressaten und Ziele

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

- niedergelassene Diabetologen,
- Allgemeinärzte und Internisten,
- im Krankenhaus tätige Ärzte (Diabetesspezialisten, Anästhesisten, Chirurgen, Radiologen),

- Pflegende (im OP-Bereich, auf den Stationen oder im Bereich der Diagnostik) und
- ambulant oder stationär tätige Diabetesberater/-innen und weitere Berufsgruppen in der Diabetologie.

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

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

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

- die adäquate Schulung von Menschen mit Typ-1-Diabetes besonders im ambulanten Bereich stärker zu verankern.

Definition und Klassifikation des Typ-1-Diabetes

Derzeit werden bei der Erkrankung „Diabetes mellitus“ entsprechend der Amerikanischen Diabetesgesellschaft ADA [1] 4 Hauptkategorien (Typen) unterschieden (ätiologische Klassifikation):

- Typ-1-Diabetes (infolge einer autoimmunen Beta-Zell-Destruktion, die in der Regel zu einem absoluten Insulinmangel führt) Subform: idiopathisch;
- Typ-2-Diabetes (aufgrund eines progressiven Verlusts der Insulinsekretion der Beta-Zelle, häufig vor dem Hintergrund einer Insulinresistenz);
- andere spezifische Diabetestypen (Subtypen A: genetische Defekte der Beta-Zell-Funktion; B: genetische Defekte der Insulinwirkung; C: Erkrankung des exokrinen Pankreas, D: Diabetes infolge Endokrinopathien; E: medikamenten- oder chemikalieninduziert; F: Diabetes infolge Infektionen; G: seltene Formen des immunvermittelten Diabetes; H: andere, gelegentlich mit Diabetes assoziierte genetische Syndrome);
- Gestationsdiabetes (erstmals in der Schwangerschaft mit einem 75 g oralen Glukosetoleranztest diagnostizierte Glukosetoleranzstörung).

Der Typ-1-Diabetes tritt bevorzugt in jüngeren Lebensjahren auf, kann sich jedoch auch im späteren Lebensalter manifestieren. Auch heute noch sieht man bei Diagnosestellung des Typ-1-Diabetes in etwa 15–30 % eine schwere, bis zu Bewusstseinsverlust reichende ketoazidotische Stoffwechselentgleisung [2].

Innerhalb der Kategorie „Typ-1-Diabetes“ werden gegenwärtig 2 Subtypen unterschieden: die immunologisch vermittelte Form und die idiopathische Form.

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 [3–8]:

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

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

Idiopathischer Typ-1-Diabetes

Patienten mit idiopathischem Typ-1-Diabetes haben einen permanenten Insulinmangel, neigen zu wiederholten Episoden einer Ketoazidose und sind autoantikörpernegativ, 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 afrikanischem Hintergrund auf [9].¹

Therapieziele

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

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

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

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes sollte ein HbA _{1c} -Wert ≤ 7,5 % (≤ 58 mmol/mol) angestrebt werden, solange keine problematischen Hypoglykämien auftreten. [10, 11]	B
Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes kann auch ein HbA _{1c} -Wert ≤ 6,5 % (≤ 48 mmol/mol) angestrebt werden, wenn ein niedriges intrinsisches Hypoglykämierisiko besteht (z. B. neu manifestierter Typ-1-Diabetes, stabil geringe glykämische Variabilität). [10, 11] (starker Konsens)	O
Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes sollte ein weniger strenger HbA _{1c} -Wert < 8,5 % (69 mmol/mol) angestrebt werden, wenn die Therapiesicherheit nicht gewährleistet werden kann, gehäuft schwere Hypoglykämien aufgetreten sind, extensive Komorbiditäten oder fortgeschrittene makrovaskuläre Komplikationen vorliegen. [10, 11] (starker Konsens)	B

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

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes ist ab einem HbA _{1c} -Wert > 9 % (75 mmol/mol) von Symptomen der Polyurie und einem deutlich gesteigerten Risiko für Folgeerkrankungen auszugehen. Expertenkonsens (starker Konsens)	Statement
Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und schweren Hypoglykämien in den letzten Monaten sollte eine Anhebung des HbA _{1c} -Ziels erfolgen. [12–14] (starker Konsens)	B
Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und geringer Lebenserwartung oder bedeutenden Komorbiditäten kann eine Anhebung des Blutzuckers mit dem alleinigen Therapieziel der Symptombefreiheit erwogen werden. [15] (starker Konsens)	0

Therapie des Typ-1-Diabetes

Das Therapiekonzept des Typ-1-Diabetes besteht aus den Komponenten Insulintherapie, Ernährungskennntnisse, Schulung, Glukoseselbstkontrolle und psychosoziale Betreuung.

Insulintherapie

Die Indikation für eine Insulintherapie ist bei Typ-1-Diabetes immer und lebenslang gegeben. Voraussetzung für die Substitution des fehlenden Insulins bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sind Kenntnisse über den physiologischen Insulinbedarf sowie die pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften der therapeutisch verwendeten Insuline (► **Tab. 1**). 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.

Individueller Insulinbedarf

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

Strategien der Insulintherapie

Zur Insulintherapie sind einfache und aufwendigere („intensivierte“) Strategien verfügbar.

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 × täglich empfohlen. In der Regel werden fixe Insulinmischungen verwendet, die 2 × 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 erfolgversprechend.

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

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

Da für die Reduktion des Risikos für diabetesassoziierte Folgekomplikationen die mittel- und langfristige glykämische Kontrolle entscheidend ist, kann eine konventionelle Insulintherapie ausreichend sein, wenn die individuellen HbA_{1c}-Zielwerte erreicht werden, Hypoglykämien vermieden werden und die Lebensqualität durch die Therapie nicht eingeschränkt ist.

Intensivierte Therapie

Die intensivierte Insulintherapie ist definiert als Gabe von mindestens drei Insulininjektionen pro Tag. Vor allem aber ist sie gekennzeichnet durch eine Substitution von basalem Insulinbedarf mit langwirkendem „Basalinsulin“ und prandialem Insulinbedarf mit kurzwirksamem „Bulusinsulin“ zu den Mahlzeiten (Basal-Bolus-Prinzip). Synonyme der intensivierten Insulintherapie sind „Funktionelle Insulintherapie“ sowie „Flexible Insulintherapie“. Diese Therapie kann mit Insulinspritzen, Insulinpens oder Insulinpumpen (siehe Empfehlungen dort) durchgeführt werden.

Insulinarten

Gegenwärtig sind in Deutschland 2 unterschiedliche Gruppen von Insulinen zur Insulinersatztherapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes erhältlich: Humaninsuline und Insulinanaloga (► **Tab. 1**).

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

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
Zur Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen Humaninsuline (Normalinsulin oder Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip) oder Insulinanaloga (kurzwirksame oder langwirksame) eingesetzt werden. [36–43] (starker Konsens)	A

► **Tab. 1** Insulinarten – Wirkeigenschaften, unerwünschte Wirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen (mit Daten aus [16]).

	Wirkung				
	Eintritt	Maximum	Dauer	Anwendung in der Regel	Referenzen
Humaninsuline					
NPH-Insulin	1–2 h	6–7 h	14 h	2 × täglich	[17, 18]
Normalinsulin	30–60 min	3 h	8 h	0–30 min vor den Mahlzeiten	[19]
Mischinsulin NPH (70)/Normal (30)	30–60 min	3–3,5 h	14 h	vor Frühstück und Abendessen	[20, 21]
Insulinanaloga					
Degludec	1–2 h ¹	8–14 h geringes Maximum	>42 h	1 × täglich	[22–24]
Detemir	1 h	7–9 h	19–26 h	1 oder 2 × täglich	[18, 25, 26]
Glargin U100	1 h	8–12 h	20–27 h	1 oder 2 × täglich	[25–27]
Glargin U300	1–6 h ¹	12–16 h geringes Maximum	30–32 h	1 × täglich	[27, 28]
Aspart	20–25 min	120–150 min	4–5 h	0–15 min vor den Mahlzeiten	[29, 30]
Glulisin	20–25 min	120–150 min	4–5 h	0–15 min vor den Mahlzeiten	[19]
Lispro	20–25 min	120–150 min	4–5 h	0–15 min vor den Mahlzeiten	[31]
ultra rapid lispro	11–13 min	120 min	4–5 h	unmittelbar vor den Mahlzeiten	[82]
Faster Aspart	15 min	120 min	4 h	unmittelbar vor den Mahlzeiten	[29]
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	[30–33]
Kombinationsinsulin Degludec (70)/Aspart (30)	20–25 min	2–3 h	> 30 h	0–15 min vor einer oder vor zwei Hauptmahlzeiten	[34, 35]

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

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
Werden strenge Therapieziele angestrebt, ist der Einsatz kurzwirksamer und langwirksamer Insulinanaloga im Vergleich zu Normalinsulinen mit Vorteilen hinsichtlich HbA _{1c} -Absenkung sowie des Risikos für Hypoglykämien assoziiert. [43–45] (starker Konsens)	Statement

Insulinapplikation

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

Kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII)

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollte der Einsatz einer Insulinpumpentherapie bei Nichterreichen der individuellen Therapieziele unter intensiver Insulintherapie überprüft werden. [46–50] (starker Konsens)	B
Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollte bei häufigen Hypoglykämien bzw. bei rezidivierenden schweren Hypoglykämien unter intensiver Insulintherapie der Einsatz einer Insulinpumpentherapie überprüft werden. [49, 51] (starker Konsens)	B
Menschen mit Typ-1-Diabetes kann eine Insulinpumpentherapie bei folgenden Konstellationen angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> bei häufig unregelmäßigem Tagesablauf, z. B. Schichtarbeit, Tätigkeiten mit variierender körperlicher Aktivität, Probleme bei der Durchführung einer klassischen ICT/Spritzen-therapie (unter anderem zur Verbesserung der Lebensqualität) [52, 53], 	0

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<ul style="list-style-type: none"> bei geplanter Schwangerschaft (Beginn präkonzeptionell) bzw. zu Beginn einer Schwangerschaft, bei geringem Insulinbedarf, Expertenkonsens EK IV, bei unzureichender glykämischer Kontrolle der Stoffwechsellaage unter ICT, z. B. Dämmungsphänomen. [54–58] (starker Konsens)	
<p>Voraussetzungen für den Beginn einer Insulinpumpentherapie bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Beherrschung einer intensivierten Insulintherapie durch den Patienten, die Sicherstellung der Betreuung durch eine qualifizierte diabetologische Einrichtung mit entsprechender Erfahrung in der Anwendung von Insulinpumpen, Schulung zur Insulinpumpentherapie durch ein ausgebildetes Schulungsteam. Expertenkonsens (starker Konsens)	Statement

Blutglukoseselbstmessung, rtCGM und isCGM (FGM)

Die Präzision der Blutglukoseselbstmessungen ist für das Selbstmanagement ausreichend, wenn auch im Vergleich zu Labormessungen geringer [59, 60].

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>Selbstmanagement mithilfe von rtCGM oder isCGM (FGM) sollte angeboten werden, wenn individuelle Therapieziele nicht erreicht werden.</p> Expertenkonsens (starker Konsens) <p>Um die Vorteile eines rtCGM/isCGM-Systems effektiv nutzen zu können, bedarf es einer adäquaten Schulung und regelmäßigen diabetologischen Betreuung durch in der Nutzung dieser Systeme versierte Diabetesteam.</p> Expertenkonsens (starker Konsens)	B Statement

Ernährung

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

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>Für Menschen mit Typ-1-Diabetes ist weder eine spezifische Ernährungsform oder Diät noch sind spezifische „Diät-Lebensmittel“ erforderlich. Für sie gelten die allgemeinen Empfehlungen hinsichtlich einer gesunden Kost.</p> Expertenkonsens (starker Konsens)	Statement

Schulung/strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme

Bei der Therapie des Typ-1-Diabetes müssen Patienten die wesentlichen Therapiemaßnahmen (i. d. R. mehrmals tägliche Insulinsubstitution, Hypoglykämieprophylaxe usw.) entsprechend den individuellen Therapiezielen selbstverantwortlich umsetzen. Der Therapieerfolg und die Prognose der Menschen mit Typ-1-Diabetes sind deshalb sehr stark von ihren Fähigkeiten zur Selbstbehandlung abhängig [61–63]. Die dafür erforderlichen Kenntnisse und Fertigkeiten werden in strukturierten Patientenschulungen vermittelt. Durch die Schulungsmaßnahmen sollen die Patienten in die Lage versetzt werden (Empowerment bzw. Ermächtigung zum Selbstmanagement) „... auf der Basis eigener Entscheidungen den Diabetes bestmöglich in das eigene Leben zu integrieren, akute oder langfristige negative Konsequenzen des Diabetes zu vermeiden und die Lebensqualität zu erhalten“ [62].

Formen der Diabetesschulung

Basisschulung

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

Problemspezifische Schulungs- und Behandlungsprogramme

Sie richten sich an Patienten in besonderen, diabetesspezifischen Problemsituationen (z. B. Auftreten von Folgeerkrankungen, Hypoglykämieprobleme). Die Indikation für ein problemspezifisches Schulungs- und Behandlungsprogramm kann gegeben sein, wenn der Patient eine spezifische, neue Therapieform im Alltag umsetzen muss (z. B. Insulinpumpentherapie, kontinuierliches Glukosemonitoring), wenn bedeutsame Probleme im Zusammenhang mit Akutkomplikationen (z. B. Hypoglykämiewahrnehmungsstörung) oder im Zusammenhang mit Folgekomplikationen auftreten (z. B. Neuropathie, Sexualstörungen, diabetischer Fuß, Nephropathie, Retinopathie, kardiovaskuläre Ereignisse) oder

wenn besondere Situationen im Alltag bestehen, die die Umsetzung der Therapie erschweren (z. B. Schichtarbeit, Fasten, psychische Probleme) [61, 64].

Therapie in Sondersituationen

Krankenhausaufenthalte

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
Die Erkrankung „Typ-1-Diabetes“ soll in der Krankenakte während eines Krankenhausaufenthalts klar ersichtlich ausgewiesen werden. Expertenkonsens nach [65] (starker Konsens)	A
Bei allen Menschen mit Typ-1-Diabetes soll während eines stationären Aufenthalts eine Anordnung zum Blutglukosemonitoring erfolgen. Dabei sollen geschulte Patienten so weit wie möglich das Selbstmanagement fortführen können. Die Blutglukosewerte sollen allen betreuenden Teammitgliedern zugänglich sein. Ist kein HbA _{1c} -Wert aus den letzten 3 Monaten verfügbar, soll dieser bestimmt werden. Expertenkonsens (starker Konsens)	A
Hospitalisierte Patienten mit Typ-1-Diabetes sollen eine intensivisierte Insulintherapie mit Basalinsulin und Bolusinsulin/Pumpentherapie erhalten. Expertenkonsens nach [11] (starker Konsens)	A
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. Expertenkonsens nach [11] (starker Konsens)	B

Therapie bei Reisen

Aufgrund des 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 steht eine große Zahl 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 [66] und Eingang in die meisten strukturierten Patientenschulungen gefunden haben.

Akutkomplikationen

Diabetesasoziierte Notfälle sind bei Menschen mit Typ-1-Diabetes entweder die Folge eines Insulinmangels oder einer Insulinüber-

► **Tab. 2** Typische Symptome der Hypoglykämie (aus [67–71]).

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

dosierung. Sowohl eine Hypo- als auch eine Hyperglykämie kann lebensbedrohlich sein (► **Tab. 2**).

Hypoglykämie

Die Vermeidung von Hypoglykämien ist eine der größten Herausforderungen bei der Erreichung eines möglichst normnahen Blutglukosespiegels [11, 67].

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 [12, 68]:

- Milde Hypoglykämie: Die Hypoglykämie kann durch den Patienten selbstständig durch Kohlenhydrateinnahme therapiert werden.
- Schwere Hypoglykämie: Der Patient ist bei der Therapie der Hypoglykämie auf Fremdhilfe (z. B. durch Zugehörige oder medizinisches Personal) angewiesen (► **Tab. 3**).

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 [69]:

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

► **Tab. 3** Therapiemaßnahmen bei hypoglykämischen Menschen mit Typ-1-Diabetes.

Milde Hypoglykämie	Schwere Hypoglykämie		
Therapie durch Patienten möglich	Patient ist bei Bewusstsein, aber Therapie ist nicht mehr durch Patienten möglich	bei Bewusstlosigkeit	
		ohne i. v. Zugang (z. B. Familie/Fremde) 3 mg Glucagon intranasal als Nasenpulver (empfohlen ab einem Alter von 4 Jahren)	mit i. v. Zugang
20 g Kohlenhydrate (vorzugsweise Glukose, auch z. B. 200 ml Fruchtsaft möglich)	30 g Kohlenhydrate (Glukose)	1 mg Glukagon i. m. oder <u>s. c.</u> (CAVE: Erbrechen und Aspirationsgefahr)	50 ml 40 %ige Glukose ¹ 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.	

¹ bzw. 25 ml 40 %ige Glukose.

Behandlung der Hypoglykämie

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

Diabetische Ketoazidose

Die diabetische Ketoazidose (DKA) ist eine Stoffwechselentgleisung aufgrund eines absoluten oder relativen Insulinmangels und konsekutiver Verstoffwechselung von Fettsäuren, die mit oder ohne hyperosmolare Diurese und somit auch ohne massive Hyperglykämie entstehen kann. Ursachen der diabetischen Ketoazidose:

Die diabetische Ketoazidose tritt im klinischen Alltag auf bei

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

Biochemische Definition und Verdachtsdiagnose

Die diabetische Ketoazidose ist biochemisch definiert durch:

- Blutglukose > 250 mg/dl (13,9 mmol/l)² und
- Ketonämie und/oder
- Ketonurie mit arteriellem pH < 7,35 oder
- venösem pH < 7,3; Serum-Bikarbonat < 270 mg/dl (15 mmol/l)

► **Tab. 4** Symptome der diabetischen Ketoazidose (aus: [67, 72, 73]).

Gastrointestinale Symptome	Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen bis zur sogenannten 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. Dies kann in der Folge zu Mikrozirkulationsstörungen und auch zu Hyperviskosität mit thrombotischen Ereignissen führen.
Respiratorische Symptome	Das klinische Charakteristikum der schweren Entgleisung ist die metabolische Azidose, die respiratorisch kompensiert wird. Um eine Azidose mit pH-Werten von 7,1 und weniger zu kompensieren, fällt der Kohlendioxidpartialdruck in der Blutgasanalyse ab bis auf 15 mmHg. Die stark vertiefte, normofrequente oder leicht beschleunigte Atmung heißt „Kussmaul-Atmung“. Die Ausatemluft riecht nach Azeton, dem typischen, fruchtigen 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.

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

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 (► **Tab. 4**) begleitet wird oder eine Begleiterkrankung vorliegt. Zur Bestätigung der Diagnose sind weitere Laboruntersuchungen erforderlich.

Symptome

Laborchemische Diagnostik

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

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

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

Schweregrade der diabetischen Ketoazidose

Die Einteilung der diabetischen Ketoazidose in 3 Schweregrade erfolgt nach der Klassifizierung der American Diabetes Association (ADA) [74] (► **Tab. 5**).

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
Menschen mit Typ-1-Diabetes und dem klinischen Verdacht auf eine mittlere oder schwere diabetische Ketoazidose sollen umgehend stationär eingewiesen werden. Sie sollen in der Klinik auf der Grundlage eines detaillierten schriftlichen Behandlungsplans versorgt werden. [75] (starker Konsens)	A
Die Überwachung von Menschen mit Typ-1-Diabetes, die wegen einer diabetischen Ketoazidose behandelt werden, soll unter intensivmedizinischen Bedingungen erfolgen. Während der Behandlung der schweren Ketoazidose sollen klinische Beurteilung und Monitoring mindestens stündlich erfolgen. Expertenkonsens nach [67] (starker Konsens)	A

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
Die diabetische Ketoazidose soll nach folgenden Therapieprinzipien behandelt werden: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kreislaufstabilisierung mit initialer Volumengabe von 1 l in der ersten Stunde mit isotoner Lösung (0,9 % NaCl) (► Tab. 6); ▪ 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); ▪ Substitution von Kalium bereits im Normbereich in Abhängigkeit vom Schweregrad der Ketoazidose durch Zugabe von 40 mval Kaliumchlorid pro 1000 ml NaCl 0,9 %, Beispiel s. u.; ▪ langsame Normalisierung der Blutglukose durch „Niedrig-Dosis-Insulin“; Insulingabe immer intravenös über Perfusor (0,05–0,1 U/kg KG/h i. v.). <ul style="list-style-type: none"> – Ausgleich von Azidose und Ketose (Gabe von Bikarbonat nur bei pH-Wert < 7,0 und dann bis zu einer Korrektur bis 7,1); – Vermeidung von Therapiekomplicationen (Hypokaliämie, Hirnödem); – Diagnose und Therapie der auslösenden Ursachen der DKA. Expertenkonsens nach [76] (starker Konsens)	A

► **Tab. 5** Schweregrade der diabetischen Ketoazidose.

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)

Menschen mit Typ-1-Diabetes unterschätzen die Gefährlichkeit einer Ketoazidose erheblich, da diese – im Vergleich zu der Akutkomplikation in Form einer Hypoglykämie – eher selten auftritt. Oft ist den Betroffenen aufgrund der zumeist länger zurückliegenden Schulung zum Thema Ketoazidose nicht präsent, wie sie eine Ketoazidose selbst behandeln können. Daher sollte in regelmäßigen Abständen bei Kontrolluntersuchungen das Thema „Ketoazidose erkennen und rechtzeitig behandeln“ angesprochen werden. Wünschenswert wäre die Entwicklung eines evaluierten Kurzschulungsmoduls oder einer anderen Form der leicht abrufbaren Information zur Ketoazidose (z. B. eine Smartphone-App). In jedem Falle sollen Betroffene wissen, dass eine Ketoazidose medizinisch eine gefährliche Situation darstellt und im Zweifelsfall unverzüglich ärztliche Hilfe über den Rettungsdienst in Anspruch genommen werden soll.

Kontrolle auf diabetesassoziierte Folgeerkrankungen und begleitende Risikofaktoren

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
Zur Diagnostik von Lipohypertrophien sollten eine Inspektion der Einstichstellen und die Palpation der Haut mindestens jährlich, bei Auffälligkeiten und insbesondere bei unerklärlich schwankender Stoffwechsellage vierteljährlich erfolgen. Expertenkonsens (starker Konsens)	B
Ab dem 11. Lebensjahr oder nach einer Diabeteserkrankungsdauer von 5 Jahren sollten bei Menschen mit Typ-1-Diabetes ohne bekannte diabetesassoziierte Folge- oder Begleiterkrankungen folgende Früherkennungsuntersuchungen regelmäßig durchgeführt werden: a) Bestimmung der Albumin-Kreatinin-Ratio und Berechnung der glomerulären Filtrationsrate zur Früherkennung einer Mikroalbuminurie und Nephropathie. Expertenkonsens EK IV nach [77] (starker Konsens) b) Ein ophthalmologisches Screening des Fundus in Mydriasis I. Wenn keine diabetische Netzhautveränderung festgestellt wird, soll das Screeningintervall bei bekanntem geringem Risiko (= kein ophthalmologisches Risiko und kein allgemeines Risiko) 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 vorläge; für alle anderen Risikokonstellationen soll das Screeningintervall ein Jahr betragen. vergl. [78] (starker Konsens) c) Anamnese und Untersuchung zur Früherkennung einer Neuropathie, mindestens jährlich. Expertenkonsens nach NVL Neuropathie [79] (starker Konsens) d) Anamnese und Untersuchung zur Früherkennung von Fußkomplikationen, mindestens jährlich. Expertenkonsens nach [80] (starker Konsens) e) Untersuchung des Herz-Kreislauf-Systems, risikoadaptiert [Expertenkonsens nach [81]. Dazu gehört neben einer körperlichen Untersuchung die Bestimmung biochemischer Parameter für kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Blutdruckmessung, Bestimmung der Blutlipide zur Früherkennung von Fettstoffwechselstörungen. Expertenkonsens (starker Konsens)	B

Leitlinieninformation

Die Erstellung der evidenzbasierten Leitlinie erfolgte im Auftrag der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG). Präsident der DDG war zu diesem Zeitpunkt Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland (2017–2019). Die Leitlinie ist von 03/2018 bis 03/2023 gültig.

► **Tab. 6** Beispiel eines Infusionsplans zur Substitution von Flüssigkeit und zum Ausgleich des Kaliummangels.

Infusionslösung	Menge und Zeitraum
0,9 % NaCl 1000 ml	1000 ml über 1 Stunde
0,9 % NaCl 1000 ml mit Kaliumchlorid	1000 ml über die nächsten 2 Stunden
0,9 % NaCl 1000 ml mit Kaliumchlorid	1000 ml über die nächsten 2 Stunden
0,9 % NaCl 1000 ml mit Kaliumchlorid	1000 ml über die nächsten 4 Stunden
0,9 % NaCl 1000 ml mit Kaliumchlorid	1000 ml über die nächsten 4 Stunden
0,9 % NaCl 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
< 3,5	ggf. zusätzlich orale Gabe von Kalium

Nach 12 Stunden ist die Herz-Kreislauf-Situation zu beurteilen und die Flüssigkeitszufuhr entsprechend anzupassen. Die S3-Leitlinie „Intravasale Volumentherapie bei Erwachsenen“ (AWMF-Reg.-Nr. 001-020) empfiehlt, dass zum Volumenersatz bei Intensivpatienten balancierte kristalloide Lösungen verwendet werden sollen.

Vom Vorstand der DDG benannte Expertengruppe:

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

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

- Elisabeth Schnellbacher; Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschlands, Birkenfeld
- Prof. Dr. Horst H. Klein, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Bochum
- Dr. Til Uebel, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin, Ittlingen
- Diana Droßel, Deutsche Diabetes Hilfe – Menschen mit Diabetes, Eschweiler

Interessenkonflikt

Eine Übersicht über die Interessenkonflikte findet sich im Leitlinienreport unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-013m_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2018-04.pdf

Literatur

- [1] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2017; 40 (Suppl. 1): S11–S24. doi:10.2337/dc17-S005. EK IV

- [2] Johnson DD, Palumbo PJ, Chu CP. Diabetic ketoacidosis in a community-based population. *Mayo Clin Proc* 1980; 55 (2): 83–88. EK III
- [3] Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974; 2: 1279–1283. EK III
- [4] Palmer JP, Asplin CM, Clemons P et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science* 1983; 222: 1337–1339. EK III
- [5] 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): 565–571. EK III
- [6] Bingley PJ, Bonifacio E, Mueller PW. Diabetes Antibody Standardization Program: first assay proficiency evaluation. *Diabetes* 2003; 52 (5): 1128–1136. EK III
- [7] 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): 846–852. EK III
- [8] Schlosser M, Mueller PW, Torn C et al. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for insulin autoantibodies. *Diabetologia* 2010; 53 (12): 2611–2620. EK III
- [9] 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): 301–307. EK III
- [10] National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. 2015. EK IV
- [11] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. *Diabetes Care* 2017; 40: 01. EK IV
- [12] 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): 977–986. EK Ib
- [13] 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): 1683–1689. EK IIb
- [14] 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): 729–736. EK IIb
- [15] Deutsche Diabetes Gesellschaft. S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. Angemeldete Leitlinie in Entstehung. Im Internet: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/057-017.html>. EK IV
- [16] Lipska KJ, Hirsch IB, Riddle MC. Human Insulin for Type 2 Diabetes: An Effective, Less-Expensive Option. *JAMA* 2017; 318 (1): 23–24. doi:10.1001/jama.2017.6939. EK IV/LoE 4
- [17] 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): 2204–2210. doi:10.2337/dc15-0801. EK IV
- [18] 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* 2004; 53 (Suppl. 2): A152. EK IV
- [19] Becker RHA, Frick AD. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glulisine. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47 (1): 7–20. doi:10.2165/00003088-200847010-00002. EK III
- [20] 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): 1612–1614. doi:10.2337/diacare.20.10.1612. EK III
- [21] Woodworth JR, Howey DC, Bowsher RR et al. Comparative pharmacokinetics and glucodynamics of two human insulin mixtures. 70/30 and 50/50 insulin mixtures. *Diabetes Care* 1994; 17 (5): 366–371. EK II
- [22] 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): 1193–1201. doi:10.1517/17425255.2015.1058779. EK III
- [23] Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53 (9): 787–800. doi:10.1007/s40262-014-0165-y. EK I
- [24] Nosek L, Coester HV, Roepstorff C et al. Glucose-Lowering Effect of Insulin Degludec is Independent of Subcutaneous Injection Region. *Clin Drug Invest* 2014; 34 (9): 673–679. doi:10.1007/s40261-014-0218-x. EK II
- [25] 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. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16 (1): 57–62. doi:10.1111/dom.12178. EK II
- [26] 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): 648–659. doi:10.1111/j.1463-1326.2007.00756.x. EK I
- [27] Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K et al. New insulin glargine 300 Units · mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycaemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL⁻¹: The ELEMENT 1 study. *Diabetes Care* 2015; 38 (4): 637–643. doi:10.2337/dc14-0006. EK II
- [28] 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): 254–260. doi:10.1111/dom.12415. EK II
- [29] 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): 551–559. doi:10.1007/s40262-017-0514-8. EK II
- [30] 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): 479–485. doi:10.1089/dia.2008.0019. EK II
- [31] Famulla S, Hövelmann 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): 1486–1492. doi:10.2337/dc16-0610. EK II/LoE
- [32] 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): 800–803. doi:10.2337/diacare.21.5.800. EK III
- [33] 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): 865–866. EK III
- [34] 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): 583–590. doi:10.1007/s40266-015-0272-y. EK II
- [35] 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): 255–265. doi:10.1007/s13300-014-0070-2. EK II
- [36] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag A05-02. Version 1.0; 2007. EK Ia
- [37] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag A05-01. Version 1.0; 2010. EK Ia

- [38] 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): 385–397. EK Ia
- [39] 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): 372–378. EK Ia
- [40] 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): 1607–1619. EK Ia
- [41] 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): 1112–1117. EK Ib
- [42] Hermansen K, Fontaine P, Kukuljia 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): 622–629. EK Ib
- [43] Bühn S, Breuing J, Mathes T et al. Evidenzbericht zu ausgewählten Rechercheaufgaben im Rahmen der S3-Leitlinie „Therapie des Typ-1-Diabetes“. Witten/Herdecke: IFOM – Institut für Forschung in der Operativen Medizin (Universität Witten/Herdecke). 2016
- [44] 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. doi:10.1002/14651858.CD012161. EK Ia/LoE 1++
- [45] Vardi M, Jacobson E, Nini A et al. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD006297. EK Ia/LoE 1+
- [46] 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): 2590–2596. EK Ia
- [47] 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): 729–740. EK Ia
- [48] 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): 941–951. EK Ia
- [49] 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): 765–774. EK Ib
- [50] Bolli GB, Kerr D, Thomas R et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care* 2009; 32 (7): 1170–1176. EK Ib
- [51] Steineck I, Cederholm J, Eliasson B et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ* 2015; 350: h3234. EK Ib
- [52] 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): 607–617. EK Ia
- [53] 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): 141–147. EK Ib
- [54] Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB et al. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197 (5): 447–456. EK Ia
- [55] Farrar D, Tuffnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD005542. EK Ia
- [56] Chen R, Ben-Haroush A, Weismann-Brenner A et al. Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusions. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197 (4): 404–405. EK Ib
- [57] Cypryk K, Kosinski M, Kaminska P et al. Diabetes control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes treated during pregnancy with continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily insulin injections. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118 (6): 339–344. EK Ib
- [58] Gimenez M, Conget I, Nicolau J et al. Outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes intensively treated with continuous subcutaneous insulin infusion or conventional therapy. A case-control study. *Acta Diabetol* 2007; 44 (1): 34–37. EK III
- [59] Alto WA, Meyer D, Schneid J et al. Assuring the accuracy of home glucose monitoring. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15 (1): 1–6. EK III
- [60] Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA* 2006; 295 (14): 1688–1697. EK IV
- [61] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Diabetes – Strukturierte Schulungsprogramme – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. Im Internet (Stand: 04.11.2017. EK IV): <http://www.dm-schulung.versorgungsleitlinien.de>
- [62] Kulzer B, Albus C, Herpertz S et al. Psychosoziales und Diabetes (Teil 1). *Diabetologie und Stoffwechsel* 2013; a 8 (3): 198–242. doi:10.1055/s-0033-1335785. EK IV
- [63] Kulzer B, Albus C, Herpertz S et al. Psychosoziales und Diabetes (Teil 2). *Diabetologie und Stoffwechsel* 2013; b 8 (4): 292–324. doi:10.1055/s-0033-1335889. EK IV
- [64] Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M. Problemspezifische Patientenschulung. Übersicht zu einem wesentlichen Bestandteil der Diabetes-therapie. *Diabetologie* 2008; 4 (5): 361–367. EK III
- [65] American Diabetes Association. 14. Diabetes Care in the Hospital. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S120–S127. doi:10.2337/dc17-S017. EK IV
- [66] Chen HS, Wu TE, Jap TS et al. Effects of health education on glycemic control during holiday time in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Manag Care* 2008; 14 (1): 45–51. EK Ib/LoE
- [67] Canadian Diabetes Association. 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Im Internet (Stand: 23.07.2017. EK IV): http://guidelines.diabetes.ca/app_themes/cdacpg/resources/cpg_2013_full_en.pdf
- [68] Graveling AJ, Frier BM. Hypoglycaemia: an overview. *Prim Care Diabetes* 2009; 3 (3): 131–139. EK III
- [69] Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008; 57 (12): 3169–3176. EK III
- [70] Deary IJ, Hepburn DA, MacLeod KM et al. Partitioning the symptoms of hypoglycaemia using multi-sample confirmatory factor analysis. *Diabetologia* 1993; 36 (8): 771–777. EK III/LoE 3
- [71] McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet Med* 2001; 18 (9): 690–705. EK III
- [72] Haak T, Kellerer M, Deutsche Diabetes Gesellschaft. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Mainz: Kirchheim; 2009. EK IV
- [73] 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): 2739–2748. EK IV
- [74] Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 (7): 1335–1343. EK IV
- [75] 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): 41–46. EK Ib

- [76] Joint British Diabetes Societies for inpatient care. The Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults. Second Edition Update: September 2013. Im Internet (Stand: 23.09.2017. EK IV): http://www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS_IP_DKA_Adults_Revised.pdf
- [77] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Version Konsultation 1.0.; 2010. EK IV
- [78] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes – Langfassung, 2. Auflage. Version 2. Im Internet (Stand: 19.10.2017. EK IV): <http://www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de>
- [79] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter. 2010. EK IV
- [80] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen. Version 2.8; 2006. EK IV
- [81] Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. 2010. EK IV
- [82] Linnebjerg H, Zhang Q, LaBell E et al. Pharmacokinetics and Glucodynamics of Ultra Rapid Lispro (URLi) versus Humalog (Lispro) in Younger Adults and Elderly Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: A Randomised Controlled Trial. *Clinical Pharmacokinetics* 2020. doi:10.1007/s40262-020-00903-0